

ISSN 2223-2966



СОВРЕМЕННАЯ НАУКА:
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

№5 2021 (МАЙ)

Учредитель журнала
Общество с ограниченной ответственностью
«НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

Журнал издается с 2011 года.

Редакция:

Главный редактор
А.В. Царегородцев
Выпускающий редактор
Ю.Б. Миндлин

Подписной индекс издания
в каталоге агентства «Пресса России» — 80016
В течение года можно произвести подписку
на журнал непосредственно в редакции.

Издатель:

Общество с ограниченной ответственностью
«Научные технологии»

Адрес редакции и издателя:
109443, Москва, Волгоградский пр-т, 116-1-10
Тел/факс: 8(495) 142 8681
E-mail: redaktor@nauteh.ru
<http://www.nauteh-journal.ru>

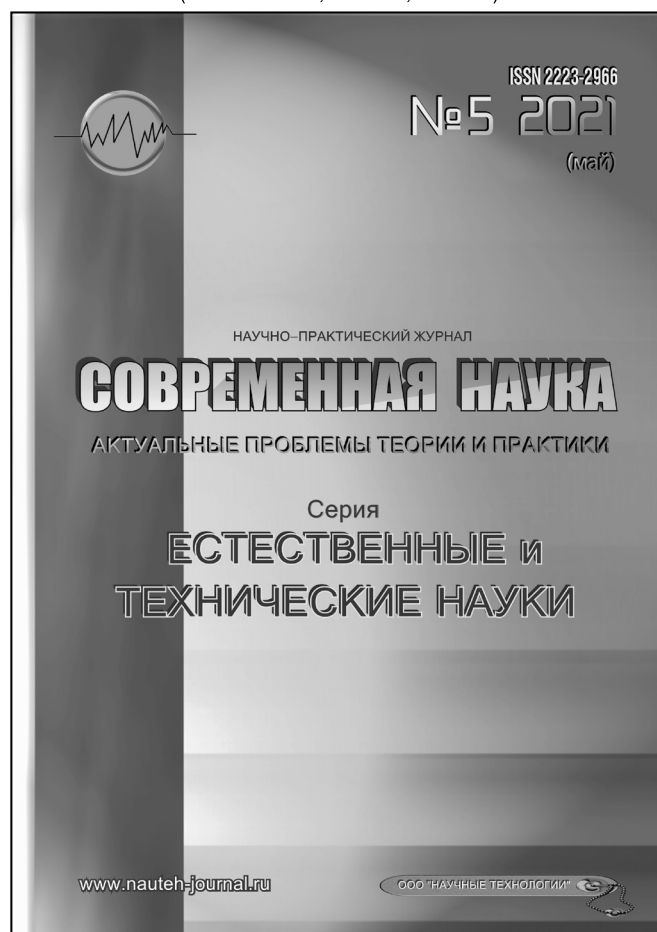
Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77-44912 от 04.05.2011 г.

Научно-практический журнал

Scientific and practical journal

(БАК 05.13.00, 03.02.00, 14.01.00)



В НОМЕРЕ:

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ, ИНФОРМАТИКА,
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА
И УПРАВЛЕНИЕ,
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Авторы статей несут полную ответственность
за точность приведенных сведений, данных и дат.

При перепечатке ссылка на журнал
«Современная наука:
Актуальные проблемы теории и практики» обязательна.

Журнал отпечатан в типографии
ООО «КОПИ-ПРИНТ» тел./факс: (495) 973-8296
Подписано в печать 20.05.2021 г. Формат 84x108 1/16
Печать цифровая Заказ № 0000 Тираж 2000 экз.

ISSN 2223-2966



Редакционный совет

Атаев Алевдин Рашитханович — д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет

Безруких Марьям Моисеевна — д.б.н., профессор, Институт возрастной физиологии РАО

Бекетов Сергей Валериевич — д.б.н., ФГБНУ НИИ Пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева

Белых Владимир Иванович — д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Грачев Николай Николаевич — доктор высшей степени в области технических наук (DoctorHabilitatus), профессор, Московский государственный институт электроники и математики НИУ ВШЭ (технический университет)

Гусева Анна Ивановна — д.т.н., профессор, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Зубкова Валентина Михайловна — д.б.н., профессор, Российский государственный социальный университет

Каллаев Нажмудин Омаркадиевич — д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет

Квасов Андрей Иванович — д.т.н., профессор, Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д. Серикбаева

Корнеев Андрей Матиславович — д.т.н., профессор, Липецкий государственный технический университет

Корягина Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кравец Бронислава Борисовна — д.м.н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кулик Сергей Дмитриевич — д.т.н., с.н.с., Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Матвеев Всеволод Борисович — д.м.н., профессор, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, член-корреспондент РАН

Надежкин Сергей Михайлович — д.б.н., профессор, Всероссийский НИИ селекции и семеноводства овощных культур Россельхозакадемии

Овезов Алексей Мурадович — д.м.н., доцент, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Олейникова Светлана Александровна — д.т.н., доцент, Воронежский государственный технический университет

Рахимов Ильгизар Ильясович — д.б.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет

Ромашкова Оксана Николаевна — д.т.н., профессор, Московский городской педагогический университет

Симаков Юрий Георгиевич — д.б.н., профессор, Московский государственный университет им. К.Г. Разумовского (ПКУ)

Симоненков Алексей Павлович — д.м.н., профессор, независимый эксперт

Трапезов Олег Васильевич — д.б.н., в.н.с., ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»

Федорова Оксана Ивановна — д.б.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

Харитонов Михаил Анатольевич — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Общая биология

Азадалиева С.Ф., Ганбаров Х.Г., Джафаров М.М., Гусейнова С.И. — Влияние количества биомассы на образование наночастиц серебра грибом *saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR1

Azadaliyeva S., Ganbarov K., Jafarov M., Huseynova S. — Influence of biomass quantity on the formation of silver nanoparticles by *saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR17

Брюханов И.И. — Особенности формирования и роста кедровых лесов в различных ландшафтных условиях Восточного Саяна

Briukhanov I. — Features of the formation and growth of cedar forests in various landscape conditions of the Eastern Sayan 12

Бугеро Н.В., Ильина Н.А. — Микробиота кишечника на фоне blastocystosis у онкологических больных

Bugero N., Ilyina Natalia — Intestinal microbiota on the background of blastocystosis in cancer patients 16

Галикеева Г.Ф., Галимова Э.М., Любина С.В. — Молекулярно-генетическое исследование связи аллельного состояния генов клеточного цикла и предрасположенности к онкологическим заболеваниям

Galikeeva G., Galimova E., Lubina S. — Molecular genetic study of the relationship between the allelic state of cell cycle genes and the predisposition to cancer 24

Захаров Н.Е., Кондрашова И.Н., Кондыкова Н.Н. — Особенности влияния экологических факторов на показатели гуморального иммунитета организма человека

Zakharov N., Kondrashova I., Kondykova N. — Peculiarities of the influence of environmental factors on the humoral immunity indicators of human body 28

Конокпоева Л.А., Худякова Н.Е., Сафонова О.В., Шмакова Н.Ю., Петунина С.С. — Биотопическое распределение прямокрылых насекомых (orthoptera) некоторых окрестностей села Ильинка

Konokpoeva L., Khudyakova N., Safonova O., Shmakova N., Petyunina S. — Biotopic distribution of orthoptera in some environments of the village Ilyinka 32

Попова Я.П., Денисова Я.В. — Видовое разнообразие фитоценозов при проведении инженерно-экологических исследований на юге о. Кунашир

Popova Ya., Denisova Ya. — Species diversity of phytocenoses during engineering and environmental surveys in the south of the island. Kunashir 38

Хайсанова В.С., Васильев Д.А. — Изучение антибиотикоустойчивости бактерий вида *P. Multocida*

Khasanova V., Vasiliev D. — Study of antibiotic resistance of bacteria species of *P. Multocida* 46

Шмакова Н.Ю., Худякова Н.Е., Сафонова О.В., Петунина С.С., Конокпоева Л.А. — Особенности передачи и накопления тяжелых металлов в пищевой цепи «почва-трава-пчелы-мед» на примере Алтая

Shmakova N., Khudyakova N., Safonova O., Petyunina S., Konokpoeva L. — Features of transfer and accumulation of heavy metals in the food chain "soil-grass-bees-honey" on the example of Altay 50

Информатика, вычислительная техника и управление

Антропова В.Р., Сушков В.В., Сухачев И.С., Сидоров С.В., Лосев Ф.А. — Использование нейросетевых технологий при повышении

надежности электротехнических комплексов
Antropova V., Sushkov V., Sukhachev I., Sidorov S., Losev F. — Application of neural network technologies for increasing the reliability of electrical complexes 56

Галимова Е.Ю., Белов С.В. — Применение метрик сложности в процессе тестирования программных систем	Перьков К.А. — Моделирование движения 4-х ногого мобильного прыгающего робота
<i>Galimova E., Belov S.</i> — Application of difficulty metrics in the process of testing software systems 59	<i>Perkov K.</i> — simulation of the movement of a 4-legged mobile jumping robot 97
Канищев И.С. — Восстановление пропущенных значений в задачах классификации при несбалансированности данных	Савинов С.В. — Способы и методы повышения эффективности мелкосерийного производства
<i>Kanishchev I.</i> — Recovering missing values in classification tasks with data imbalances 63	<i>Savinov S.</i> — Ways and methods for improving the efficiency of small-scale production. 104
Керибаева Т.Б. — Методология управления беспилотным летательным аппаратом	Топчиева О.Ю. — Автоматизация процесса очистки вагонов от примершей и слежавшейся массы магнитоимпульсным способом
<i>Keribayeva T.</i> — Unmanned aircraft control methodology 67	<i>Topchieva O.</i> — Automation of the process of cleaning cars from example and trained mass by magnetic pulse method 111
Кобышев К.С., Молодяков С.А. — Анализ и классификация алгоритмов извлечения отношений из текстовых данных	Шедько Ю.Н., Шедько А.Ю. — Применение компиляторов в концепции цифрового правительства
<i>Kobyshev K., Molodyakov S.</i> — Analysis and classification of algorithms for relation extraction from text data 71	<i>Shedko Y., Shedko A.</i> — Application of compilers in the digital government concept. 118
Козлов А.В. — Тестирование и анализ атак на криптопротокол Kerberos с помощью программного стенда системы аутентификации	Шоберг А.Г., Чепурко С.А. — Внедрение цифровых водяных знаков в изображение с повышенной устойчивостью к поворотам на фиксированные углы
<i>Kozlov A.</i> — Testing and analysis of attacks on the Kerberos cryptoprotocol using the authentication system software stand 80	<i>Shoberg A., Chepurko S.</i> — Digital watermark implementation in image with increased resistance to turns at fixed angles. 124
Нерсиян Н.Г. — Алгоритм удержания курса БПЛА путём перераспределения управляющих сигналов	
<i>Nersisyan N.</i> — Algorithm for holding the UAV course by redistributing control signals 85	
Павлов В.Ю., Симдянкин В.Д. — Исследование применимости технологий искусственного интеллекта для распознавания недостоверной информации	
<i>Pavlov V., Simdiankin V.</i> — Investigation of the artificial intelligence technologies applicability for recognizing wrong information. 91	
	Клиническая медицина
	Авдеев И.В. — Влияние генетически обусловленного алиментарно-конституционального ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы: обзор литературы
	<i>Avdeev I.</i> — The influence of genetically determined alimentary-constitutional obesity on the state of the cardiovascular system: literature review 130
	Аксенова С.В., Васильева О.А., Матяева А.Д. — Исторический взгляд на развитие и современные возможности кератопластики (обзор литературы)
	<i>Aksenova S., Vasilyeva O., Matyaeva A.</i> — Historical view on the development and modern possibilities of keratoplasty (literature review). 135

- Вишнева Е.М., Веснина Н.С.** — Неврологические аспекты COVID-19 и его влияние на формирование деменции у пожилых людей
Vishneva E., Vesnina N. — Neurological aspects of COVID-19 and its impact on the formation of dementia in the elderly 140
- Вишнева Е.М., Егорова Е.А., Калабина А.С., Редькина В.П.** — Факторы риска летального исхода у пациентов с внебольничной пневмонией
Vishneva E., Yegorova E., Kalabina A., Redkina V. — Risk factors for death in patients with community-acquired pneumonia 150
- Заяева А.А., Климчук А.В., Кошукова Г.Н., Середа Е.В., Энзель Д.А.** — Особенности клинического течения и распространенности заболеваний щитовидной железы в Судакском районе республики Крым за период 2018–2020 гг.
Zayaeva A., Klimchuk A., Koshukova G., Sereda E., Enzel D. — Features of the clinical course and prevalence of thyroid diseases in the Sudaksky district of the republic of Crimea for the period 2018–2020 154
- Кручинина М.В., Светлова И.О., Азгалдян А.В., Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н., Яковина И.Н., Осипенко И.В.** — Профиль жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от стадии заболевания
Kruchinina M., Svetlova I., Azgaldyan A., Osipenko M., Valuiskikh E., Shashkov M., Sokolova A., Kruchinin V., Yakovina I., Osipenko I. — Fatty acid profile of erythrocyte membranes and blood serum in patients with inflammatory intestinal diseases depending on the stage of the disease 161
- Лепилин А.В., Оганесян А.А., Петраш Д.А., Тишков Д.С.** — Распространенная одонтогенная гнилостно-некротическая флегмона дна полости рта, осложненная двусторонним маститом и сепсисом. Клинический случай
Lepilin A., Oganesyanyan A., Petrash D., Tischkov D. — Extended necrotic odontogenic infection of the mouth floor complicated by bilateral mastitis and sepsis. Case report. 185
- Ломакина М.В.** — Особенности стоматологического статуса у пациентов с нарушением сердечного ритма на фоне приема антикоагулянтов
Lomakina M. — Oral health in patients with heart rate disorder taking anticoagulants 190
- Макарчук О.А.** — Взаимосвязь кариозных поражений у детей до 3 лет со степенью гипоксии плода
Makarchuk O. — Relationship of cariosis in children under 3 years old with the degree of fetal hypoxia 193
- Максимова Н.В.** — Сравнительный анализ различных методик коррекции преддверия рта на беззубой нижней челюсти при подготовке к протезированию
Maksimova N. — Comparative analysis of various techniques for correcting the vestibule of the mouth on the toothless lower jaw in preparation for prosthetics 197
- Рамазанов М.Р., Абдурахманова З.М.** — Способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы
Ramazanov M., Abdurakhmanova Z. — Method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer 200
- Толстова А.С., Морозов М.В., Родин О.В., Фазиллов Н.А., Кох А.А., Безжонова А.А.** — Синдромом поликистозных яичников и их взаимосвязь с микробиотой кишечника и влагалища (Обзор литературы)
Tolstova A., Morozov M., Rodin O., Fazilov N., Kokh A., Bezzhonova A. — Polycystic Ovary Syndrome and their relationship with gut and vaginal microbiota (Literature Review) 206
- Чаплыгина Е.В., Гужвина Е.Н.** — Гестационный сахарный диабет как фактор риска развития неблагоприятных исходов беременности
Chaplygina E., Gyzhvina E. — Gestational diabetes mellitus as a risk factor of adverse pregnancy 215

Чернуха С.Н., Вильцанюк И.А. — Анализ причин нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных с метаболическим синдромом <i>Chernukha S., Viltaniuk I.</i> — Analysis the causes of gastric motility disorders in patients with metabolic syndrome 220	Швецов И.С. — Влияние pH среды гидратируемого раствора на морфологические характеристики лецитиновых липосом <i>Shvetsov I.</i> — Effect of the pH of the hydrated solution medium on the morphological characteristics of lecithin liposomes 236
Шахул Хамид Абдул Баситх, Макияня Л.Г., Абу Заалан Вессам, Айрапетов Г.А., Ауде Ф.С., Шиндиев К.А. — Современное состояние диагностики и лечения ревматоидного артрита <i>Abdul Basith Shahul Hameed., Makinyan L., Abo Zaalán Wessam, Airapetov G., Aude F., Shindiev K.</i> — Current state of diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis 224	Щербатых Д.Е. — Роль полиморфизма гена BRCA1 у пациентов с рецидивирующим раком яичников <i>Scherbatykh D.</i> — The role of BRCA1 gene polymorphism in patients with recurrent ovarian cancer 241
Швецов И.С. — Аппликационные гемостатические средства. возможности и перспективы альгината натрия и хитозана <i>Shvetsov I.</i> — Application hemostatic agents. possibilities and prospects of sodium alginate and chitosan 230	Информация Наши авторы. Our Authors 247 Требования к оформлению рукописей и статей для публикации в журнале 251

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА БИОМАССЫ НА ОБРАЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ГРИБОМ SACCHAROMYCES ELLIPSOIDEUS BSU-XR1

INFLUENCE OF BIOMASS QUANTITY ON THE FORMATION OF SILVER NANOPARTICLES BY SACCHAROMYCES ELLIPSOIDEUS BSU-XR1

**S. Azadaliyeva
K. Ganbarov
M. Jafarov
S. Huseynova**

Summary. The aim of current study was to investigate the ability of silver nanoparticles formation by *Saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR1 depending on the biomass quantity. As a result of UV — VIS spectrophotometric analyses of the obtained reaction mixture, it has been determined that the high amount of nanoparticles was observed in range of 5–15g wet biomass. Yield of nanoparticles in 20 g biomass was very low. When specimens taken from each mixture were examined on a scanning electron microscope, the size of silver nanoparticles were found to be 8.63–16.9 nm in 5 g biomass, 17.2 nm in 10 g biomass and 22.4 nm in 15 g biomass. The formed silver nanoparticles were round shaped in all three specimens. X-ray spectroscopic analyses of the samples have demonstrated the specific adsorption peak (Ag L α) for silver nanoparticles. It has been established that when the amount of wet biomass of *Saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR1 increased from 5 to 15 g in the reaction mixture, the size of nanoparticles increased by 1.3–2.6 times. It was concluded that optimal biosynthesis of silver nanoparticles was obtained in 10g of biomass.

Keywords: *Saccharomyces ellipsoideus*, biomass, silver nanoparticles, UV spectrophotometer, scanning electron microscope, X-ray spectroscopy.

Азадалиева Саадат Фазаимовна

Докторант, Университет Одлар Юрду
azadaliyevaseadet@gmail.com

Ганбаров Худаверди Ганбарович

Д.б.н., профессор, Бакинский Государственный
Университет
Khuda1949@mail.ru

Джафаров Мирмуса Миришович

Д.б.н., профессор, Бакинский Государственный
Университет
Safarov67@mail.ru

Гусейнова Санам Исмаиловна

Д.философии по биологии, Бакинский
Государственный Университет
aliyevasenem@mail.ru

Аннотация. Целью настоящего исследования было изучение возможности образования наночастиц серебра дрожжевым грибом *Saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR1 в зависимости от количества биомассы. В результате спектрофотометрического анализа UV–VIS полученной реакционной смеси было определено, что высокое количество наночастиц наблюдалось в диапазоне 5–15 г влажной биомассы. Выход наночастиц при 20 г биомассы был очень низким. Образцы, взятые из каждой смеси, были исследованы на сканирующем электронном микроскопе и показано, что размер наночастиц серебра составляет 8,63–16,9 нм при 5 г биомассы, 17,2 нм при 10 г биомассы и 22,4 нм при 15 г биомассы. Во всех трех вариантах наночастицы имели округлую форму. Рентгеноспектральный анализ образцов продемонстрировал специфический пик адсорбции (Ag L α) для наночастиц серебра. Установлено, что при увеличении количества влажной биомассы гриба *Sac. ellipsoideus* BSU-XR1 в реакционной смеси с 5 до 15 г размер наночастиц увеличивался в 1,3–2,6 раза. Был сделан вывод, что оптимальный биосинтез наночастиц серебра происходит при 10 г биомассы.

Ключевые слова: *Saccharomyces ellipsoideus*, биомасса, наночастицы серебра, УФ-спектрофотометр, сканирующий электронный микроскоп.

Использование микроорганизмов очень предпочтительно для получения наночастиц биологическими методами. Для этого используются дрожжи (Zhang et al. 2001; Jafarov et al., 2017), плесневые грибы (Bharde et al., 2006; Ganbarov et al., 2014a и 2014b) и бактерии (Sadowski et al. 2008; Narayanan, Sakthivel, 2010). С помощью дрожжей рода *Saccharomyces* и *Candida* синтезируют наночастицы металлов, таких как серебро, золото, цинк, селен, титан, платина и др. (Mourato et al., 2011; Li et al., 2011). Наночастицы серебра привлекают

больше внимания благодаря своей оптимальной площади поверхности, уникальным физическим, химическим и биологическим свойствам (Monteiro et al., 2012; Atef et al., 2013; Roberto et al., 2014; Shailesh et al., 2015).

Известно, что виды рода *Saccharomyces* широко используются в домашнем хозяйстве, выпечке хлеба, производстве пива и вина. Они были одним из ингредиентов нашей еды с древних времен. Поэтому получение наночастиц из этих грибов совершенно безвредно для



Рис. 1. Потемнение цвета реакционной смеси во время инкубации с биомассой *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1. А — контроль; Б — опыт

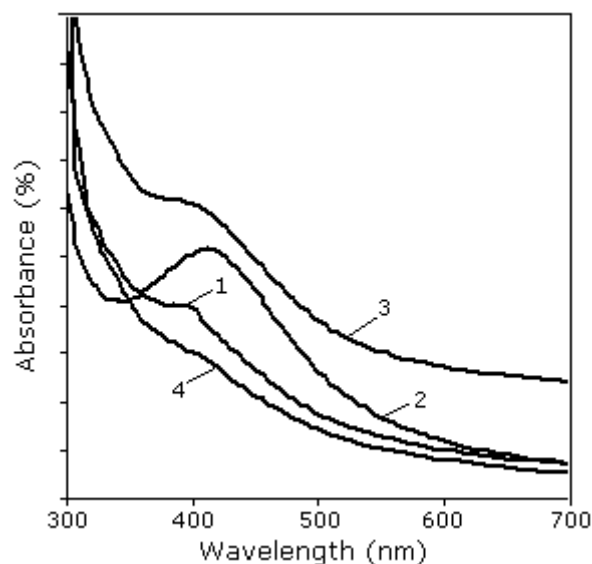


Рис. 2. УФ-спектр образующихся наночастиц серебра в зависимости от количества биомассы *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1. Биомасса: 5 г (1); 10 г (2); 15 г (3) и 20 г (4).

людей, работающих в технологическом процессе. В связи с этим виды рода *Saccharomyces* были использованы для получения наночастиц серебра и золота (Fengjiao et al., 2013; Kaler et al., 2013; Sahib et al., 2017). Также сообщалось о антибактериальной активности *Saccharomyces cerevisiae* в отношении патогенных бактерий (Niknejad et al., 2015; Korbekandi et al., 2016; Sheik et al., 2016).

В предыдущих работах нами определены свойства образования наночастиц серебра у *Saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR1. Изучено влияние температуры (Джафаров и др., 2018) и инкубационного периода (Азалиева и др., 2018) на образование наночастиц сере-

бра у данного штамма. Основная цель данного исследования — определить влияние количества биомассы на образование наночастиц серебра у *Saccharomyces ellipsoideus* BSU-XR1.

Материалы и методы

Дрожжевой гриб *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1 был взят из коллекции культур кафедры микробиологии Бакинского государственного университета. Гриб культивировали в оптимальной питательной среде (сахароза — 20 г, пептон — 10 г дрожжевой экстракт — 10 г, дистиллированная вода — 1 литр) при температуре 30 °С

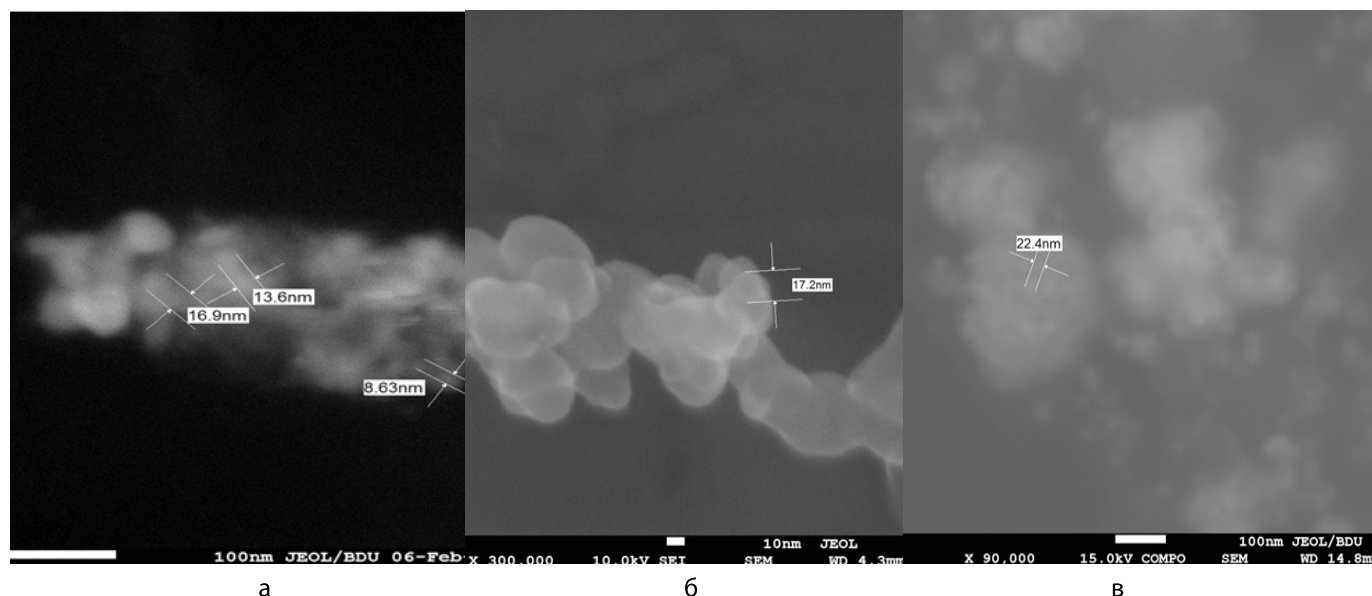


Рис. 3. Наночастицы серебра на сканирующем электронном микроскопе, сформированные в различных количествах биомассы *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1. Биомасса: 5 г (а); 10г (б); 15г (в).

для получения биомассы. Полученную биомассу отделяли фильтрованием и трижды промывали стерильной дистиллированной водой. Готовили суспензию добавлением 90 мл стерильной дистиллированной воды к 5 г, 10 г, 15 г и 20 г собранной влажной биомассы. В каждый вариант опыта добавляли по 10 мл 10^{-3} молярного раствора AgNO_3 . Смесь инкубировали в темноте в течение 7 дней при температуре 30 °С.

Образование наночастиц серебра в первую очередь было визуализировано по изменению цвета реакционной смеси от светло-желтого до темно-коричневого. Образцы из реакционных смесей анализировали на спектрофотометре «UV—VIS specific 250 plus». Форму и размер наночастиц серебра определяли на сканирующем электронном микроскопе (JEOL 7600F, Япония). Рентгеноспектральный анализ образцов осуществляли на энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDS).

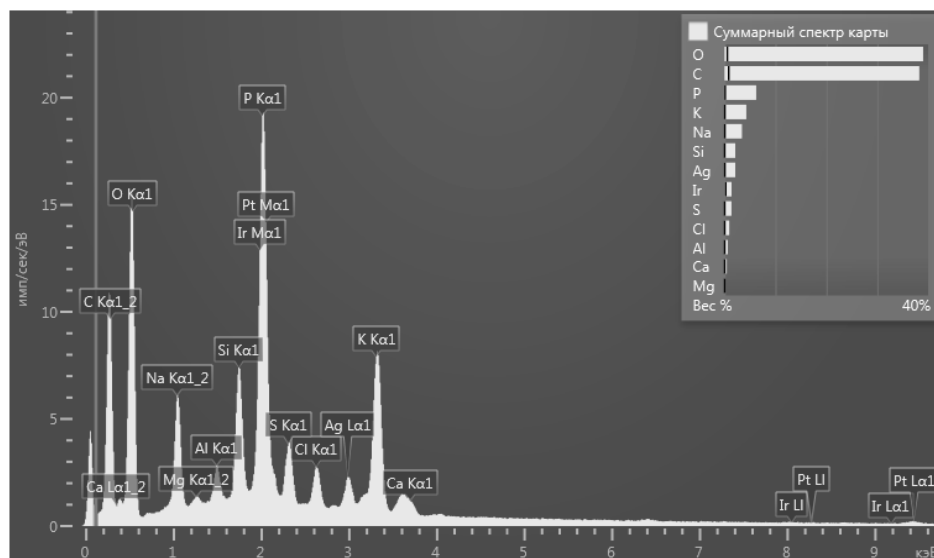
Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показали, что цвет реакционной смеси, содержащей влажную биомассу гриба *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1 в количестве 5 г, 10 г, 15 г, 20 г, усиливался (затемнялся) во время инкубации (Рис. 1). В тех же условиях в контрольной колбе (без раствора AgNO_3) изменения цвета не наблюдалось. Потемнение цвета реакционной смеси было принято как первоначальный признак присутствия наночастиц серебра.

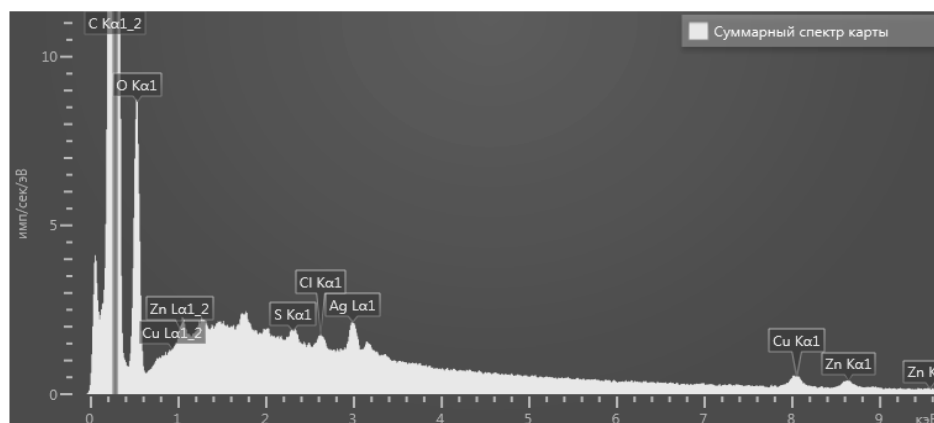
УФ-спектрофотометрический анализ образцов показал поглощение в диапазоне 400–420 нм, что характерно для наночастиц серебра. В образцах с биомассой 5 г, 10 г и 15 г, поглощения в УФ области были при длине волны 400 нм, 420 нм и 415 нм, соответственно (Рис. 2). Небольшую разность в длине волны погашения, возможно связана с образованием кластеров наночастиц разного размера. В образце с биомассой 20 г образование наночастиц было незначительно.

Результаты анализа образцов в сканирующем электронном микроскопе показали, что наночастицы серебра имеют сферическую форму и переменный размер. Размер наночастиц менялся в зависимости от количества биомассы. Так, размер наночастиц, продуцируемых в образце с 5 г биомассы, составлял 8,6–16,9 нм, с 10 г биомассы — 17,2 и с 15 г биомассы — 22,4 нм (Рис. 3). Следовательно, при увеличении количества биомассы размер образующихся наночастиц серебра также увеличивался.

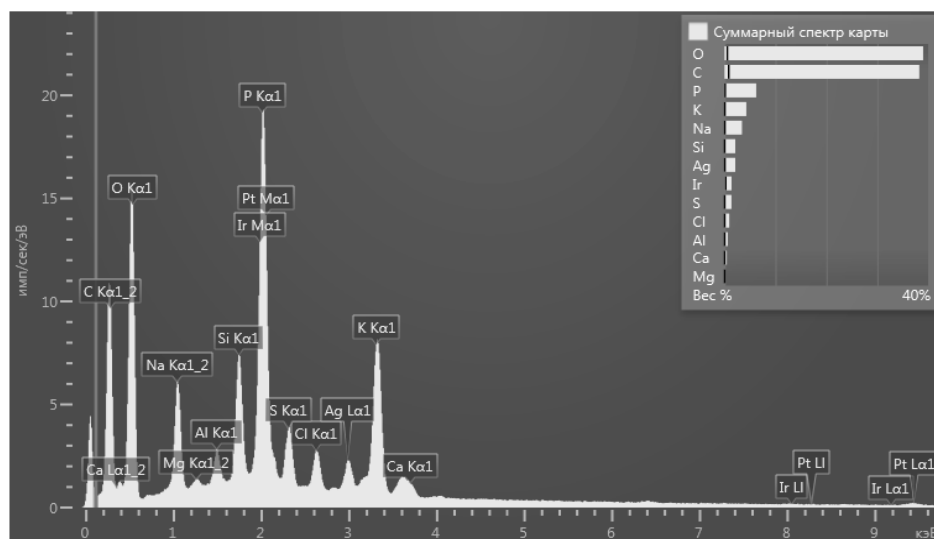
Известно, что при увеличении количества биомассы плесневым грибом *Aspergillus terreus* MRCCG 92 размер образующихся наночастиц серебра уменьшался. Увеличение количества биомассы привело к уменьшению размера наночастиц в 1,7 раза (Narayanan, Sukthivel, 2010). Однако результаты, полученные нами с дрожжевым грибом *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1, противоречили результатам, полученным для плесневого гриба *Aspergillus terreus* MRCCG 92. Трехкратное (с 5 г до 15 г) увеличение количества биомассы дрожжевого



а



б



в

Рис. 4. Характерный рентгеновский спектр наночастиц серебра, образованных в разных количествах биомассы дрожжевого гриба *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1. Биомасса: 5 г (а); 10г (б); 15 г (в).

гриба *Sac.ellipsoideus* BSU-XR1 привело к увеличению размера наночастиц серебра в 1,3–2,6 раза. Причина противоположного характера изменения размера образующихся наночастицах серебра в зависимости от количества биомассы у разных грибов труднообъяснима. Скорее всего, это явление связано с особенностями используемых видов грибов.

В рентгеновском спектре используемых трех образцов (5 г, 10 г и 15 г биомассы) отмечен пик AgLa1, характерный для наночастиц серебра (Рис. 4).

Таким образом, УФ-спектрометрический анализ образцов показал поглощение в диапазоне 400–420 нм, что характерно для наночастиц серебра. При увеличении количества биомассы дрожжевого гриба *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1 в реакционной смеси с 5 г до 15 г размер наночастиц также увеличивается в 1,3–2,6 раза. По характерному рентгеновскому спектру наночастицы выглядят как серебро. Оптимальная биомасса для образования наночастиц серебра с помощью *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1 оказалась 10 г биомассы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азадалиева С., Джафаров М., Агамалиев З., Эйвазова Г., Ганбаров Х. Влияние инкубационного периода на биосинтез наночастиц серебра у дрожжевого гриба *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1 // Научные труды Института Микробиологии НАН Азербайджана, 2018, том 16, № 1, с. 42–47
2. Джафаров М., Азадалиева С., Гусейнова С., Эйвазова Г. Влияние температуры на биосинтез наночастицы серебра у дрожжевого гриба *Saccharomyces ellipsoideus* BSU — XR1 // Материалы Международной научной конференции «Современные естественные науки». Гянджа, 2018, ч. 2, с. 293–299.
3. Atef H., Mogda K., & Mahmoud H. Biosynthesis of silver nanoparticles (Ag-Nps) (a model of metals) by *Candida albicans* and its antifungal activity on some fungal pathogens // *New York Science Journal*, 2013, 6, 27–33.
4. Bharda A., Rautaray D., Bansal V., Ahmad A., Sarkar I., Yusuf S., Sanyal, M., & Sastry M. Extracellular Biosynthesis of Magnetite using Fungi // *Biosynthesis of Nanoparticles*, 2006, 2, 135.
5. Fengjiao H., Li Z., Gao F., & Yang Z. Extracellular biosynthesis of Ag nanoparticles by commercial baker's yeast // *Advanced materials research*, 2013, 785, 370–373.
6. Ganbarov Kh. Ahmadov I.S., Ramazanov M.A., Musayev E.M., Eyvazova G.S., Aghamaliyev Z.A. Silver nanoparticles synthesized by the Azerbaijanian environmental isolated // *Aspergillus niger. Jour. Microbiol. Biotechnol. Food Sciences*, 2014a, 4, 137–141.
7. Ganbarov Kh. Ahmadov I.S., Ramazanov M.A., Musayev E.M., Eyvazova G.S., Aghamaliyev Z.A. The concentration effect of the formation of silver nanoparticles by the mold fungus *Aspergillus niger* BDU A4 // *Jour. Biotechnol.*, 2014b, 185, 28.
8. Jafar M.M., Bozkurt K.J., Seyidova K.Q., Huseynova, S.I., Agamaliyev Z.A., & Eyvazova M.A. Formation of silver nanoparticles in the cultural fluid by *Candida guilliermondii* BSU — 217 yeast fungi stamp // *Transaction of the Institute of Microbiology of Azerbaijan National Academy of sciences*, 2017, 15, 214–219.
9. Kaler A., Jain S., & Banerjee U.C. Green and rapid synthesis of anti-cancerous Silver Nanoparticles by *Saccharomyces boulardii* and Insight into Mechanism of Nanoparticles Synthesis // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*, 2013, 112–119.
10. Korbekandi H., Mohseni S., Jouneghani R.M., & Irvani S. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces cerevisiae* artificial cells // *Nanomedicine and Biotechnology*, 2016, 44, 235–239.
11. Li X., Xu H., & Chen G. Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications // *Journal of nanomaterials*, 2011, 2, 1–17.
12. Monteiro D.R., Silva S.C., & Negri M. Effect of silver nanoparticles against *Candida albicans* and *Candida glabrata* biofilms // *Lett. Appl. Microbiol.*, 2012, 54, 381–391.
13. Narayanan K.B., and Sakthivel N. Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes // *Advances in Colloid and Interface Science*, 2010, 2, 1–13.
14. Niknejad F., Nabili M., Ghazvini R., & Moazeni M. Green synthesis of silver nanoparticles: Advantage of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model // *Curr. Med. Mycol.*, 2015, 1, 17–24.
15. Roberto V., Miguel A., Ernestina C. Ultrastructural analysis of *Candida albicans* when exposed to silver nanoparticles // *Plos One*, 2014, 9, 1–10.
16. Sadowski Z. Synthesis of silver nanoparticles using microorganisms // *Materials Science*, 2008, 26, 420–424.
17. Sahib F.H., Aldujaili N.H., & Alrufae M.M. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces boulardii* and study their biological activities // *European journal of pharmaceutical and medical research*, 2017, 4, 65–74.
18. Shailesh R.W., Mullaş M.N., Marathe S.R., & Sonawane K.D. Ecofriendly production of silver nanoparticles using *Candida utilis* and its mechanistic action against pathogenic microorganisms // *Biotech*, 2015, 1, 33–38.
19. Sheik M., Badhusha M., & Mohideen M.M.A. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces cerevisiae* with different pH and study of antimicrobial activity against bacterial pathogens // *Chemical Science Transactions*, 2016, 5, 906–911.
20. Zhang S. & Crow S.A. Toxic Effects of Ag(I) and Hg(II) on *Candida albicans* and *C. maltosa*: a Flow Cytometric Evaluation // *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67, 4030–4035.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И РОСТА КЕДРОВЫХ ЛЕСОВ В РАЗЛИЧНЫХ ЛАНДШАФТНЫХ УСЛОВИЯХ ВОСТОЧНОГО САЯНА

FEATURES OF THE FORMATION AND GROWTH OF CEDAR FORESTS IN VARIOUS LANDSCAPE CONDITIONS OF THE EASTERN SAYAN

I. Briukhanov

Summary. The article reveals the features of the formation and growth of cedar forests in various landscape conditions of the mountains of southern Siberia. A brief description of the Eastern Sayan is given. The cedar forms prevailing in various landscapes of the Eastern Sayan are analyzed.

Keywords: Eastern Sayan, landscape, cedar forests, Siberian cedar, dark coniferous spruce-cedar-fir forests, larch-cedar forests, needles, fir, phytocenosis, mountain-taiga and high-mountain landscapes.

Брюханов Игорь Иванович

Аспирант, Институт леса им. В.Н. Сукачева СО РАН
igor_i_b@mail.ru

Аннотация. В статье раскрыты особенности формирования и роста кедровых лесов в различных ландшафтных условиях гор юга Сибири. Дана краткая характеристика Восточного Саяна. Проанализированы формы кедра, преобладающие на различных ландшафтах Восточного Саяна.

Ключевые слова: Восточный Саян, ландшафт, кедровые леса, кедр сибирский, темнохвойные елово-кедрово-пихтовые леса, лиственнично-кедровые леса, хвоя, пихта, фитоценоз, горно-таежные и высокогорные ландшафты.

Восточный Саян является горной системой, которая территориально расположена в Южной Сибири. Система охватывает юг Красноярского края, западную часть Республики Бурятия, а также Иркутскую область и северо-восточную часть Республики Тыва. Начинается данная система на левом берегу реки Енисей и простирается на 1000 километров, немного не доходя до известного озера Байкал [1].

Рассматривая ландшафты данной горной системы, отметим, что, как правило, это высокогорный и горно-таежный тип ландшафта. Одновременно с этим, в предгорье (до высоты 1000 м.) есть сосновые и светлые лиственные леса, которые сменяются лугово-болотными и лесостепными участками.

Типичные горно-таежные ландшафты, которые занимают больше половины горной системы, развиты на долинах рек и склонах крупных хребтов. Отметим, что для горно-таежного пояса весьма характерно наличие влажного климата и умеренной прохлады. Основная масса представлена таежными, а именно, темнохвойными елово-кедрово-пихтовыми лесами, расположенными на горно-таежных слабоподзолистых светлых глубоко выщелоченных почвах. Данные леса поднимаются на запад и в центральной части могут достигать высоты 1500–1800 метров. Также можно наблюдать более светлые лиственнично-кедровые леса на горно-мерзлых таежных грунтах, а также оподзоленных кислых железистых почвах. Именно они формируют верхнюю границу

леса на востоке и юго-востоке, примерно на высоте 2000 метров и более.

Кедр сибирский (*Pinus sibirica* DuRoi) — это вечнозеленое, а также темно-хвойное дерево. Данный вид относят к семейству сосновых (*Pinaceae*), роду сосновых (*Pinus*) и подроду *Harloxylon* (Koehne) Pilg. Ярким признаком этой породы — пять игл в одном пучке.

Сибирский кедр достаточно устойчив к гнили, что помогает достигать ему высоты более 40 метров и диаметра ствола 1,5–2 метра. Наибольшая продолжительность жизни данного растения составляет 600–650 лет. Однако как утверждают некоторые исследователи, сибирский кедр вполне может жить 800 лет и более. У молодых деревьев кора является пепельно-серебристой, но с возрастом она темнеет, становится серо-бурой и начинает трескаться. Крона дерева почти всегда густая, а если дерево растет на открытом месте, то она очень раскидистая. Ветвление мутовчатое. Хвоя этого дерева имеет темно-зеленый цвет, его длина 6–17 см., сидит только на укороченных побегах, пучками по 5 игл.

Также стоит акцентировать внимание на том, что сибирский кедр может быть как однодомным, так и двудомным растением. Данное дерево также является анемофильным. Это означает, опыление происходит при участии ветра. Так, мужские колоски данного дерева (микростробилы) собираются у основания побега (рост текущего года), женские шишки (макростробила)

образуются в генеративном ярусе верхней части кроны на концах ростовых побегов, когда последние заканчивают свой рост, около верхушечной почки. Почка конические, плавно сужающиеся, длиной 6 мм, не смолистые [1].

Крона сибирского кедра включает в себя три яруса. В частности, это верхний ярус, средний и нижний. В насаждении наблюдается только верхний (женский) ярус, на котором образуются только женские шишки. Суммарно он занимает 10–15% от кроны. Ниже можно наблюдать смешанный ярус, в котором могут образовываться как мужские колоски, так и женские шишки. Средний ярус будет занимать около 50% всей протяженности коронки. В свою очередь, в нижней части кроны будет располагаться мужской ярус, в котором образуются исключительно мужские колоски с пыльцой. Отметим, что по мере того, как дерево будет расти, а освещенность уменьшаться, ветви женского яруса будут переходить в смешанный ярус, а затем в мужской ярус.

Развитие половых органов и микроспорогенез длится 3 года, как у сосны обыкновенной. В закрытых насаждениях кедр начинает «цвести» с 40–50 лет, в разреженных — с 13–15 лет. Семена созревают на второй год после цветения, а именно, в августе. Стоит отметить, что в условиях чернового подпояса кедр будет цвести в первой половине июня, в то время как в горно-таежном подпоясе — в конце июня и в конце июля в субальпийском поясе. В теории кедр может плодоносить каждый год и каждый год формировать свои репродуктивные органы, однако плодоношение находится в зависимости от того, каковы условия местопрорастания. Кроме того, плодоношение в данном случае подчиняется климато-метеорологическим факторам, а именно, обеспеченностью теплом и влагой на протяжении сезона.

Основная характерная черта кедровой сосны — это наличие больших и при этом съедобных семян. Данные семена всегда использовались в жизни людей и животных, так как для некоторых видов животных они являются пищей.

Кедр сибирский — это зоохорная порода, то есть распространяющаяся с помощью животных. В качестве основного распространителя семян кедра в данном случае является птица кедровка Латынь. Делая запасы на зиму, эта птица прячет их на открытых пространствах, в целях защиты от конкурентов. В данный период, длительность которого составляет порядка двух месяцев, птица способна собрать до 60 кг. орехов. Отметим, что если бы данная птица использовала бы все свои запасы, то их хватило бы на четыре года и более, но не все они поедаются сразу, что обуславливает появление всходов [2, с. 64].

Примечательным является тот факт, что птица-кедровка не выклеивает из шишек пустые семена и делает закладки из 7–12 семян, что позволяет повысить устойчивость всходов в борьбе с травой и прочей растительностью. Также стоит отметить, что если будут иметь место условия, кедровка способна расширить границы распространения кедра, как правило, на 2–4 километра в год. Отсюда следует, что данная птица играет особую роль в процессе естественного возобновления кедра сибирского.

Кроме того, семенами кедра питаются и, тем самым, способствуют его активному распространению, мышевидные грызуны, а также медведи, белки, соболи, бурундуки. Как справедливо отмечал Л.П. Рысин, «это прекрасный пример эволюционно сформировавшихся консорциумных связей с положительным эффектом для вида» [2, с. 64].

Консортиные связи — это экологические отношения определенного типа организмов с другими видами, в рамках которых первый вид прямо или косвенно обеспечивает условия для существования второго вида. Примером являются растения и насекомые, которые поселяются на данном растении, например, дереве, и питаются его ресурсами.

Однако «отношения» с животными и птицами у сибирского кедра несколько сложнее, чем у других хвойных пород. Так, как отмечает И.А. Бех: «Кедровка, белка, бурундук, медведь, соболь, ласка, куница, глухарь, рябчик, различные мышевидные грызуны и многие другие представители животного мира постоянно живут в кедровых лесах». В.Ф. Парфенов, отмечая ярко выраженную связь животных с кедровыми лесами, называет это явление «кедровым симбиозом» [7, с. 349].

Сегодня полагают, что именно кедровые леса выступают в качестве места, где концентрируется основное биологическое разнообразие региона. Объясняется это тем, что кедровые леса являются важной стацией для многочисленных представителей таежной фауны и флоры. Более того, кедр занимает почетное место в лесных экосистемах, так как «несмотря на даже небольшую долю участия, как абсолютный долгожитель, он является ядром экосистемы, находясь в основании пирамиды трофических связей, обладая высокими консорциумами и биотическими способностями» [7, с. 349].

С точки зрения экологии кедр сибирский — древесная порода, приспособленная к жизни в горных условиях, но также широко распространенная не только на равнинах Восточного Саяна, но и на равнинах Западной Сибири и северной части Урала. Кедр хорошо адаптируется к условиям окружающей среды, при условии наличия

воздушной влажности, поэтому он не выходит из подроста в лиственничниках Тувы. Предпочитает суглинистые и супесчаные, достаточно влажные, но хорошо дренированные плодородные почвы, заселяя прирусловые валы речек или бугры болот Западной Сибири. Поэтому в пределах своего естественного ареала он встречается на самых разных типах почв. В горах он поднимается до 2 тыс. м и часто образует верхнюю границу леса. На равнине он приурочен к осушаемым и низменным участкам, но растет и в заболоченных поймах рек. Важная биологическая особенность кедра сибирского — зимостойкость, способность расти в суровых климатических условиях и относительная теневыносливость, что приводит к формированию разновозрастных насаждений при отсутствии пожаров и вспышек вредителей.

По теневыносливости кедр сибирский уступает только пихте и ели, что способствует длительной выживаемости подростка кедра под пологом леса. Однако его потребность в свете со временем (к 20 годам) значительно возрастает. Поэтому часто в сомкнутых насаждениях отмирание подростка кедра наблюдается примерно с 16-летнего возраста. При свободном произрастании кедр лучше растет, чем под пологом леса. Более требователен к влажности воздуха, чем к почве. Плохо переносит жару и сухой воздух.

Кедр сибирский не переносит мерзлых грунтов, поэтому северная и восточная границы его ареала совпадают с юго-западной границей распространения вечной мерзлоты, где он выбирает дренированные участки (берега рек, южные склоны, скалы).

Экологический оптимум сибирского кедра приурочен к низкогорным районам Восточного Саяна (Назимова, Поликарпов, Семечкин, Поляков, Коновалова и др.). Только здесь продолжительность жизни кедра может достигать 850 лет, есть насаждения выше 40 м. Здесь кедр сибирский — одна из основных лесообразующих пород. Как отмечает В.Ф. Парфенов, «склоны гор на высоте 800–1500 м над уровнем моря — типичные места, где растут кедровые леса, где выпадает достаточное количество осадков» [7, с. 77].

Наиболее продуктивны кедровые леса на пологих северных склонах и поймах рек. Горный рельеф и высотная поясность во многом определяют процентное содержание кедра в составе древесных пород. В Восточном Саяне, например, в черном поясе (до 800 м над уровнем моря) кедр занимает 40%, пихта — 30%, береза и осина — 30%. В горно-таежном подпоясе (800–1500 м над уровнем моря) кедр составляет 85%, а в субальпийском поясе (более 1500 м над уровнем моря) все насаждения в основном представлены чистыми кедровыми лесами.

В то же время Г.В. Крылов (1983 г.) считает, что «в горах юга Сибири потенциальное долголетие и особенности возобновления кедровых лесов во многом определяются высотой ареала». На северных склонах Восточного Саяна в пределах 300–400 м над уровнем моря кедр может жить до 800 лет, в пределах 1000–1500 м — 400 лет, а в пределах 2000–2400 м — всего 40–80 лет [8, с. 128].

Замедленный рост в молодости отличает кедровники от древостоев сосны обыкновенной и сближает их с древостоями пихты и ели. По выходе в первый ярус кедр быстро растет, увеличивает крону, интенсивно плодоносит и быстро приспевает, спеет, поражается гнилями и другими болезнями, фаутируется и распадается. Естественная спелость кедровых древостоев наступает в возрасте 250–320 лет, в производительных условиях местопроизрастания — раньше, а в низкопроизводительных — позже, после чего древостой кедра распадается, превращается в примесь или единичные деревья, уступая преобладание в насаждении более молодому поколению кедра или древостою другой породы.

Качественные признаки, по которым можно судить о жизнеспособности семенного материала и возможности воспроизводства отдельных популяций, имеют сложный характер распределения по высотному профилю. Шишки и семена деревьев горно-таежного и субальпийского поясов не уступают по качеству, а по некоторым параметрам даже превосходят шишки и семена деревьев черной тайги. Ученые объясняют это потеплением, которое активно способствует практической реализации репродуктивной функции у деревьев [2, с. 64].

В черневых кедровых лесах мощное развитие травяного яруса препятствует естественному возобновлению кедра, и на последующих этапах его развития пихта составляет ему конкуренцию. По этим причинам восстановление кедровых лесов в естественных условиях идет медленно и часто приводит к их, иногда необратимой замене, пихтовыми лесами.

В субальпийском поясе, особенно в редколесьях, возобновление кедра также затруднено. Одним из основных ограничивающих факторов для естественного возобновления кедра здесь является значительная высота и густота ярусов трав и кустарников, что создает высокую конкуренцию между видами и препятствует распространению семян кедра кедровками и другими животными. Более того, антропогенный фактор оказывает особую роль для формирования подростка сибирского кедра [2, с. 64].

Высокая интенсивность выпаса приводит к сильному ослаблению подростка и значительной гибели подростка. При этом слабый выпас скота оказывает незначительное

положительное влияние на ход естественного возобновления кедра за счет уменьшения высоты травостоя и, соответственно, создания более благоприятных условий для внесения семян кедровкой [5].

В литературе отмечается, что в березовых лесах высокая густота отрицательно сказывается на возобновлении кедра только в насаждениях более молодых возрастов; с увеличением возраста древостоя влияние уменьшается. На наш взгляд, это может быть связано с увеличением подкоронового пространства у берез и улучшением светового режима подроста, растущего под их пологом.

Не мене важную роль играют сезонные изменения освещенности под кронами лиственных деревьев. В начале вегетации, когда побеги кедра интенсивно развиваются, лиственный аппарат березы еще не полностью развит и освещенность выше, чем под кронами пихты.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что условия для произрастания кедра в березовых и осиновых фитоценозах более благоприятны, чем в хвойных и хвойно-лиственных. Чтобы сократить время восстановления эдификаторной роли кедра, необходимо способствовать его обновлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Восточный Саян: электронный ресурс. — Режим доступа: [http://irkipedia.ru/content/vostochnyy_sayan#:~: text=Восточный%20Саян%20—%20горная%20система%2C,направлении%20почти%20до%20берегов%20Байкала](http://irkipedia.ru/content/vostochnyy_sayan#:~:text=Восточный%20Саян%20—%20горная%20система%2C,направлении%20почти%20до%20берегов%20Байкала)
2. Грибков А.В. Кедровые леса Алтая под угрозой: проблемы охраны и использования, рекомендации по устойчивому лесоуправлению / А.В. Грибков, А.В. Щур, Д.В. Кузменкин; общ. ред. Н.М. Шматков. — М.: Всемирный фонд дикой природы, 2014. — 64 с.
3. Данилин Д.М. Разнообразие кедровых лесов в различных биоклиматических секторах Саян / Д.М. Данилина, Д.И. Назимова, М.Е. Коновалова // Итоги и перспективы геоботанических исследований в Сибири. — 2019. — С. 31–33.
4. Ермаков Н.Б. Ординация лесной растительности гор юга Средней Сибири / Н.Б. Ермаков // Экология. — 2015. — № 5. — С. 339–344.
5. Кедр сибирский: электронный ресурс. — Режим доступа: http://kedr.forest.ru/keдр_sayan.html
6. Крылов Г.В. Кедр / Г.В. Крылов, Н.К. Таланцев, Н.Ф. Козакова; [Введ. Г.В. Крылова]. — М.: Лесн. пром-сть, 1983. — 215 с.
7. Парфенов В.Ф. Эксперимент в тайге: Кедроград и устойчивое развитие / В.Ф. Парфенов. — М.: Изд-во НИИ-Природа, 2000. — 349 с.
8. Титов Е.В. Гибридизация кедров сибирского / Е.В. Титов. — Воронеж: ВГЛТА, 2006. — 128 с.

© Брюханов Игорь Иванович (igor_i_b@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Институт леса им. В.Н. Сукачева СО РАН

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ БЛАСТОЦИСТОЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

INTESTINAL MICROBIOTA ON THE BACKGROUND OF BLASTOCYSTOSIS IN CANCER PATIENTS

**N. Bugero
N. Ilyina**

Summary. The paper presents data on the intestinal microbiota of cancer patients against the background of invasion by unicellular protozoa *Blastocystis* spp. A high level of infection (more than 64%) with blastocysts in persons with oncological diseases of the digestive system was revealed. It is known that the intestinal microbiota was formed during the evolution of human society and is individual for each organism. Analysis of the data obtained during the experiment showed an imbalance of the intestines in the examined individuals, expressed in a sharp decrease in the obligate (indigenous) flora and a significant increase in the colonization resistance of the number of opportunistic groups of microorganisms, which can cause chronic inflammation of the intestine, with characteristic clinical manifestations. The dependence of the severity of the degree of dysbiotic disorders and blastocyst invasion was established. In persons with blastocyst invasion, the most pronounced imbalance in the structure of the established intestinal microbiome, which in the future can serve as a platform for the development of various intestinal diseases. For a long stay in the host's body and participation in the formation of a special parasitocenosis *Blastocystis* spp. morphophysiological properties are required that allow the protozoa to participate in the creation of an individual intestinal community of the examined individuals. These properties include persistence factors that allow organisms to create their own microbiocenosis in cohabitation with other microorganisms in the studied biotope. In this work, using the example of anti-interferon activity, the persistence of blastocysts was studied, which allows them not only to participate in the formation of a special intestinal parasitocenosis, but also to carry out symbiotic relationships among microbes in the intestines of cancer patients.

Keywords: blastocystosis, opportunistic microorganisms, cancer patients, intestinal dysbiosis, indigenous flora, morphophysiological properties.

Бугеро Нина Владимировна

Д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Псковский
государственный университет»
bugero@mail.ru

Ильина Наталья Анатольевна

Д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Псковский
государственный университет»
ilina@mail.ru

Аннотация. В работе представлены данные о микробиоте кишечника онкологических больных на фоне инвазивности одноклеточными простейшими *Blastocystis* spp. Выявлен высокий уровень заражения (более 64%) бластоцистами лиц с онкологическими заболеваниями органов пищеварения. Известно, что микробиота кишечника формировалась в процессе эволюции человеческого общества и индивидуальна для каждого организма. Анализ полученных в ходе эксперимента данных показал дисбаланс кишечника у обследуемых лиц, выражающийся в резком снижении облигатной (индигенной) флоры и значительном увеличении колонизационной резистентности числа условно-патогенных групп микроорганизмов, что может вызывать хроническое воспаление кишечника, с характерными клиническими проявлениями. Установлена зависимость выраженности степени дисбиотических нарушений и инвазивностью бластоцистами. У лиц с бластоцистной инвазией наиболее выражена разбалансированность в структуре сложившегося микробиома кишечника, что в дальнейшем может служить платформой для развития различных заболеваний кишечника. Для длительного пребывания в организме хозяина и участия в формировании особого паразитоценоза *Blastocystis* spp. необходимы морфологические свойства, которые позволяют простейшим участвовать в создании индивидуального кишечного сообщества обследуемых лиц. К таким свойствам можно отнести факторы персистенции, которые позволяют организмам создавать свой микробиоценоз в сожительстве с другими микроорганизмами в изучаемом биотопе. В работе на примере антиинтерфероновой активности была изучена персистенция бластоцист, позволяющая им не только участвовать в формировании особого паразитоценоза кишечника, но и осуществлять симбиотические связи среди микробов в кишечнике онкобольных лиц.

Ключевые слова: бластоцистоз, условно-патогенные микроорганизмы, онкологические больные, дисбиоз кишечника, индигенная флора, морфологические свойства.

Введение

На протяжении всего исторического развития органического мира микробиота человека постоянно формировалась и изменялась в результате действия на нее многочисленных факторов внешней и внутренней среды, среди которых приоритетная роль отводилась как в прошлые времена, так и сейчас процессу питания. В результате эволюционного процесса происходило существенное изменение в продуктах питания человека, что выражалось переходом от приема животной пищи к растительной. В свою очередь это существенно оказало роль на сформированность особых экологических ниш кишечника человека, заселенного разнообразным видовым составом микроорганизмов. Кишечная микробиота современного человека представляет собой огромную массу прокариот — бактерий, архей, среди эукариот встречаются простейшие, грибы, к отдельной группе следует отнести вирусы. [1].

Микробиом, сформировавшийся в процессе эволюции, имеет огромное значение для организма человека. Среди основных функций принадлежащих микрофлоре кишечника можно отнести: формирование защитного барьера слизистой оболочки кишечника, подавление роста патогенной микрофлоры, иммуногенную роль, выражающуюся в стимуляции местного иммунитета, обусловленного выработкой иммуноглобулинов, детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций, антимутагенная активность, участие в водно-солевом обмене, поддержание ионного гомеостаза организма, формирование иммунологической толерантности к микробным антигенам, участие в колонизационной резистентности и др.

Не следует также забывать, что по мере формирования современной цивилизации кишечная флора испытывает на себе негативное влияние со стороны группы факторов, как экзогенной, так и эндогенной природы. Достаточно обширный круг литературных источников позволяет оценить воздействие этих факторов как на сам организм, так и на его эволюционно сложившуюся микрофлору. Например, в работах Черешнева В.А., Позняковского В.М. большое внимание уделяется изменению рациона питания человека, которое повлекло за собой изменение типов взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина в экосистеме толстого отдела кишечника (комменсализм, мутуализм, паразитизм).

Значительное число работ посвящено влиянию воздуха на состояние организма человека. Установлено, что в настоящее время состав воздуха сильно отличается от того, который существовал 100 лет назад. Это связано с бурным развитием заводов и фабрик. В воз-

дух выбрасываются тонны веществ, которые или чужеродны для атмосферы, или нарушают процентное соотношение компонентов воздушной массы, более 2/3 загрязнений приходится на выбросы автотранспорта. Продукты сгорания этилированного бензина, среди которых присутствуют свинец и другие тяжелые металлы пагубно влияют не только на состояние здоровья человека, но и на традиционно сложившуюся микрофлору кишечника, выражающееся изменением структуры среды микроорганизмов различных групп (индигенная, резистентная, транзиторная), что влечет за собой различные сбои в работе организма. Неправильное питание, психоэмоциональные стрессы, антибиотики, потребление лекарственных препаратов, также оказывают существенное влияние, в результате чего могут возникать и развиваться аутоиммунные заболевания, диабет, ожирение, другие распространенные патологии, о чем свидетельствуют результаты исследований [2, 3, 4]. По данным ВОЗ, около 95,0% населения Земного шара страдают дисбактериозом кишечника.

В последние десятилетия применение современных методов исследований (ПЦР) и использование их в диагностике бактериальных, паразитарных инфекций позволили выявить новые систематические группы микроорганизмов, не известных мировому сообществу.

Сегодня идентифицировано более 5000 видов микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши человеческого тела (кожа, полость рта, влагалище и желудочно-кишечный тракт). Более 600 видов обитают в кишечнике человека. С этих позиций человек вместе с живущими с ним микроорганизмами представляет собой особый биоценоз с организованной работой ферментов, кодируемых не только геномом собственно человека, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов, в которой существуют разнообразные механизмы и типы взаимоотношений между соседями.

Большую популярность приобретают острые кишечные инфекции с неустановленной этиологией. В последнее время отмечается особый рост заболеваемости паразитарными инвазиями. В 2014 году по данным государственного доклада Роспотребнадзора населения в Российской Федерации острые кишечные инфекции неустановленной этиологии занимают третье место, уступая лишь туберкулезу и острым респираторным инфекциям.

Отсюда следует, помимо широко известных и хорошо диагностируемых патогенов все больший оборот к своему эпидемическому распространению получают новые или малоизвестные микроорганизмы. К такой группе можно отнести недостаточно хорошо изученного на сегодняшний день патогенного агента — однокле-

точного простейшего, паразитирующего в толстом отделе кишечника *Blastocystis* spp. Однако, в последние годы появляются достаточно много сведений о данном микробе и установление его этиологической значимости в развитии инфекционных заболеваний различного спектра.

Так, например, в работах Нестерова А.А. [5] установлена роль бластоцист в развитии хронических дерматозов как фактора воспалительного процесса. Работами Красноперовой Ю.Ю. [6] доказана роль простейших *Blastocystis* spp. в развитии язвенной болезни желудка. Исследования А.С. Сигидаева и соавторов, было проведено обследование лиц с хроническим вирусным гепатитом, показатель превалентности составил 28,8%, у лиц с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта — 5,5% [7]. Встречаются работы, указывающие на то, что в группе риска по распространенности данной паразитарной инвазии относятся лица, страдающие от вирусного гепатита В, ВИЧ-инфицированные лица, лица с иммунодефицитом.

Однако в литературе отсутствуют данные о составе микробиома кишечника человека онкологически больных лиц на фоне бластоцистоза. Следует предположить, что лица, имеющие различные онкологические заболевания так же могут служить мишенью для атаки простейшими бластоцистами, как и вышеперечисленные группы больных. Известно, что онкобольные имеют серьезное подавление иммунитета, на фоне снижения которого возможны различные побочные изменения в микрофлоре кишечника, играющую колоссальную роль в поддержании общего иммунного ответа организма и выполняющие важнейшие функции для нормального функционирования макроорганизма в целом. Актуальность исследований очевидна, поскольку в настоящее время отсутствуют сведения о инвазии бластоцистами лиц со злокачественными опухолями, так же как не представлена официальная база наблюдений по заболеваемости бластоцистозом в Российской Федерации.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение кишечной микробиоты онкологически больных лиц на фоне инвазии простейшими *Blastocystis* spp.

Задачи исследования

1. Изучить особенности микробиоценоза толстого отдела кишечника онкологических больных.
2. Определить частоту встречаемости в кишечнике больных онкологией *Blastocystis* spp. в норме и при дисбиозе.
3. Изучить морфофизиологические свойства бластоцист на примере антиинтерфероновой активности.

Материал и методы исследования

В период с 2019 по 2020 г. на базе ГБУЗ Псковский областной клинический онкологический диспансер, лаборатории «INVITRO» и научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» г. Псков проведена серия исследований по изучению микробиоценоза кишечника онкобольных.

Предварительно были изучены амбулаторные карты пациентов, которые позволили всех обследуемых разделить на 3 группы. Первую группу составили лица имеющие онкозаболевания желудочно-кишечного тракта — 67 человек (40,60±0,3%), вторую — рак шейки матки 42 человека (25,47±0,4%) и третью — рак легкого — 56 человек (33,93±0,6%).

Для оценки микробиоценоза использовали метод количественного выделения видов и вариантов микроорганизмов, входящих в состав микробиоценоза согласно приказу Минздрава России от 09.06.2003 № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003).

Для обнаружения простейших, в том числе бластоцист, были использованы как методы традиционной паразитологической диагностики (микроскопия мазков кала), так и молекулярно-биологические методы (ПЦР). Микроскопия мазков кала проводилась с соблюдением всех требований к приготовлению препарата (МУК 4.2.735–99).

Для получения культур простейших *Blastocystis* spp. использовали среды Павловой. Изучение антиинтерфероновой активности проводили по методике О.В. Бухарина, Соколова В.Ю. (авторское изобретение SU1564191 A1 Патентное ведомство: СССР) 1990 г. Исследуемую культуру бластоцист высевают на питательную среду, в которую добавляют лейкоцитарный человеческий интерферон в разведении 1/60–1/40. После инкубирования культуру инактивируют и наслаивают питательную среду, в которой суспендируют тест-культуру *Corynebacterium xerosis* ГИСК N181. После повторной инкубации посевов изучают локализацию колоний тест-культуры. Если исследуемая культура обладает антиинтерфероновой активностью, то вокруг колоний вырастают колонии тест-культуры [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 165 человек в возрасте от 35 до 65 лет, имеющих различные онкологические заболевания. Кон-

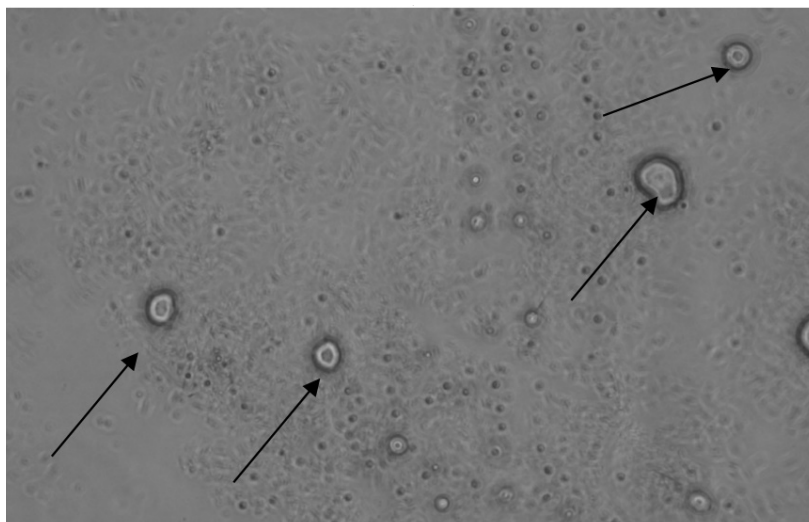


Рис. 1. *Blastocystis* spp. в образце из фекалий (окрашивание $\times 1000$)

трольную группу составили 50 практически здоровых лиц.

На первом этапе работы была произведена оценка микробиоценоза кишечника пациентов онкологического диспансера. Среди паразитов доминирующее положение по частоте встречаемости занимали простейшие *Blastocystis* spp. Они регистрировались с частотой $58,18 \pm 5,2\%$. (76 человек). Второе место занимали представители рода *Lamblia*. Видовая идентификация, которых позволила обнаружить *Lamblia intestinalis* в $26,52 \pm 3,4\%$.

Изучение паразитоценоза в выделенных группах обследованных позволило обнаружить простейших *Blastocystis* spp. в следующих процентных соотношениях. В 1-й группе (лица с онкологией органов желудочно-кишечного тракта) было выявлено 43 положительных проб *Blastocystis* spp., что составило $64,18 \pm 1,6\%$ (43 штамма бластоцист). Во 2-й группе, у лиц с онкологией рака шейки матки было обнаружено 21 ($50,0 \pm 1,9\%$) положительных результатов. Среди пациентов 3-ей группы с раком легких бластоцисты обнаружены у $21,43 \pm 2,3\%$ (12 обследуемых).

В контрольной группе распространённость бластоцистами составила ($11,60 \pm 1,7\%$), что может служить доказательством участия бластоцист в формировании кишечной микробиоты изучаемого биотопа и оценить их роль в нахождении возбудителя паразитарной инвазии в практически здоровом организме.

У обследованных больных были выделены две морфологические формы простейших *Blastocystis* spp.: вакуолярная и гранулярная. Преобладающей формой

бластоцист в клиническом материале являлась вакуолярная — $70,97 \pm 4,3\%$.

Морфологической особенностью вакуолярной формы *Blastocystis* spp. явилось наличие центрального тела (ЦТ), занимающего большую часть клетки простейшего (рис. 1).

Далее в работе проведена диагностика качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника обследуемых лиц. Анализ бланков на дисбактериоз позволил разделить выделенных в ходе микробиологического исследования микроорганизмов на три группы: первую группу составили молочнокислые бактерии нормальной микрофлоры — преимущественно бифидобактерии и лактобактерии, вторую группу заняли представители патогенных энтеробактерий и третью группу занимала условно-патогенная флора.

Показаны глубокие нарушения со стороны облигатной флоры кишечника онкологических больных лиц, выражающееся снижением частоты встречаемости бифидобактерий до $85,4 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$), лактобактерий до $77,4\% \pm 4,3$ ($p < 0,03$), бактериоидов до $87,5 \pm 3,9\%$, ($p < 0,05$), негемолитической кишечной палочки до $68,3 \pm 2,9\%$, ($p < 0,05$).

У людей контрольной группы эти показатели находились в пределах $98-100\%$ ($p < 0,03$). Наиболее выраженными эти изменения в составе микрофлоры отмечены у лиц с онкологией органов пищеварения, что в целом не вызывает сомнений, поскольку известно, что любые заболевания желудочно-кишечной сферы отягощены структурной перестройкой, проявляющейся в снижении колонизационной резистентности основных симбион-

Таблица 1. Показатели кишечной микробиоты у лиц с онкологическими заболеваниями

Виды микроорганизмов	Количественное содержание микроорганизмов (lg КОЕ/г)			
	онкология органов пищеварения	онкология шейки матки	онкология рака легких	Контроль
Lactobacillus spp.	7,5±0,1*	7,8±0,1*	8,2±0,3	8,6±0,3
Bifidobacterium spp.	8,8±0,2*	9,6±0,3	9,6±0,4	10,1±0,6
Escherichia coli	7,6±0,3*	7,2±0,6*	7,4±0,5*	8,9±0,2
лактозонегативная	1,6±0,3*	1,6±0,3*	1,4±0,4*	0,3±0,2
гемолитическая	3,3±0,3	2,4±0,3	2,3±0,3	–
Bacteroides spp.	9,5±0,3	9,6±0,6	9,3±0,3	9,6±0,4
Enterococcus spp.	8,4±0,3	6,8±0,3*	7,0±0,1*	2,5±0,3
Proteus spp.	2,0±0,5*	1,4±0,3	1,3±0,3	0,9±0,1
Klebsiella spp.	2,7±0,3*	2,2±0,4	2,1±0,3	1,2±0,6
Enterobacter spp.	3,2±0,6	3,0±0,3*	2,9±0,4*	1,6±0,3
Staphylococcus spp.	4,1±0,2*	2,9±0,2	3,4±0,2	2,3±0,6
Candida spp.	3,6±0,2*	1,8±0,2*	2,9±0,2*	2,4±0,1
Clostridium spp.	3,6±0,3*	2,9±0,3*	3,0±0,2*	2,1±0,1

Примечания. * — достоверность различий показателей с группой сравнения (p<0,05).

тов кишечной флоры на фоне заметного увеличения условно-патогенных групп микробов, что в целом отмечено у обследуемой группы лиц.

Люди с онкологией органов пищеварения имеют злокачественные поражения пищеварительной трубки, а также желез, участвующих в процессе переваривания пищи. На сегодняшний день не выявлено единой причины, которая могла бы провоцировать рост злокачественных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Для некоторых видов рака, например рака желудка типично присутствие в слизистой органа кислотоустойчивых бактерий *Helicobacter pylori*, повреждающих клетки.

Качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника лиц с онкологическими заболеваниями органов пищеварения (1 группа), шейки матки (2 группа) и рака легких (3 группа) представлен в таблице 1.

Анализ таблицы позволил отметить достоверное уменьшение плотности колонизации облигатной флоры в изучаемых группах, на фоне резкого увеличения условно-патогенной.

Максимальное снижение количественных показателей при указанных заболеваниях отмечалось в отношении бифидобактерий и лактобацилл. При онкологии заболеваний желудочно-кишечного тракта, рака шейки матки и легких колонизационная активность составила 8,8±0,2; 7,5±0,1 lg КОЕ/г, 9,6±0,3; 7,8±0,1 lg КОЕ/г, 9,6±0,4; 8,2±0,3 lg КОЕ/г соответственно; в группе сравнения — 10,1±0,6 и 8,6±0,3 lg КОЕ/г, p<0,05. Уменьшение частоты встречаемости других представителей нормальной ми-

крофлоры, таких как кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью и бактероиды также было статистически значимым (p<0,05).

Проведенные исследования выявили значительные изменения обсемененности кишечника условно-патогенными представителями родов: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp. и *Klebsiella* spp. Так, обсемененность микроорганизмами в группе лиц с онкологией органов желудочно-кишечного тракта для родов *Enterococcus* spp. составила 8,4±0,3 lg КОЕ/г, что в 3,4 раза выше обсемененности этими микроорганизмами в группе сравнения. Показатель колонизационной резистентности бактерий родов *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и *Staphylococcus* spp. превышает в 2, 2 и 1,5 раза соответственно, по сравнению с контролем (табл. 1).

У онкологических больных раком шейки матки и легких также было отмечено снижение количественных показателей обсемененности для представителей облигатной флоры, что составило в отношении группы бактерий родов *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. с 10,1±0,6 и 8,6±0,3 lg КОЕ/г в группе контроля до 9,6±0,3, 7,8±0,1 и 9,6±0,4, 8,2±0,3 lg КОЕ/г соответственно у лиц обследуемых групп (p<0,05).

Следует также отметить появление у лиц с онкологическими заболеваниями кишечной палочки с гемолитической активностью, что правомерно доказывает о течение патологического процесса в толстом отделе кишечника и может служить индикатором состояния здоровья человека. Напротив, в группе контроля она отсутствует.

Таблица 2. Показатели кишечной микробиоты у лиц с онкологическими заболеваниями на фоне инвазированности простейшими *Blastocystis* spp.

Виды микроорганизмов	Количественное содержание микроорганизмов (lg КОЕ/г)			
	онкология органов пищеварения	онкология шейки матки	онкология рака легких	Контроль
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,3±0,3*	7,4±0,3*	7,6±0,6	8,6±0,3
<i>Bifidobacterium</i> spp.	7,4±0,2*	8,6±0,3*	9,2±0,2	10,1±0,6
<i>Escherichia coli</i>	6,4±0,4*	7,3±0,2*	7,3±0,2*	8,9±0,2
лактозонегативная	2,7±0,3*	2,8±0,6*	2,6±0,4*	0,3±0,2
гемолитическая	3,8±0,3	2,6±0,3	2,8±0,3	–
<i>Bacteroides</i> spp.	9,3±0,5	9,6±0,6	9,4±0,3	9,6±0,4
<i>Enterococcus</i> spp.	9,8±0,1*	7,0±0,2*	7,3±0,2*	2,5±0,3
<i>Proteus</i> spp.	2,3±0,3*	1,8±0,3*	1,6±0,3	0,9±0,1
<i>Klebsiella</i> spp.	2,9±0,2*	2,6±0,4*	2,3±0,3*	1,2±0,6
<i>Enterobacter</i> spp.	3,7±0,2*	3,4±0,2*	3,2±0,6*	1,6±0,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	4,7±0,3*	2,7±0,2	3,2±0,2	2,3±0,6
<i>Candida</i> spp.	4,1±0,4*	2,0±0,2	2,7±0,4	2,4±0,1
<i>Clostridium</i> spp.	4,2±0,2*	3,7±0,3*	3,4±0,1	2,1±0,1

Примечания. * — достоверность различий показателей с группой сравнения ($p < 0,05$).

Следующим этапом работы было изучение показателей кишечной микробиоты лиц инвазированных простейшими *Blastocystis* spp. на фоне онкологических заболеваний органов пищеварения, раком шейки матки и легких. Проведенный анализ микробиоты исследуемых групп демонстрирует глубокие изменения в качественном и количественном составе бактерий толстого отдела кишечника у изучаемых лиц. Установлено, что обсемененность бактериями облигатной группы (бифидобактерии и лактобактерии) резко снижена у онкологических больных и максимальные значения снижения колонизационной резистентности установлено в отношении группы лиц с онкологией органов пищеварения, также как это было отмечено в этой же группе, но без инвазии простейшими бластоцистами, что четко представлено в таблице 1. Анализируя эти показатели в группе лиц с онкологией шейки матки и раком легкого видно также значительное снижение количественных показателей бактерий рода *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. с $8,6 \pm 0,3$ lg КОЕ/г в контроле до $7,4 \pm 0,3$ и $7,6 \pm 0,6$ lg КОЕ/г у обследуемых соответственно ($p < 0,05$).

Анализ микробного числа условно-патогенной флоры показал превышение уровня бактерий рода энтерококков, стафилококков, клостридий и клебсиелл в изучаемых группах больных по сравнению с контрольной группой. Так уровень энтерококков превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 4, 3 и 3 раза соответственно, у пациентов с онкологией органов желудочно-кишечного тракта, шейки матки и легких. Значения микробного числа для бактерий рода *Staphylococcus* spp. в 2 раза превышал обсемененность у лиц с онкологией

органов пищеварения по сравнению с группой контроля и составил $4,7 \pm 0,3$ lg КОЕ/г и $2,3 \pm 0,6$ lg КОЕ/г соответственно, $p < 0,05$. В группе лиц с заболеваниями органов женской половой сферы и рака легких этот показатель значительно не отличался от контроля (табл. 2).

Проведенные исследования выявили также превышение содержания бактерий рода *Clostridium* spp. при всех онкологических заболеваниях по сравнению с группой сравнения. Они были в 2 раза выше при онкологии органов пищеварения, в 1,8 раза — при онкологии шейки матки, в 1,5 раза рака легких, по сравнению с показателями группы контроля ($2,1 \pm 0,1$ lg КОЕ/г, $p < 0,05$).

Анализ кишечной обсемененности бактериями рода клебсиелла у обследованных лиц выявил аналогичную картину. Наибольшее микробное число по сравнению с контрольной группой было отмечено у больных с онкологией пищеварительного тракта

Проблема персистенции бактерий, как ключевое звено инфекционной патологии, представляет собой явление общебиологического характера [9] и имеет фундаментальное значение как одно из звеньев сложного процесса саморегуляции паразитарных систем.

Своеобразное течение инфекционного заболевания определяется не только многообразием реакций макроорганизма, но является также отражением особенностей патогенного агента, сформировавшихся в результате длительного процесса взаимодействия микро- и макроорганизма, их борьбы и взаимного приспособления.

Таблица 3. Показатели антиинтерфероновой активности *Blastocystis* spp.

Группы/ед.(АИА)	Количество штаммов с АИА (абс.)	Частота встречаемости (%)
1 группа (более 2 ед)	21	35,21±1,3
2 группа (1,1–2 ед.)	27	46,55±1,6
3 группа (0–1 ед)	10	17,20±1,1
Всего	58	100

Таблица 4. Распространенность АИА штаммов бластоцист с различными онкологическими заболеваниями

Заболевания	Количество штаммов бластоцист (n=76)	Количество штаммов бластоцист, обладающих АИА (n=58)	Частота встречаемости штаммов бластоцист с АИА (%)
Онкология органов пищеварения	43	39	90,67±2,4
Онкология рака шейки матки	21	14	66,67±4,7
Онкология рака легких	12	5	66,67±2,4

Для паразитирования в организме хозяина микробам необходимы определенные биологические свойства, направленные на деградацию механизмов резистентности хозяина. К таким механизмам относится персистенция [9].

Далее в работе была изучена персистирующая активность простейших бластоцист, как наиболее часто встречающихся представителей паразитоценоза кишечника обследуемых, так и микроорганизмов на фоне инвазивности которых мы видим более глубокие дисбиотические изменения толстого кишечника обследуемых. Антиинтерфероновый признак (АИА) — автономное свойство микроорганизмов, предназначенное для целенаправленного, специфического инактивирования бактерицидной фракции человеческого лейкоцитарного интерферона [8].

Для изучения персистирующих свойств, направленных на деградацию механизмов резистентности хозяина, проводили выявления АИА штаммов простейших *Blastocystis* spp., выделенных у обследуемых больных.

Из 76 изученных штаммов бластоцист 58 (76,31±4,3%) обладали антиинтерфероновым признаком. При этом АИА считали высокой при инактивации человеческого лейкоцитарного интерферона в концентрации более 2 ед., средней — от 1,1–2 ед. и низкий — от 0 до 1 ед. Для анализа персистентных характеристик *Blastocystis* spp.

были выделены 3 группы простейших, что соответствовало концентрации интерферона в эксперименте с простейшими (табл. 3).

В ходе исследования был проведен анализ частоты встречаемости антиинтерфероновой активности бластоцист, выделенных у обследованных с различными онкологическими формами онкологии.

Наиболее часто антиинтерфероновая активность регистрировалась у штаммов простейших, выделенных из фекалий больных органами пищеварения, что составляет почти 90,67±2,4% (табл. 4). Чуть больше половины штаммов бластоцист (14 изолятов из 21), выделенных у лиц с онкологией рака шейки матки проявляли свою АИА, что составило 66,67 ±4,7%. У лиц с онкологией органов дыхательной системы 5 штаммов бластоцист из 12 обладали изучаемым свойством.

На основании вышеизложенного, можно утверждать, что простейшие *Blastocystis* spp. обладают антиинтерфероновой активностью. Штаммы бластоцист обладают различными показателями АИА, что может способствовать вытеснению бластоцистами доминантных симбионтов кишечной флоры и появлению условно-патогенной, а также привести к формированию особого паразитоценоза со слаженными механизмами, позволяющими создавать внутри толстого отдела кишечника свою нишу с определенным качественным

и количественным набором микроорганизмов, определяющих структуру симбиоза кишечника человека и влияющих на существование макроорганизма в целом.

Заключение

1. В работе впервые была произведена оценка микробиоценоза толстого отдела кишечника онкологических больных. Установлено, что в состав симбиоза входили как представители бактериальной флоры, так и простейшие. Наиболее часто в фекалиях обследованных встречался одноклеточный простейший — *Blastocystis* spp. ($58,18 \pm 5,2\%$ — 76 человек). Максимальное количество бластоцист было обнаружено у больных с онкологией органов пищеварения, что составило $64,18 \pm 1,6\%$ (43 штамма).
2. Установлено изменение качественного и количественного состава нормоценоза кишечника обследованных. Наиболее глубокие изменения наблюдались у лиц с онкологией желудочно-ки-

шечного тракта, инвазированных бластоцистами. Отмечено резкое снижение облигатной флоры (бифидобактерий, лактобацилл) на фоне значительного повышения представителей условно-патогенной групп (энтерококков, стафилококков, клостридий и клебсиелл), что говорит о существенной перестройке бактериальной структуры кишечника больных и способствует на фоне снижения общего иммунного статуса онкобольных формированию изменений в функционировании макроорганизма в целом.

3. Изучение морфофизиологических свойств бластоцист производили на примере антиинтерфероной активности. Штаммы бластоцист обладают выраженной АИА, более 90,67% изолятов простейших, выделенных из фекалий лиц с онкологией органов пищеварения обладают изучаемым признаком, которая проявляется высокими, средними и низкими значениями АИА, что в целом позволяет сделать вывод о том, что бластоцисты участвуют в формировании особого паразитоценоза кишечника обследуемых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qin J., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60
2. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63: 1513–1521
3. Abrahamsson T.R., et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J. Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 434–440, 440.e1–e2
4. Abrahamsson T.R., et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 842–850
5. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии: дис. . . д.и.н.: 14.00.11 / Нестеров А.С. — Спб., 2009–234 с. — 76 с.
6. Красноперова Ю.Ю., Ильина Н.А., Касаткина Н.М., Бугеро Н.В., 2011 Микробиология. Учебное пособие — М.: «Флинта»: Наука, 2011. — 144 с.
7. de Goffau M.C., et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014; 57: 1569–1577
8. Бухарин О.В., Соколов В.Ю. Способ определения антиинтерфероновой активности микроорганизмов: А.с. 1564191 СССР № 18. — 1990.
9. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен // Вестник московского университета. Сер. 16. Биология. — 2008. — № 1. — С. 6–13.

© Бугеро Нина Владимировна (bugero@mail.ru), Ильина Наталья Анатольевна (ilina@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ АЛЛЕЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

MOLECULAR GENETIC STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ALLELIC STATE OF CELL CYCLE GENES AND THE PREDISPOSITION TO CANCER

**G. Galikeeva
E. Galimova
S. Lubina**

Summary. A study of the features of inheritance and interaction of genes regulating the cell cycle was carried out, as a result of which combinations of alleles of six genes (*Myc-L*, *p21*, *CDK4*, *CDK2*, *Rb1*, *ING1*), leading to a change in their expression, as well as a five-factor model of interaction of the studied genes were revealed. new, reflecting the mechanism of the formation of a high risk of developing oncopathology. The identified combinations of non-protective alleles of the genes of the cell cycle can be used to determine the risk of developing cancer.

Keywords: cell cycle, cancer, gene, allele, genotype, gene interaction, mutation, proliferation.

Галикеева Гузель Фанилевна

К.б.н., доцент, Башкирский Государственный Педагогический университет им. М. Акмуллы (г. Уфа)
galikeevagf@yandex.ru

Галимова Эльвира Мансуровна

К.б.н., доцент, Башкирский Государственный Педагогический университет им. М. Акмуллы (г. Уфа)
vetngen@gmail.com

Любина Светлана Викторовна

К.б.н., доцент, Башкирский Государственный Педагогический университет им. М. Акмуллы (г. Уфа)
landufa@yandex.ru

Аннотация. Проведено изучение особенностей наследования и взаимодействия генов регуляции клеточного цикла, в результате чего были выявлены сочетания аллелей шести генов (*Myc-L*, *p21*, *CDK4*, *CDK2*, *Rb1*, *ING1*), приводящие к изменению их экспрессии, а также пятифакторная модель взаимодействия изученных генов, отражающая механизм формирования высокого риска развития онкопатологии. Выявленные сочетания неprotectивных аллелей генов клеточного цикла могут использоваться при определении риска развития онкологических заболеваний.

Ключевые слова: клеточный цикл, онкологическое заболевание, ген, аллель, генотип, взаимодействие генов, мутация, пролиферация.

Введение

Клеточный цикл находится под строгим контролем системы регуляции, работа которой определяется особенностями экспрессии генов циклинов, циклинзависимых киназ, факторов транскрипции и онкосупрессоров. На протяжении клеточного цикла существует три основных «контрольно-пропускных пункта», которые существенны для перехода клетки из одной фазы клеточного цикла в другую [2].

Многочисленные исследования позволили выявить множество генов, контролирующих клеточный цикл, а мутации в этих генах приводят к модификации работы белкового каскада и, как следствие, срыву регуляторных механизмов контроля клеточного цикла. Активная пролиферация клеток с модифицированной работой генов-регуляторов клеточного деления, таких как *BRCA1*,

BRCA2, *TP53*, *ATM*, *RAD51*, *p21*, *Rb*, *CDK*, провоцируют злокачественное перерождение клеток, что лежит в основе такого сложного и многофакторного заболевания, как рак [1, 3, 8, 11].

Таким образом, в выявлении механизмов злокачественного перерождения клеток актуальным является изучение генов, регулирующих клеточный цикл и наиболее значимыми являются гены циклин-зависимых киназ (*CDK*), белка-ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (*p21*), ретинобластомы (*Rb1*), белка-ингибитора клеточного роста (*ING1*), протоонкогенного белка (*Myc-L*), участвующие в каскадах реакций по поддержанию целостности генома и генетической стабильности клетки. Изменение их функциональной активности ведет к накоплению повреждений ДНК, изменению перехода от одной фазы клеточного цикла к другой и увеличению вероятности злокачественного перерождения клетки.

Цель исследования

Анализ аллельного взаимодействия и наследования генов, контролирующих клеточный цикл для установления особенностей их работы при формировании риска развития онкопатологии.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК 598 человек, проживающих в Республике Башкортостан. Из них 298 здоровых индивидов безотягощенного онкологического анамнеза и 300 онкологических больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Башкортостан. Для проведения семейного анализа были взяты образцы ДНК четырех семей (67 человек) как здоровых, так и имеющих онкологическое заболевание в ряду поколений. Анкетирование и сдача венозной крови для проведения генетических исследований проводилось с информированного и добровольного согласия исследуемых людей.

Выделение ДНК проводилось из периферической крови с помощью метода фенольно-хлороформной экстракции [9]. Амплификацию изученных локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Терцик» в растворе объемом 10 мкл, содержащем 3,5 мкл Master Mix, 1,5 мкл праймеров, 1 мкл ДНК. Разделение продуктов амплификации и рестрикции проводили в 7% полиакриламидном геле.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ MS Excel 2016 (Microsoft) и GMDR (Generalized Multifactor-Dimensionality Reduction) для моделирования ген-генных взаимодействий, а также таблиц сопряженности 2x2 (с поправкой Йейтса).

Результаты исследования и их обсуждение

Генотипирование проводилось по шести полиморфным локусам генов клеточного цикла: *rs1059234* гена белка-ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (*p21*), *rs2072052* гена циклин-зависимой киназы 4 (*CDK4*), *rs3087335* гена циклин-зависимой киназы 2 (*CDK2*), *rs137853294* гена ретинобластомы (*Rb1*), *rs121909250* гена белка-ингибитора клеточного роста (*ING1*), *rs3134613* гена протоонкогенного белка (*Myc-L*).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs2072052* гена *CDK4* выявил достоверно значимое повышение частоты гетерозиготного генотипа **A/*C* ($p=0,05$, $\chi^2=3,85$) и непротективного аллеля **C* ($p=0,02$, $\chi^2=5,3$) в группе онкобольных.

Белок CDK4 участвует в регуляции перехода клетки от G1 фазы клеточного цикла в S. Белок CDK4 и циклины D образуют комплексы D-CDK4 (DC), которые фосфорилируют и ингибируют белки ретинобластомы (RB), регулируют клеточный цикл, участвуют в контроле пролиферации клеток во время фазы G1. CDK4 ингибируется p16 (INK4a), также известным как циклин-зависимый ингибитор киназы-2 (CDKN2A) [15].

Полученные нами данные согласуются с литературными, в которых было установлено, что для людей с гетерозиготным генотипом **A/*C* по гену *CDK4* был выявлен повышенный риск развития рака мочевого пузыря [17], а у носителей непротективного аллеля **C* выявлена ассоциация с развитием рака кожи [10].

Попарное сравнение по полиморфному локусу *rs3087335* гена *CDK2* (*A/C*) показало статистически значимое повышение частоты гомозиготного генотипа **A/*A* и аллеля **A* в группе здоровых индивидов ($p=0,02$, $\chi^2=5,08$; $p=0,07$, $\chi^2=3,18$ соответственно) и достоверно значимое увеличение частоты генотипа **C/*C* ($p=0,15$, $\chi^2=2,01$) и аллеля **C* ($p=0,07$, $\chi^2=3,18$) в группе онкобольных.

Изученный генетический полиморфизм *rs3087335* (*A/C*) локализован в первом экзоне гена и приводит к замене тирозина на серин в 15 положении аминокислотной последовательности, что влияет на способность к фосфорилированию белков клеточного цикла: *CTNBN1*, *USP37*, *p53* / *TP53*, *NPM1*, *CDK7*, *RB1*, *BRCA2*, *MYC*, *NPAT*, *EZH2*.

При анализе полиморфного локуса *rs137853294* гена *Rb1* в группе онкобольных показано достоверно значимое повышение частоты гомозиготного генотипа **G/*G* ($p=0,0005$, $\chi^2=57,61$) и непротективного аллеля **G* ($p=0,0005$, $\chi^2=19,84$).

Изученный полиморфизм гена ретинобластомы (*RB1*) характеризуется нуклеотидной заменой, приводящей к образованию белка с измененной функцией. Белок RB1, содержащий в своем составе аминокислоту Arg в 661 положении более эффективно вызывает индукцию апоптоза [13]. В 2013 г. Raquel с сотрудниками при установили достоверное повышение частоты гомозиготного генотипа **G/*G* у пациентов с раком мочевого пузыря, что подтверждает ассоциацию аллеля **G* с развитием рака различной локализации [12].

Попарное сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs121909250* гена *ING1* выявило достоверно значимое повышение частоты гомозиготного генотипа **G/*G* ($p=0,0005$, $\chi^2=130,38$) и аллеля **G* ($p=0,0005$, $\chi^2=67,3$) в группе онкобольных.

Согласно литературным данным, аллель **G* приводит к образованию белка, не способного сформировать нормальную трехмерную структуру, и как следствие выполнять основную свою функцию — регуляция процессов транскрипции генов-мишеней, которые необходимы для остановки клеточного цикла и реализации апоптоза [4, 5]. Также в литературе встречаются данные, что аллель **G* ассоциирован с раком головного мозга [6].

Выявленное достоверно значимое увеличение частоты генотипа **G/*G* ($p=0,001$, $\chi^2=6,71$) и аллеля **G* ($p=0,003$, $\chi^2=4,75$) полиморфного локуса rs3134613 гена *Myс-L* в группе онкобольных объясняется сверхэкспрессией гена *Myс-l*, что определяет развитие ряда изменений, которые влияют на пролиферацию, рост и метаболизм в клетке, репликацию ДНК, регуляцию клеточного цикла, клеточную адгезию, дифференцировку и развитие метастаз [16]. Исследования ранних лет показали ассоциацию генотипа **G/*G* гена *Myс-L* (rs3134613) с риском развития рака легкого связан с метастазированием лимфатических узлов, а у пациентов с онкопатологией различной локализации данный генотип ассоциирован с рецидивом опухоли [14].

В результате анализа по полиморфному локусу rs1059234 гена *p21* было выявлено статистически значимое повышение гетерозиготного генотипа **C/*T* и аллеля **T* ($p=0,001$, $\chi^2=12,79$; $p=0,0009$, $\chi^2=13,37$ соответственно) в группе онкобольных, а также значимое повышение частоты гомозиготного генотипа **C/*C* в группе здоровых индивидов ($p=0,0006$, $\chi^2=16,42$). Согласно литературным данным, аллель **T* кодирует транскрипт со сниженной способностью передачи сигнала необходимого для процессинга мРНК.

Злокачественное перерождение клетки — сложный многостадийный процесс, в который вовлечено нарушение многих регуляторных систем контроля целостности клеточных структур, в том числе генетического материала. Эта дезорганизация функционирования клетки обусловлена нарушением работы многих генов, поэтому для представления целостной картины патогенеза, был проведен анализ распределения частот сочетаний генотипов изученных генов и особенностей их взаимодействия. Определено, что в группе здоровых индивидов достоверно чаще встречалось сочетание генотипов *CT/AA/CG/TT/AA/CC* ($p=0,05$, $\chi^2=0,14$) полиморфных локусов генов *Rb1* (rs137853294), *CDK2* (rs3087335), *ING1* (rs121909250), *Myс-L* (rs3134613), *CDK4* (rs2072052) и *p21* (rs1059234). Рисковыми же сочетаниями являются сочетания генотипов *CT/AA/CG/GG/CC/CT* ($p=0,008$, $\chi^2=7,49$) и *TT/CC/GG/TG/AC/CT* ($p=0,004$, $\chi^2=9,78$), которые выявлены высокой частотой в группе онкобольных. Интересен тот факт, что выявлен-

ные у онкобольных значимые сочетания генотипов имеют в своем составе рисковые генотипы, исходя из чего можно сделать вывод о сочетанном влиянии нарушения работы генов клеточного цикла на риск развития онкопатологии.

Моделирование ген-генных взаимодействий для шести полиморфных локусов генов клеточного цикла позволило определить мажорные гены, вносящие наибольший вклад в формирование сочетанного риска развития онкопатологии. Исходя из результатов моделирования, аллельное состояние генов *ING1*, *Myс-L* и *p21* наиболее значимо в процессах злокачественного перерождения клетки, причем данные гены работают независимо друг от друга. Данный результат логичен и согласуется с фактическим участием данных генов в различных сигнальных путях регуляции клеточного цикла. Продукты генов *CDK4*, *CDK2* и *Rb1*, напротив, работают сопряженно и оказывают сочетанное влияние на формирование риска развития онкопатологии, что и подтвердили результаты исследования.

С помощью программы STRING 10.0 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) был выполнен анализ взаимодействия белков, кодируемых изученными генами, осуществляющих регуляцию клеточного цикла на разных его этапах. Уровень взаимодействия оценивался, основываясь на общедоступные функциональные онтологии и базы данных KEGG, GO, PFAM, INTERPRO, BioGRID, PubMed и др (Szklarczyk, 2015). Анализ в программе STRING 10.0 по базе данных KEGG выявил высокую силу белок-белковых взаимодействий при регуляции клеточного цикла.

Генеалогический анализ трех поколений в четырех семьях с различным онкологическим анамнезом позволил определить особенности наследования изученных генов клеточного цикла. Так, члены семей, с отягощенным в отношении онкопатологии анамнезом, были носителями более 6 рисковых аллелей по изучаемым генам. Примечателен тот факт, что каждый индивид в таких семьях являлся носителем хотя бы одного гомозиготного генотипа по рисковым аллелям одного из генов клеточного цикла (*CDK4*, *CDK2*, *Rb1*, *ING1*, *Myс-L*, *p21*). Подобный генотипический статус членов семьи можно рассматривать как неблагоприятный в отношении риска развития онкопатологии.

Результаты проведенного исследования, доказывают высокий вклад рисковых аллелей генов *Rb1* (rs137853294), *CDK2* (rs3087335), *ING1* (rs121909250), *Myс-L* (rs3134613), *CDK4* (rs2072052) и *p21* (rs1059234) в формирование предрасположенности к развитию онкопатологии.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлены рискованные в отношении риска развития онкопатологий сочетания генотипов (*CT/AA/CG/GG/CC/CT* и *TT/CC/GG/TG/AC/CT*) изученных генов (*Myc-L/CDK2/CDK4/ING1/Rb1/p21* соответственно) клеточного цикла.

Шестилокусная модель межгенных взаимодействий указывает на приоритетное влияние аллельного состояния генов *Myc-L*, *ING1* и *p21* в формировании сочетанного риска развития онкопатологии.

Генеалогический анализ семей с различным онкологическим анамнезом подтверждает выявленные закономерности и подтверждает генетическую обусловленность заболевания.

Результаты исследования конкретизируют литературные данные о значимом влиянии генов клеточного цикла на процессы злокачественного перерождения клетки, являются готовой моделью генетического тестирования и могут быть использованы для превентивной диагностики, а также определения групп риска в отношении генетической предрасположенности к онкопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клаг У., Каммингс М. Контроль клеточного цикла / Основы генетики. М: Техносфера, 2009. С. 58–59.
2. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены / Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. Москва. 2005.
3. Aarts M, Linardopoulos S, Turner NC // *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Aug;13 (4):529–35. doi: 10.1016/j.coph. 2013.03.012. Epub 2013 Apr15
4. Garkavtsev I, Boucher Y. An intact ING1-P53 pathway can potentiate the cytotoxic effects of taxol // *Cancer Biol Ther*. 2005. 4:48–49.
5. Garkavtsev I., Kazarov A., Gudkov A., Riabowol K. Suppression of the novel growth inhibitor p33 (ING1) promotes neoplastic transformation // *Nature Genet*. 14: 415–420, 1996. Note: Erratum: *Nature Genet*. 23: 373 only, 1999.
6. Gunduz M., Ouchid, M., Fukushima K., Hanafusa H., Etani T., Nishioka e Nishizaki, K., Shimizu, K. Genomic structure of the human ING1 gene and tumor-specific mutations detected in head and neck squamous cell carcinomas // *Cancer Res*. 60: 3143–3146, 2000. [PubMed: 10866301, related citations] [Full Text] 6. P. 539–545.
7. Gunduz M., Ouchida M., Fukushima K., Hanafusa H., Etani T., Nishioka e Nishizaki K., Shimizu K. Genomic structure of the human ING1 gene and tumor-specific mutations detected in head and neck squamous cell carcinomas // *Cancer Res*. 60: 3143–3146, 2000. [PubMed: 10866301, related citations] [Full Text] 6. P. 539–545.
8. Kastan M.B., Bartek J. *Nature*. 2004 Nov 18. 432(7015):316–23. (REVIEW)
9. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology*. 1984. — V.2. — P. 31–34.
10. Pjanova D.I., Engele L., Randerson-Moor J.A., Harland M., Bishop D.T., Newton Bishop J.A., Taylor C., Debnjak T., Lubinski J., Kleina R., Heisele O. CDKN2A and CDK4 variants in Latvian melanoma patients: analysis of a clinic- based population // *Melanoma Res*. 2007 Jun; 17(3): 185–91.
11. Poehlmann A., Roessner A. *Pathol Res Pract*. 2010 Sep 15; 206(9):591–601. doi: 10.1016/j.prp.2010.06.006. Epub 2010 Aug 1. (REVIEW)
12. Raquel H. Barbosa, Fernanda C.C. Aguiar, Morgana F.L. Silva, Regis A. Costa, Fernando R. Vargas, Evandro Lucena, M'irian Carvalho de Souza, Liz Maria de Almeida, Camila Bittar, Patr'icia Ashton Prolla, Cibele R. Bonvicino, I and He'ctor N. Seu'anezl, «Screening of RBI Alterations in Brazilian Patients With Retinoblastoma and Relatives With Retinoma: Phenotypic and Genotypic Associations» *IOVS j May 2013; Vol. 54; No. 5; 3184–3194.*
13. Sarder Nasir Uddin, Apurba Majumder, Khandker Khaldun Islam, Sk. Amir Hossain and Palash Kumar Sarker. Minimum Free Energy Based Evaluation of mRNAs Secondary Structures Constructed by 18 Clinically Significant Exonic Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) and Haplotypes of 5 Missense SNPs of RBI Gene // *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2015, 11 (4): 191.199
14. Spinola M., Nomoto T., Manenti G., Falvella S., Brega Massone P.P., Conti B., et al. Linkage disequilibrium pattern in the L-myc gene in Italian and Japanese non-small-cell lung-cancer patients // *Int. Cancer*, 2001; 95:329–331.
15. Wang Z., Xie Y., Zhang L., Zhang H., An X., Wang T., Meng A. Migratory localization of cyclin D2-Cdk4 complex suggests a spatial regulation of the G1-S transition // *Cell Struct. Funct*. 33:171–183(2008).
16. William P. Tansey *New Journal of Science* Volume 2014. Article ID757534, 27 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/757534> Mammalian MYC Proteins and Cancer.
17. Yuanqing Ye, Hushan Yang, H. Barton Grossman, Colin Dinney, Xifeng Wu, Jian Gu. Genetic variants in cell cycle control pathway confer susceptibility to bladder cancer // *Cancer* Volume 112. Issue 11.1 June 2008. P. 2467–2474.

© Галикеева Гузель Фанилевна (galikeevagf@yandex.ru), Галимова Эльвира Мансуровна (vemgen@gmail.com),

Любина Светлана Викторовна (landufa@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE HUMORAL IMMUNITY INDICATORS OF HUMAN BODY

**N. Zakharov
I. Kondrashova
N. Kondykova**

Summary. The paper presents the results of studies of the content of immunoglobulins of different classes in the saliva of qualified athletes aged 19–22 living in ecologically different areas. The concentration of immunoglobulins is one of the most important characteristics of the state of humoral immunity. The impact of environmental factors on the state of humoral immunity and the immunological status of the organism has been assessed. Immunoglobulin concentrations were determined by one-dimensional radial immunodiffusion. A decrease in the concentration of immunoglobulins in the saliva of athletes under the influence of intensive physical activity against the background of adverse environmental factors of radiation and chemical nature was revealed. There is a significantly lower concentration of immunoglobulin A in the saliva of athletes from adverse environmental areas compared to clean areas. Changes in immunity corresponding to the first stage of changes in the immunological parameters, when immunodeficiency states do not arise yet, but the risk of developing immunodeficiency is quite high are noted against the background of the combined effect of the adverse environmental factors and high athletes' physical activity.

Keywords: environmental factors, immune status, immunoglobulins, humoral immunity, athletes.

Актуальность исследования. Антропогенное загрязнение окружающей среды физическими, химическими и биологическими агентами с явной тенденцией повышения их концентрации в природных средах приобрело глобальные масштабы. Качество окружающей среды в значительной мере определяет уровень защитных сил организма человека. Под неблагоприятным воздействием факторов среды обитания в организме человека могут происходить срывы адаптационных возможностей организма, развиваться имму-

Захаров Никита Евгеньевич
К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет»
zaxarov1602@yandex.ru

Кондрашова Ирина Николаевна
К.п.н., доцент, ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»
eco-kondrashova@yandex.ru

Кондыкова Наталия Николаевна
К.с.-х.н., доцент, ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»
nkondykova@yandex.ru

Аннотация. Представлены результаты исследований содержания иммуноглобулинов различных классов в слюне квалифицированных спортсменов 19–22 лет, проживающих в экологически различных районах. Концентрация иммуноглобулинов является одной из важнейших характеристик состояния гуморального иммунитета. Проведена оценка влияния экологических факторов на состояние гуморального иммунитета и иммунологического статуса организма. Определение концентрации иммуноглобулинов проводилось методом одномерной радиальной иммунодиффузии. Выявлено снижение концентрации иммуноглобулинов в слюне спортсменов под влиянием интенсивных физических нагрузок на фоне воздействия неблагоприятных экологических факторов радиационно-химической природы. Отмечена достоверно более низкая концентрация иммуноглобулина А в слюне спортсменов из экологически неблагоприятных районов по сравнению с чистыми территориями. На фоне сочетанного воздействия неблагоприятных экологических факторов и высоких физических нагрузок у спортсменов отмечены изменения иммунитета, соответствующие первой стадии изменений иммунологических показателей, когда иммунодефицитные состояния еще не возникают, однако риск развития иммунной недостаточности достаточно велик.

Ключевые слова: экологические факторы, иммунный статус, иммуноглобулины, гуморальный иммунитет, спортсмены.

нопатологические состояния, приводящие к различным заболеваниям: респираторным и аденовирусным инфекциям, аллергическим и аутоиммунным состояниям [1, 5]. Иммунная система, как одна из ключевых интегральных и регуляторных систем человеческого организма, является индикаторной системой экологического неблагополучия, чутко реагирующей на изменение условий окружающей среды. Критерии факторов неспецифического иммунитета отражают физиологическое состояние организма, его потенциальную возможность адаптироваться

к различным воздействиям внешней и внутренней среды [8]

В то же время, учитывая важную роль иммунной системы в поддержании механизмов гомеостаза, актуальным является изучение иммунного статуса спортсменов. Контроль за состоянием иммунной системы у спортсменов в процессе тренировок и соревнований — объективный и чувствительный метод оценки состояния резистентности организма и степени адаптации его к спортивным нагрузкам [9, 10]. Повышенная напряженность тренировочно-соревновательного процесса в спорте оказывает на организм спортсмена экстремальное психофизическое воздействие, которое может быть причиной возникновения серьезных нарушений деятельности ряда органов и систем. При длительных и интенсивных физических нагрузках у лиц, занимающихся спортом, могут наблюдаться серьезные колебания показателей системы иммунитета со стороны фагоцитарного, Т- и В-клеточного звеньев, что в определенных случаях ведет к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, лимитирующих физическую работоспособность. В практике спорта сегодня также остро стоит проблема повышенной заболеваемости спортсменов вследствие чрезмерных физических и психоэмоциональных нагрузок [3, 4, 6].

Одной из важнейших характеристик состояния гуморального иммунитета и функциональной активности В-лимфоцитов является количественное определение неспецифических иммуноглобулинов в сыворотке крови и биологических жидкостях. Содержание иммуноглобулинов в крови как один из факторов, обеспечивающих гомеостаз и резистентность, отражает процесс напряжения физиологических систем организма под влиянием физических нагрузок. Современные данные указывают на активное участие иммунной системы в разворачивании адаптационного процесса [11]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что занятия физкультурой и спортом оказывают благоприятное воздействие на показатели естественного иммунитета. Однако в ряде работ показано, что современный спорт может оказывать угнетающее действие на систему иммунитета [6, 7, 11].

Таким образом, изучение содержания иммуноглобулинов различных классов в слюне спортсменов из экологически различных районов представляется нам актуальной проблемой и имеет прикладное значение для медицины и соревновательной деятельности как критерий адаптационных возможностей человека при интенсивных физических нагрузках на фоне воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Целью исследования являлось изучение состояния гуморального иммунитета спортсменов из экологически

различных районов на основании анализа содержания иммуноглобулинов в слюне.

Методы и организация исследований. В соответствии с целями и задачами настоящей работы была проведена количественная оценка содержания иммуноглобулинов как важнейшего показателя состояния гуморального иммунитета в слюне лиц, являющихся квалифицированными спортсменами, из экологически различных районов. Проведены исследования по оценке влияния экологических факторов на состояние гуморального иммунитета и иммунологического статуса организма в условиях экологического неблагополучия.

Были обследованы лица в возрасте 19–22 лет, являющиеся квалифицированными спортсменами, и проживающие в районах с разным уровнем территориальных техногенных нагрузок. Все обследованные имели спортивные звания мастеров спорта и являлись представителями спортивных единоборств (вольная борьба, самбо, дзюдо), тяжелой атлетики, пауэрлифтинга. Было обследовано 28 человек, обследованные были разделены на две группы согласно экологическим условиям районов проживания. В первую группу вошли 13 спортсменов, проживающих в экологически условно чистом районе (город Брянск). Вторую группу составили 15 спортсменов, проживающих и тренирующихся в районах, где отмечается повышенный радиационный фон и территориальные пестицидные нагрузки (г. Клинцы и г. Новозыбков). Экологическая оценка районов проживания обследованных спортсменов проведена на основе официальных статистических данных по Брянской области.

С целью изучения показателей неспецифического гуморального иммунитета проводилось определение концентрации иммуноглобулинов различных классов (IgA, IgM, IgG) в биологической жидкости (слюне) методом одномерной радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини при помощи стандартного диагностикума. Результаты исследования обработаны статистически.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ статистических материалов по техногенному загрязнению районов Брянской области [2] позволил выделить две экологические группы районов проживания обследованных спортсменов — экологически благополучный (контроль) (I ЭГ), и районы, испытывающие высокий уровень радиационно-химического загрязнения территорий (II ЭГ).

Анализ содержания иммуноглобулинов различных классов в слюне квалифицированных спортсменов, про-

живающих в экологически различных районах, позволил установить, что у спортсменов из экологически условно чистых районов содержание в слюне иммуноглобулина G, активного против грамотрицательных бактерий, токсинов, вирусов, агглютинирующего и лизирующего чужеродные клетки, составляет $814,8 \pm 25,36$ мг/100 мл, из загрязненных районов — $744,4 \pm 19,89$ мг/100 мл. По данным литературных источников [7, 9], средним значением содержания иммуноглобулина G в слюне здоровых людей 19–22 лет является 1086 мг/100 мл. В обеих группах обследованных спортсменов наблюдается снижение исследуемого показателя относительно средних значений, не выходящее, однако, за пределы физиологической нормы. При этом, однако, содержание иммуноглобулина G в слюне спортсменов из экологически неблагоприятных районов превышает нижние значения возрастной нормы на лишь на 3,3%. При анализе индивидуальных показателей содержания иммуноглобулина G в группе спортсменов из экологически чистого района отклонений от возрастной нормы по данному классу иммуноглобулинов выявлено не было. Среди лиц из загрязненных районов отмечено снижение концентрации иммуноглобулина G ниже нормативных значений у 13% обследованных.

Концентрация иммуноглобулина M, образующегося на ранних этапах иммунного ответа и запускающего биосинтез IgG, в слюне спортсменов из I ЭГ составляет $244,8 \pm 14,54$ мг/100 мл, II ЭГ — $202,4 \pm 11,46$ мг/100 мл. По данному классу иммуноглобулинов не выявлено случаев выхода исследуемых показателей за пределы возрастной нормы. При этом, однако, наблюдается снижение концентрации иммуноглобулина M относительно средних возрастных нормативных показателей (321 мг/100 мл) в обеих группах обследованных спортсменов, несколько более выраженное у лиц из загрязненных районов.

Концентрация иммуноглобулина A, способного распознавать вирусы и бактериальные токсины, в слюне спортсменов из экологически чистого района ($112,3 \pm 7,28$ мг/100 мл) соответствует средним нормативным значениям исследуемого показателя здоровых людей (106 мг/100 мл). При этом выявлено значительное снижение концентрации иммуноглобулина A в слюне спортсменов из загрязненных районов ($63,2 \pm 3,37$ г/100 мл) как по сравнению с показателями представителей I ЭГ, так и по сравнению с нормативными значениями. Содержание иммуноглобулина A у представителей II ЭГ находится на нижней границе возрастной нормы (61 мг/100 мл). При анализе индивидуальных показателей содержания иммуноглобулина A в I ЭГ выходов за пределы физиологической нормы выявлено не было, в то время как у 60% представителей II ЭГ отмечено снижение концентрации иммуноглобулина A ниже нормативных значений.

Нами отмечена более низкая концентрация иммуноглобулинов всех классов в слюне спортсменов из загрязненных районов по сравнению со сверстниками, проживающими на условно чистых территориях. Для концентрации иммуноглобулина G различия составляют 9,4%, иммуноглобулина M — 20,8%, иммуноглобулина A — 77,7%. При этом содержание иммуноглобулина A в слюне представителей условно чистого района оказывается достоверно выше ($p \leq 0,01$) аналогичного показателя спортсменов из загрязненных районов.

В ходе наших исследований была предпринята попытка выявить особенности показателей гуморального звена системы иммунитета спортсменов из экологически различных районов в период высоких спортивных нагрузок. В ряде источников приводятся данные о значительных колебаниях концентрации иммуноглобулинов в биологических жидкостях спортсменов под воздействием интенсивных тренировочных воздействий [10, 11]. Показана зависимость показателей иммунологической реактивности организма от объема и интенсивности нагрузок. Вместе с тем имеются данные о наличии изменений в иммунном статусе лиц, проживающих в экологически неблагоприятных районах, возрастании уровня хронических заболеваний, функциональном снижении активности системы иммунитета под воздействием неблагоприятных экологических факторов [4, 5, 8].

Анализ содержания иммуноглобулинов различных классов в слюне спортсменов позволил нам выявить тенденцию к снижению концентрации иммуноглобулинов классов A, G, M у лиц, проживающих в районах экологического неблагоприятия. Выявлена достоверно более низкая ($p < 0,01$) концентрация иммуноглобулина A в слюне спортсменов из экологически неблагоприятных районов по сравнению с чистыми территориями. Нарушения иммунного статуса при больших тренировочных нагрузках могут привести к перенапряжению организма, что повлечет за собой снижение его резистентности к действию факторов внешней и внутренней среды. При больших нагрузках в фазе недовосстановления или кумуляции утомления в организме спортсменов возникает конкурентная борьба за эндогенный и экзогенный белок, который идет главным образом на восстановление нервно-мышечного аппарата. В фазе декомпенсации реакции иммунной системы, возникающей в результате сочетанного стрессового воздействия неблагоприятных экологических факторов и физических нагрузок высокой интенсивности, регистрируется значительное угнетение большинства гуморальных, секреторных и клеточных показателей иммунитета, что свидетельствует о срыве адаптации, истощении резервов иммунитета. Титры иммуноглобулинов могут значительно снижаться, приводя к функциональным сбоям в работе иммунной системы.

Заключение

Таким образом, в результате наших исследований выявлено снижение концентрации иммуноглобулинов классов А, G, М в слюне квалифицированных спортсменов 19–22 лет под влиянием интенсивных физических нагрузок на фоне воздействия неблагоприятных экологических факторов радиационно-химической природы. Аналогичные показатели спортсменов, проживающих в экологически условно чистом районе, характеризуются соответствием нормативным значениям с незначительной тенденцией к снижению содержания иммуноглобулинов классов G и М относительно средненормативных значений. Выявлены достоверно более высокие ($p \leq 0,01$) показатели содержания иммуноглобулина А в слюне представителей условно чистого района по сравнению со спортсменами из загрязненных районов. Для лиц, длительное время испытывающих воздействие неблагоприятных физических, химических, био-

логических факторов, характерен стадийный характер изменения ряда показателей иммунитета. Первая стадия характеризуется снижением уровня иммуноглобулина А, вторая — снижение уровней иммуноглобулинов всех классов. Для этих стадий часто характерно отсутствие клинических проявлений.

На основании проведенных исследований можно предположить, что изменения иммунитета, соответствующие первой стадии изменений иммунологических показателей, у спортсменов из обследованных нами загрязненных районов возникают на фоне сочетанного воздействия неблагоприятных экологических факторов и физических нагрузок высокой интенсивности. На данной стадии иммунодефицитные состояния еще не возникают, однако риск возникновения третьей и четвертой стадий, когда происходит развитие иммунной недостаточности, проявляющееся, прежде всего, наличием инфекционного синдрома, достаточно велик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гегерь Э.В. Методы оценки эколого-гигиенического состояния территорий / Э.В. Гегерь, Г.П. Золотникова, В.А. Капцов // Гигиена и санитария. — 2019. — Т. 98. — № 12. — С. 1338–1341.
2. Годовой доклад об экологической ситуации в Брянской области в 2019 г. Природные ресурсы и окружающая среда Брянской области. / Составители: Г.В. Левкина, О.А. Иванченкова, А.А. Луцевич. // Департамент природных ресурсов и экологии Брянской области. — Брянск: ООО «Издательство «Читай-город», 2020. — 276 с.
3. Золотникова Г.П. Адаптационный потенциал организма лиц подросткового и юношеского возраста при спортивных нагрузках в современных экологических условиях. Монография / Г.П. Золотникова, Н.Е. Захаров. — Брянск: Изд-во «Белобережье», 2018 г. — 156 с.
4. Золотникова Г.П. Состояние иммунологической резистентности организма учащихся при спортивных нагрузках в современных условиях / Г.П. Золотникова, Н.Е. Захаров // Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. — 2019. — № 1 (11). — С. 50–52.
5. Золотникова, Г.П. Выявление рисков развития экозависимой патологии у населения в районах, ранжированных по степени техногенного загрязнения / Г.П. Золотникова, Э.В. Гегерь // Экология человека. — 2018. — № 4. — С. 10–17.
6. Кудряшов В.С. Заболеваемость и иммунологическая реактивность профессиональных спортсменов / В.С. Кудряшов, О.А. Толстой, В.Н. Цыган, Е.Г. Мокеева // Актуальные проблемы физической культуры, спорта и туризма. Материалы XIII Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию кафедры физического воспитания УГАТУ. — 2019. — С. 447–448.
7. Мокеева, Е.Г. Механизмы формирования иммунных дисфункций у высококвалифицированных спортсменов / Е.Г. Мокеева, Ю.В. Яковлев // Теория и практика физической культуры. — 2014. — № 6. — С. 43–45.
8. Парахонский А.П. Нарушения иммунной системы при действии экологических факторов / А.П. Парахонский // Стратегии развития современной науки. Сборник научных статей. — Москва, 2019. — С. 26–29.
9. Рахманов Р.С. Оценка влияния физических нагрузок на гуморальный иммунитет спортсменов / Р.С. Рахманов, Е.С. Богомолова // Медицина экстремальных ситуаций. — 2020. — № 2. — С. 231–236.
10. Суздальницкий Р.С. Новые подходы к пониманию спортивных стрессорных иммунодефицитов / Р.С. Суздальницкий, В.А. Левандо // Теория и практика физической культуры. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
11. Толстой О.А. Синдром иммунной дисфункции у высококвалифицированных спортсменов и его коррекция цитаминами / О.А. Толстой, В.Н. Цыган // Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2019. — Т. 38. — № 53. — С. 249–255.

© Захаров Никита Евгеньевич (zaxarov1602@yandex.ru),

Кондрашова Ирина Николаевна (eco-kondrashova@yandex.ru), Кондыкова Наталия Николаевна (nkondykova@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

БИОТОПИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЯМОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ (ORTHOPTERA) НЕКОТОРЫХ ОКРЕСТНОСТЕЙ СЕЛА ИЛЬИНКА

BIOTOPIC DISTRIBUTION OF ORTHOPTERA IN SOME ENVIRONMENTS OF THE VILLAGE ILYINKA

**L. Konokpoeva
N. Khudyakova
O. Safonova
N. Shmakova
S. Petynina**

Summary. The paper analyzes the biotopic distribution of Orthoptera insects in various stations in the vicinity of the village. Ilyinka located on the territory of Northern Altai. The analysis of the degree of similarity of the communities of orthoptera in the vicinity of the village of Ilyinka was carried out on the basis of the share of individual species in them. A scheme constructed using the Ward's method was used.

Keywords: orthoptera insects, communities, biotopic distribution, Northern Altai.

Конокпоева Любовь Александровна

Горно-Алтайский государственный университет
konokpoeva92@gmail.com

Худякова Надежда Ефремовна

К.б.н., доцент, Горно-Алтайский государственный университет
Nch752@bk.ru

Сафонова Оксана Владимировна

К.с.-х.н., доцент, Горно-Алтайский государственный университет
oksvarias@mail.ru

Шмакова Наталья Юрьевна

Горно-Алтайский государственный университет
Nataliashmakova1998@gmail.com

Петунина Светлана Сергеевна

Горно-Алтайский государственный университет
petunina-sveta@mail.ru

Аннотация. В работе проанализировано биотопическое распределение прямокрылых насекомых в различных станциях окрестностей с. Ильинка расположенного на территории Северного Алтая. Анализ степени сходства сообществ прямокрылых окрестностей села Ильинка проводился на основе долевого участия в них отдельных видов. Была использована схема, построенная с помощью метода Варда.

Ключевые слова: прямокрылые насекомые, сообщества, биотопическое распределение, Северный Алтай.

Введение

Прямокрылые насекомые, к которым относятся кузнечики и саранчовые являются важным звеном природных экосистем. Они не только являются консументами пищевых цепей, но и играют важную роль в почвообразовании, особенно в засушливых районах. В связи с тем, что многие из них являются опасными многоядными вредителями сельхозугодий (пастбищ, посевов, сенокосов, пашен) это в свою очередь оказывает колоссальный экономический урон. Вместе с тем, биологические особенности этих насекомых, их широкая распространенность и тесная связь с травянистыми ландшафтами, которые они населяют, все больше привлекают внимание ученых.

С каждым годом для исследователей все более популярнее становится тема установления закономерностей пространственного распределения сообществ прямокрылых насекомых, в первую очередь это связано с об-

щим физико-географическим размежеванием территорий или же из-за изменения структуры растительного покрова.

Выявление закономерностей пространственного распределения является первоочередным для регионов глобального освоения, так как понятно, что изменение характера антропогенного воздействия приводят к значительным перегруппировкам сообществ Orthoptera [1, 2, 3].

Фауна, биотопическое распределение и особенности сезонной динамики группировок прямокрылых насекомых на территории Северного Алтая изучены довольно хорошо [4, 5]. Для этого же региона предпринята попытка использовать эту группу для индикации туристско-рекреационного воздействия на экосистемы [6]. Вместе с тем все еще остается актуальным изучение биотопического распределения сообществ прямокрылых насекомых в условиях горных экосистем, в незначительной степени подвергающихся антропогенному воздействию.

Таблица 1. Видовой состав и обилие группировок прямокрылых насекомых окрестностей с. Ильинка

Виды	Сообщества									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Metrioptera brachyptera</i> (L.)	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-
<i>Bicolorana bicolor</i> (Uv.)	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Isophya altaica</i> B.-Bien.	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Conocephalus dorsalis</i> (Latr.)	-	2	-	2	-	2	-	2	-	-
<i>Tessellana vittata</i> (Charp.)	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
<i>Roeseliana roeselii</i> (Hagen.)	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-
<i>Gomphocerus rufus</i> (L.)	-	-	-	-	2	-	4	-	-	-
<i>Glyptobothrus biguttulus</i> (L.)	12	-	12	30	-	54	20	24	46	16
<i>Chorthippus apricarius</i> (L.)	10	12	6	20	6	10	12	28	16	30
<i>Chorthippus fallax</i> (Zub.)	-	2	-	12	-	8	10	6	4	10
<i>Chorthippus parallelus</i> (Zett.)	-	-	2	-	-	2	4	10	-	2
<i>Stethophyma grossum</i> (L.)	-	-	-	-	-	12	20	30	22	-
<i>Mecostethus alliaceus</i> (Germ.)	-	-	-	-	-	-	-	4	16	16
<i>Stauroderus scalaris</i> (F. d. W.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<i>Chrysochraon dispar</i> (Germ.)	-	-	4	-	-	6	-	-	4	-
<i>Euthystira brachyptera</i> (Ocsk.)	-	-	-	4	8	2	-	-	-	-
<i>Omocestus viridulus</i> (L.)	-	-	-	-	-	-	8	2	8	10
<i>Arcyptera fusca</i> (Pall.)	2	-	-	4	-	-	-	-	-	-
<i>Podismopsis poppiusi</i> (Mir.)	-	-	-	-	-	-	-	8	-	6
<i>Stenobothrus lineatus</i> (Panz.)	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-
Суммарное изобилие	26	20	22	76	20	100	78	114	118	92

Условные обозначения даны в тексте

Материал и методы

Северный Алтай — регион, где за последние годы происходит существенная перестройка характера человеческого влияния. Подвергается модернизации структура сельскохозяйственной деятельности. Это способствует повышению востребованности работ по выявлению особенностей пространственного распределения сообществ прямокрылых данного региона [4]. Худякова Н.Е. в 2005 в ходе своих исследований изучила особенности сезонной динамики и характер распределения сообществ прямокрылых насекомых Северного Алтая [5], но, при этом, изучения структуры и пространственного распределения сообществ прямокрылых в окрестностях с. Ильинка ранее не проводилось.

Исследование биотопического распределения прямокрылых насекомых в с. Ильинка проводилось в августе 2019 года. При учете прямокрылых насекомых использовалась общепринятая методика [7].

Результаты и обсуждения

В окрестностях с. Ильинка были изучены группировки прямокрылых насекомых 10 участков, с относительно неоднородным характером растительного покрова.

Стация № 1. Низкогорный низменно-заболоченный луг

Данный участок является переходным от лугового типа растительности к болотному. Проективное покрытие 80%, задернованность около 10%. Высота травостоя 40–50 см. Почва дерново-глебовая. В растительности преобладают такие виды как: полевица белая, лисохвост луговой, мятлик луговой, овсяница луговая, лопух большой. В небольшом количестве присутствуют бобовые: чина луговая, горошек мышиный, клевер луговой. Кустарниковый ярус представлен ивой сибирской.

Группировку прямокрылых насекомых этого низмен-но-заболоченного луга составляют 4 вида, принадлежащих к 2 семействам: Кузнечиковые — *Tettigonidae* — 1 вид и Саранчовые — *Acrididae* — 3 вида, относящихся к 2 родам (таблица 1). Преобладающим видом является — *G. biguttulus*, редкими: *Arcyptera fusca* и *Bicolorana bicolor*.

Стация № 2.
Низкогорный суходольный
разнотравно-злаковый луг

Участок подвержен влиянию засух и не отличается сравнительно равномерным травостоем в различные года. Проектное покрытие 80%, задернованность не больше 5%. Высота травостоя около 30 см. Почва слабодзолистая.

Обильнее всех видов произрастают пырей ползучий, мятлик сибирский, тысячелистник обыкновенный, тмин обыкновенный, земляника зеленая, кровохлебка лекарственная, нивяник обыкновенный, донник лекарственный, мышиный горошек.

На этом участке обнаружено 5 видов прямокрылых насекомых, принадлежащих к 2 семействам: Кузнечиковые — *Tettigonidae* — 3 вида из двух отрядов и Саранчовые — *Acrididae* — 2 вида. Преобладающим видом является — *Ch. apricarius*, редкими: *Bicolorana bicolor*, *Isophya altaica*, *Conocephalus dorsalis* и *Ch. fallax* (таблица 1).

Стация № 3.
Низкогорный суходольный
разнотравно-злаковый луг

Проектное покрытие 80%, задернованность не более 5%. Высота травостоя около 30 см. Преобладают такие виды растений как: тимфеевка луговая, овес обыкновенный, мятлик однолетний, земляника зеленая, тмин обыкновенный, мышиный горошек, герань луговая, василистник малый.

Группировку *Orthoptera* этой станции составляют 4 вида, относящиеся к семейству Саранчовые — *Acrididae* и одному отряду (таблица 1). Наиболее встречаемым является вид — *G. biguttulus*, редким — *Ch. parallelus*.

Стация № 4.
Низкогорный остепненно-суходольный
разнотравно-злаковый луг

Относительно пологий склон, переходящий в широкую долину. Проектное покрытие 75–80%, задернованность не более 15%. Высота травостоя 40–50 см. Почва черноземовидная луговая. Местами густота травостоя

снижена. Доминирую лугово-степные злаки. Из группы разнотравья отмечаются володушка золотистая, живокость редкоцветковая, герань луговая, кровохлебка лекарственная, бузульник сизый, таволга обыкновенная и змееголовник Рюйша.

На этом участке обнаружено 7 видов прямокрылых насекомых, принадлежащих к семействам: Кузнечиковые — *Tettigonidae* — 1 вид и Саранчовые — *Acrididae* — 6 видов (таблица 1). Преобладающим видом является — *G. biguttulus*, редким — *Conocephalus dorsalis*.

Стация № 5.
Низкогорный суходольный
разнотравно-злаковый луг

Проектное покрытие 80%, задернованность не более 10%. Высота травостоя около 30 см. Преобладают такие виды растений как: тимфеевка луговая, овес обыкновенный, мятлик однолетний, лисохвост луговой, волоснец сибирский, земляника зеленая, тмин обыкновенный, мышиный горошек, герань луговая, василистник малый.

Было выявлено 4 вида прямокрылых насекомых, относящихся к 2 семействам: *Tettigonidae* — 1 вид и *Acrididae* — 3 вида (таблица 1). Часто встречаемым является вид — *E. brachyptera*, редким — *Gomphocerus rufus*.

Стация № 6. Низкогорный
суходольный овсяницевоый луг

Проектное покрытие 85%, задернованность не более 10%. Почва черноземовидная. Высота травостоя в пределах 40 см. Эдификатор формации овсяница луговая, не образующая густых зарослей. Встречающиеся виды растений: ежа сборная, тимфеевка луговая, овсец пушистый, володушка золотистая, астрагал датский, зопник клубненосный.

На данной станции было собрано 10 видов прямокрылых насекомых, относящихся к 2 семействам: Кузнечиковые — *Tettigonidae* — 3 вида из 3 отрядов и Саранчовые — *Acrididae* — 7 видов (таблица 1). Наиболее встречаемый вид — *G. biguttulus*, редкие: *Metrioptera brachyptera*, *Conocephalus dorsalis*, *Tessellana vittata*, *Ch. parallelus* и *Euthystira brachyptera*.

Стация № 7.
Низкогорный
низинно-заболоченный луг

Проектное покрытие 70%, задернованность около 20%. Почва дерново-глебовая. Высота травостоя около

50 см. Кустарниковый ярус представлен ивой сибирской и березой приземистой.

Произрастающие виды: осока двурядная, осока черная, тимфеевка луговая, кровохлебка лекарственная, овсяница красная, мятлик сибирский, лисохвост луговой, жабрица порезниковая.

Группировка прямокрылых насекомых представлена 7 видами, среди которых преобладают: *Ch. biguttulus* и *S. grossum*, редкими являются: *G. rufus* и *Ch. parallelus*.

Стация № 8.
Низкогорный
низинно-заболоченный луг

Проективное покрытие 80%. Почва лугово-болотная. Высота травостоя в пределах 40 см. Преобладающие виды растений: тимфеевка и полевица тонкая. Произрастающие виды: лисохвост луговой, мятлик болотный, овсяница луговая, клевер розовый, кровохлебка лекарственная.

На данном участке было собрано 9 видов *Orthoptera*, принадлежащих к 2 семействам: Кузнечиковые — *Tettigonidae* — 1 вид и Саранчовые — *Acrididae* — 8 видов (таблица 1). Часто встречаемым видом является — *Stethophyma grossum*, редкими: *Conocephalus dorsalis* и *Omocestus viridulus*.

Стация № 9.
Низкогорный
низинно-заболоченный луг

Проективное покрытие 85%, задернованность 20%. Почва болотно-луговая. Высота травостоя около 30 см. Кустарниковый ярус представлен ивой сибирской. Произрастающие виды растительности: ежа сборная, осока двурядная, ячмень короткоостистый, тимфеевка луговая, кровохлебка лекарственная, овсяница красная, мятлик сибирский, лисохвост луговой.

Прямокрылые насекомые этой станции представлены 8 видами, принадлежащими к 2 семействам: *Tettigonidae* — 1 вид *Acrididae* — 7 видов (таблица 1). Часто встречаем вид — *G. biguttulus*, редким же является вид — *Metrioptera brachyptera*.

Стация № 10.
Низкогорный суходольно-лесной
злаково-разнотравный луг

Проективное покрытие 80%, задернованность 10%. Почва слабоподзолистая. Высота травостоя 30–40 см. Произрастающие виды растений: вейник приту-

пленный, пырей ползучий, овсец сибирский, ежа сборная, горошек мышиный, володушка золотистая, герань луговая, зопник клубненосный, лапчатка золотистоцветковая, тмин обыкновенный, тысячелистник обыкновенный.

Собранный материал прямокрылых насекомых этого участка представлен 8 видами, относящимися к семейству Саранчовые — *Acrididae*. Преобладающий вид — *Ch. apricarius*, редкими являются: *Ch. parallelus* и *Stauroderus scalaris* (таблица 1).

Одной из задач данной работы является попытка классификации группировок прямокрылых насекомых окрестностей с. Ильинка. Как было показано выше изученные сообщества не отличаются однородностью и чутко реагируют не только на изменения видового состава растительной ассоциации, но и на различное антропогенное воздействие.

Анализ степени сходства сообществ прямокрылых окрестностей села Ильинка проводился на основе долевого участия в них отдельных видов. Была использована схема, построенная с помощью метода Варда на основе евклидовых расстояний для долей видов в сообществе [8]. Классы выделялись в том случае, если значения евклидовых расстояний были более 80, а подклассы — при значениях не более 60.

Среди рассмотренных группировок прямокрылых насекомых можно выделить 2 класса (рисунок 1). К первому классу относятся лишь две группировки низкогорного суходольного разнотравно-злакового луга расположенные у южного подножья и на северном склоне г. Межалик. Близость описываемых группировок прямокрылых связана с относительно однородным растительным покровом, структурой почвы и географическим расположением. Также эти группировки бедны по видовому составу, доминирует листовенно-лесной *Ch. apricarius*. Не смотря на общность местоположения, описанные группировки невозможно назвать единым целым. Потому что в группировке суходольного разнотравно-злакового луга, расположенный на северном склоне г. Межалик присутствуют такие виды как: *Roeseliana roeselii*, *Gomphocerus rufus* и *Euthystira brachyptera* не характерные для суходольного разнотравно-злакового луга, расположенный у южного подножья г. Межалик. Отсутствие этих видов в группировке суходольного разнотравно-злакового луга, расположенный у южного подножья г. Межалик связано именно с тем, что данный луг регулярно подвергается антропогенному воздействию (сенокосное угодье).

Все остальные группировки были отнесены ко второму классу, однако мы не можем говорить о его однород-

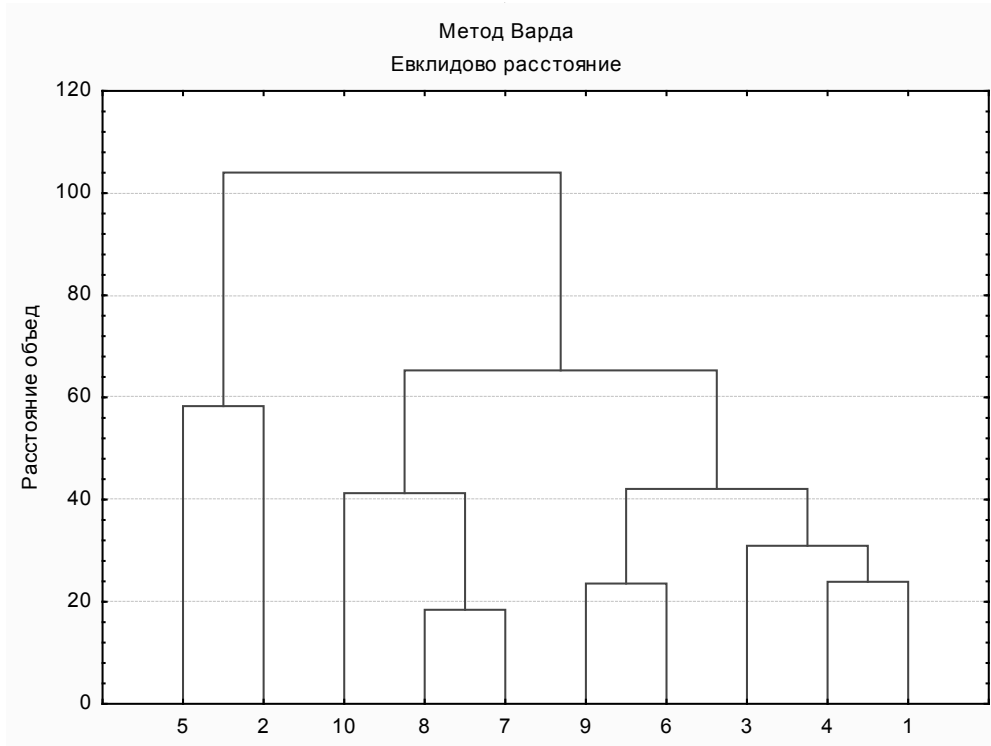


Рис. 1. Дендрограмма сходства для сообществ прямокрылых насекомых окрестностей с. Ильинка
Условные обозначения даны в тексте

ности (рисунок 1), имеет смысл, в рамках данного класса выделить два подкласса.

К первому из них относятся низинно-заболоченный луг, расположенный вблизи «курятника», низинно-заболоченный луг, расположенный на берегу р. Песчаная и суходольно-лесной злаково-разнотравный луг, расположенный в Широким логу. Объединение на первый взгляд не похожих группировок прямокрылых в один подкласс связано с значительной долей участия в их структуре следующих видов: *G. biguttulus*, *Ch. apricarius* (как правило доминируют), *Ch. fallax* и *Omocestus viriduius* (редко встречающиеся). Наиболее близки между собой сообщества низинно-заболоченных лугов с разной высотой растительного покрова. В них по мимо указанных четырех видов значительную роль в сообществе играет большая болотная кобылка (*Stethophyma grossum*), являющаяся субдоминантом. К ним тяготеет и сообщество суходольного луга за счет присутствия в его составе зеленой болотной кобылки (*Mecostethus alliaceus*).

Группировки Orthoptera составляющие второй подкласс менее однородны (рисунок 2) и их можно объединить в две совокупности (при значении евклидовых расстояний свыше 50). К первой из них относим суходольный овсяницевый луг, расположенный у подножья

г. Школьная и низинно-заболоченный луг, расположенный на берегу р. Песчаная в Широким логу. Они имеют довольно сходный видовой состав из 8 (9) видов, составляющих описываемые группировки — 6 являются общими. Доминирующим видом в обоих случаях является *G. biguttulus*

Вторую совокупность составляют ортоптероидные группировки трех стадий: низинно-заболоченный луг, расположенный вблизи ручья Карасук, суходольный разнотравно-злаковый луг, расположенный на северо-западной вершине г. Межалик и остепненно-суходольный разнотравно-злаковый луг, расположенный вблизи Лисьего лога. Несмотря на различный видовой состав, их объединяет то, что в структуре данных сообществ явно доминируют два полизональных вида: *G. biguttulus* и *Ch. apricarius*.

Заключение

Таким образом в описанных нами десяти сообществах прямокрылых насекомых было обнаружено 20 видов распределение которых по стадиям было не равномерно некоторые виды такие как полизональные *Ch. biguttulus* и *Ch. apricarius* распространены практически повсеместно. В то время как *Stethophyma grossum* и *Omocestus viriduius* приурочены к низин-

но-заболоченным лугам. Имеют место быть и единично отмеченные виды, так *Tessellana vittata* и *Roeseliana roeselii* обнаружены на суходольном овсянице-вым лугу, расположенном у подножья г. Школьная, *Isophya altaica* на суходольном разнотравно-злаковым лугу, расположенный у южного подножья г. Межалик, *Sturoderus scalaris* на суходольно-лесном злаково-разнотравном лугу, расположенный в Широким логу, *Stenobothrus lineatus* на остепенно-сухо-

дольном разнотравно-злаковым лугу, расположенный вблизи Лисьего лога, своим присутствием делают эти местообитания уникальными.

Используя метод Варда, нами было выведено и описано 2 класса с тремя подклассами. Основными признаками для классификации группировок прямокрылых служили: биологическое разнообразие, антропогенная нагрузка и высота растительного покрова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Samways M.I. Orthoptera and landscape changes. / M.I. Samways, M.G. Sergeev // The bionomics of grasshoppers, katydids and their kin. — Oxon et al.: CAB International, 1997. — 147–162 с.
2. Sergeev M.G. Conservation of Orthopteran biological diversity relative to landscape change in temperate Eurasia / M.G. Sergeev // Journal of Insect conservation — 1998. — № 2—247–252 с.
3. Суртаева О.А. Материалы по фауне прямокрылых насекомых в окрестностях с. Бирюля / О.А. Суртаева, Н.Е. Худякова // Материалы IV международной конференции. — Горно-Алтайск, 2016. — 140–173 с.
4. Uvarov V.P. Grasshoppers and Locusts / V.P. Uvarov // A Handbook of General Acridology — London: Center for Overseas Pest Research, 1977. — vol. 5—384–391 с.
5. Худякова Н.Е. Прямокрылые насекомые (Orthoptera) Северного Алтая (фауна, сезонная динамика и характер распределения сообществ) / Н.Е. Худякова. — Новосибирск: 2005. — 24 с.
6. Худякова Н.Е. Оценка влияния рекреационного природопользования на население прямокрылых насекомых (Orthoptera) Катунского рекреационного района Республики Алтай / Н.Е. Худякова, П.Ю. Малков, Т.С. Худякова // научное обозрение. Биологические науки — № 6 — декабрь, 2016 — с. 76–80
7. Правдин Ф.Н. Некоторые принципы и приемы исследования смешанных популяций нестадных саранчовых в разных ландшафтных условиях / Ф.Н. Правдин, И.Г. Крицкая, М.Е. Черняховский // Фауна и экология животных. М., 1972. — С. 3–16
8. Песенко Ю.А. Принципы и методы количественного анализа в фаунистических исследованиях / Ю.А. Песенко — М.: Наука, 1982—287 с.

© Конокпоева Любовь Александровна (konokpoeva92@gmail.com), Худякова Надежда Ефремовна (Nch752@bk.ru), Сафонова Оксана Владимировна (oksvarias@mail.ru), Шмакова Наталья Юрьевна (Nataliashmakova1998@gmail.com), Петунина Светлана Сергеевна (petunina-sveta@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Горно-Алтайск

ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ФИТОЦЕНОЗОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНЖЕНЕРНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЮГЕ О. КУНАШИР

SPECIES DIVERSITY OF PHYTOCENOSES DURING ENGINEERING AND ENVIRONMENTAL SURVEYS IN THE SOUTH OF THE ISLAND. KUNASHIR

Ya. Popova
Ya. Denisova

Summary. The article describes the characteristics of the vegetation cover during scientific ecological surveys of the site located in the south of the island of Kunashir with the aim of preserving and rational use of phytocenoses. In the studied phytocenoses (spruce-shrub-forb community, shrub-cotton grass-sedge-forb community with excessive moisture) 29 grows. Species of vascular plants. In the study area, 4 rare plant species, listed in the Red Data Books of the Russian Federation and the Sakhalin Region, were identified, such as *Picea glehnii* (Fr. Schmidt) Mast., *Iris ensata* Thunb., *Pogonia japonica* Reichenb. fil., *Ilex sugerokii* Maxim.

Keywords: plant communities; phytocenosis; rare plant species; Kunashir island; engineering and environmental studies

Попова Яна Павловна

К.з.н., доцент, ФГБОУ ВО «Сахалинский
государственный университет»
yana-b@inbox.ru

Денисова Янина Вячеславовна

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Сахалинский
государственный университет»
deyan4@mail.ru

Аннотация. В статье дана характеристика растительного покрова при проведении научных экологических изысканий участка, расположенного на территории юга острова Кунашир, с целью сохранения и рационального использования фитоценозов. В исследуемых фитоценозах (елово-кустарниково-разнотравное сообщество, кустарниково-пушицево-осоково-разнотравное сообщество с избыточным увлажнением) произрастает 29 видов сосудистых растений. На исследуемой территории выявлено 4 редких вида растений, занесенных в Красные книги РФ и Сахалинской области, такие как *Picea glehnii* (Fr. Schmidt) Mast., *Iris ensata* Thunb., *Pogonia japonica* Reichenb. fil., *Ilex sugerokii* Maxim.

Ключевые слова: растительные сообщества; фитоценоз; редкие виды растений; остров Кунашир; инженерно-экологические исследования.

Введение

Начинание любой хозяйственной деятельности требует проведение инженерных изысканий на исследуемой территории. Для сохранения и рационального использования биологического разнообразия, а также изучения природных условий и ландшафтов района, необходимо проведение инженерно-экологических исследований. Нами была дана характеристика растительного покрова проектируемого участка, который расположен на территории острова Кунашир. Для решения поставленных задач, были выполнены полевые маршрутные исследования, а затем камеральная обработка собранных материалов.

Материалы и методы

Исследования проводились в вегетационный сезон 2017 г. Описание растительности выполнялось по методикам, применяемыми в геоботанике (Шенников, 1964; и др.), лесоведении (Сукачев, Зонн, 1961; Мелехов, 2002) [8,11,12]. Обилие растений фитоценозов опреде-

ляли по шкале Друде, высоту деревьев измеряли высо-томером, а диаметр их — мерной вилкой. Установление таксономического статуса сосудистых растений проводилось по региональным определителям (Определитель, 1974; Баркалов, 2009) [2,9] с уточнением названий видов, по многотомным сведениям, «Сосудистые растения Советского Дальнего Востока» (1985–1996) [10] и др.

Литературный обзор

Изучению природных комплексов острова Кунашир, в том числе его флористического состава посвящены работы ряда авторов (Воробьев, 1963; Баркалов, 2009; Еременко, Баркалов, 2010) [2,4,5].

По характеру растительного покрова и распространению отдельных видов Южные Курилы делятся на два флористических района, из них остров Кунашир входит в состав Южнокурильского района, а острова Малой Курильской гряды — Малокурильского района Южнокурильско-Хоккайдского округа Сахалино-Хоккайдской



Рис. 1. Район исследования



Рис. 2. Елово-кустарниково-разнотравное сообщество (*Picea glehnii* — *Myrica tomentosa*+*Ilex sugerokii*+*Ledum palustriforme* — *Eriophorum vaginatum*+*Oxycoccus microcarpus*+*Carex* sp.)

Таблица 1. Краткая лесоводственно-таксационная характеристика древостоя

№ описания	Ярус	Состав древостоя	Высота, м	Диаметр, см
2	I	10Ег	4	8
3	I	10 Ег	3	6

Примечание: Ег — Ель Глена

Таблица 2. Состав и обилие растений елово-кустарниково-разнотравного сообщества

Название растений	Обилие по сообществам (описаниям)	
	2	3
ДРЕВЕСНЫЙ ЯРУС		
<i>Picea glehnii</i>	Sp	Sp
КУСТАРНИКОВЫЙ ЯРУС		
<i>Pinus pumila</i>	Sol	-
<i>Myrica tomentosa</i>	Sp	Sp
<i>Ledum palustriforme</i>	Sol	Sp
<i>Sasa kurilensis</i>	Sp	-
<i>Vaccinium hirtum</i>	Sol	-
<i>Ilex sugerokii</i>	Sp	Sp
<i>Ilex crenata</i>	Sol	-
ТРАВЯНО-КУСТАРНИКОВЫЙ ЯРУС		
<i>Eriophorum vaginatum</i>	Sp	Sp
<i>Oxycoccus microcarpus</i>	Sol	Sol
<i>Osmundastrum asiaticum</i>	Sol	-
<i>Lysichiton camtschatcense</i>	Sol	Sol
<i>Empetrum sibiricum</i>	Sol	Sol
<i>Coptis trifolia</i>	Sol	-
<i>Drosera rotundifolia</i>	Sol	Sol
<i>Lycopodium juniperoideum</i>	Sol	-
<i>Lycopodium clavatum</i>	Sol	-
<i>Carex</i> sp.	cop1	Sp
МОХОВО-ЛИШАЙНИКОВЫЙ ПОКРОВ		
Мхи	Sol	Sp
Лишайники	Sol	Sp

провинции Восточноазиатской флористической области (Баркалов, 2009) [2].

Согласно геоботаническому районированию, южные Курильские острова относятся к Дальневосточной хвойно-широколиственной лесной области и особому

Курило-Сахалинскому округу Японо-Корейской океанической провинции (Воробьев, 1963) [4]. Это район темных хвойных и смешанных лесов с большим количеством южных элементов. Основу растительного покрова здесь образуют представители охотоморской флоры при значительном участии элементов маньчжурского и особен-

Таблица 3. Состав и обилие растений кустарничково-разнотравного сообщества

Название растений	Обилие по сообществам (описаниям)
	2
КУСТАРНИКОВЫЙ ЯРУС	
<i>Myrica tomentosa</i>	Cop1
<i>Ledum palustriforme</i>	Sp
<i>Sasa kurilensis</i>	Sol
<i>Ilex sugerokii</i>	Sol
ТРАВЯНО-КУСТАРНИЧКОВЫЙ ЯРУС	
<i>Iris ensata</i>	Sol
<i>Hemerocallis esculenta</i>	Sol
<i>Sieversia pentapetala</i>	Cop1
<i>Drosera anglica</i>	Sol
<i>Drosera rotundifolia</i>	Sp
<i>Eriophorum vaginatum</i>	Sp
<i>Охycoccus microcarpus</i>	Cop1
<i>Lysichiton camtschatcense</i>	Sol
<i>Empetrum sibiricum</i>	Sol
<i>Menyanthes trifoliata</i>	Sol
<i>Utricularia intermedia</i>	Sol
<i>Pogonia japonica</i>	Sol
<i>Andromeda polifolia</i>	Sol
<i>Lycopodium juniperoideum</i>	Sol
<i>Carex</i> sp.	Sp
МОХОВО-ЛИШАЙНИКОВЫЙ ПОКРОВ	
Мхи	Cop1
Лишайники	Sol



Рис. 3. Кустарничково-пушицево-осоково-разнотравное сообщество с избыточным увлажнением (*Myrica tomentosa*+*Ilex sugerokii*+*Ledum palustriforme* — *Sieversia pentapetala*+*Drosera anglica*+*Drosera rotundifolia*+*Eriophorum vaginatum*+*Охycoccus microcarpus*+*Carex* sp.)

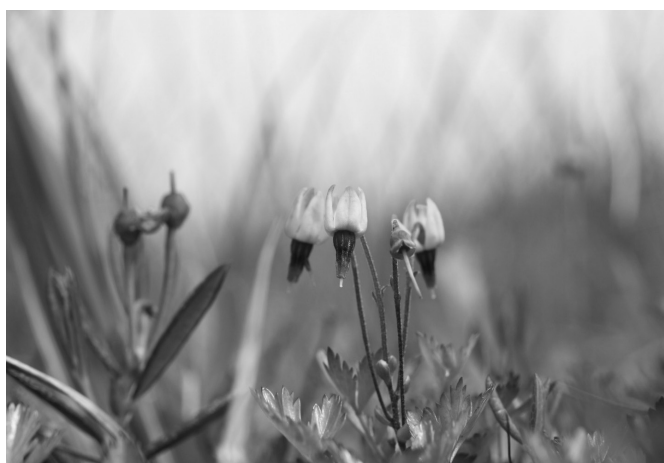


а



б

Рис. 4. *Sieversia pentapetala* (А), *Drosera anglica*, *Utricularia intermedia* (Б)



а



б

Рис. 5. *Hemerocallis esculenta* (А), *Oxycoccus microcarpus* (Б)

но северояпонского флористических комплексов (Еременко, Баркалов, 2010) [5].

Территория рассматриваемого геоботанического района, расположена на Южно-Курильском перешейке и проходит от поселка Южно-Курильск к озеру Серебряное (рис. 1) [1].

Наиболее распространенными типами растительных сообществ в районе исследования явились елово-кустарниково-разнотравное (*Picea glehnii*—*Myrica tomentosa* (DC.) Aschers. et Graebn. + *Ilex sugerokii* + *Ledum palustriforme* Khokhr. et Maz.—*Eriophorum vaginatum* L. + *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr. + *Carex sp.*) и кустарниково-разнотравное сообщество (*Myrica tomentosa* (DC.) Aschers. et Graebn. + *Ilex sugerokii* + *Ledum palustriforme* Khokhr. et

Maz.—*Sieversia pentapetala* (L.) Greene + *Drosera anglica* Huds. + *Drosera rotundifolia* L. + *Eriophorum vaginatum* L. + *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr. + *Carex sp.*).

Елово-кустарниково-разнотравное сообщество (*Picea glehnii* — *Myrica tomentosa*+*Ilex sugerokii*+*Ledum palustriforme* — *Eriophorum vaginatum*+*Oxycoccus microcarpus*+*Carex sp.*) имеет географические координаты: 44°02.144' северной широты и 145°49.681' восточной долготы. Высота над уровнем моря составляет 14 м. Размеры описываемой площади 10x15 м. Основной лесобразующей породой здесь выступает *Picea glehnii* (рис. 2).

Кустарниковый ярус в видовом отношении достаточно разнообразен, в основном включает такие виды,

Таблица 4. Редкие виды растений Елово–кустарниково-разнотравного и Кустарниково-пушицево-осоково-разнотравного с избыточным увлажнением сообществ

№ п/п	Виды	Красные книга		Статус ¹
		РФ	Сахалинской области	
1	<i>Picea glehnii</i>	-	+	2(V)
2	<i>Iris ensata</i>	+	+	1 (E)
3	<i>Pogonia japonica</i>	+	+	3(R)
4	<i>Ilex sugerokii</i>	+	+	2(V)

Примечание: 1 (E) — виды, находящиеся под угрозой исчезновения; 2(V) — уязвимые виды, сокращающие численность или ареал; 3 (R) — редкие виды, представленные небольшими популяциями, которые в настоящее время не находятся под угрозой исчезновения и не являются уязвимыми, но вследствие своей редкости и малочисленности рискуют попасть в вышеназванные категории



а



б

Рис. 6. *Iris ensata* (А), *Ilex sugerokii* (Б)Рис. 7. *Pogonia japonica*

как *Pinus pumila* (Pall.) Regel, *Myrica tomentosa*, *Ledum palustriforme*, *Ilex sugerokii*, *I. crenata* Thunb., и другие.

В травяно-кустарничковом ярусе, преимущественно встречаются *Oxycoccus microcarpus*, *Eriophorum vaginatum*, *Lysichiton camtschatcense* (L.) Schott, *Empetrum sibiricum* V. Vassil., *Hemerocallis esculenta* Koidz., некоторые виды мелких *Carex sp.* и др. Также основной аспект создают зеленые мхи и прежде всего, *Dicranum sp.*, *Sphagnum sp.*

Краткая таксационная характеристика древесного яруса и фитоценотической структуры представлена в таблицах 1, 2 [3].

Кустарничково-пушицево-осоково-разнотравное сообщество с избыточным увлажнением (*Myrica tomentosa*+*Ilex sugerokii*+*Ledum palustriforme* — *Sieversia pentapetala*+*Drosera anglica*+*Drosera rotundifolia*+*Eriophorum vaginatum*+*Oxycoccus microcarpus*+*Carex sp.*) имеет географические координаты: 44°02.146' северной широты и 145°49.772' восточной долготы. Высота над уровнем моря составляет 8 м. Размеры описываемой площади 20x20 м (рис. 3).

В данном типе сообщества доминируют *Myrica tomentosa* (DC.) Aschers. et Graebn, *Sieversia pentapetala* L., *Ledum palustriforme* Khokhr. et Maz., *Drosera rotundifolia* и др.

Характеристика фитоценотической структуры исследуемого фитоценоза представлена в таблице 3. В кустарничковом ярусе доминантом выступает *Myrica tomentosa*. Травяно-кустарничковый ярус слагает довольно значительное количество видов растений. Наиболее часто встречаются *Carex sp.*, *Oxycoccus microcarpus*, *Sieversia pentapetala*, *Drosera anglica*, *Drosera rotundifolia*, *Menyanthes trifoliata*, *Utricularia intermedia*, *Hemerocallis esculenta* и др. (рис. 4, 5). Среди мхов, как правило доминируют зеленые мхи *Dicranum sp.*, *Sphagnum sp.*

На исследуемой территории нами было обнаружено 4 редких вида растений, занесенных в Красные книги РФ и Сахалинской области, такие как *Picea glehnii*, *Iris ensata*, *Pogonia japonica*, *Ilex sugerokii* (таблица 4) [6,7].

Из приведенного в таблице списка редких растений, 1 вид обладает наиболее высоким охранным статусом — 1 (E) — *Iris ensata*, а 3 вида имеют статус рангом ниже 2(V) — *Picea glehnii*, *Ilex sugerokii*, статус 3 (R) — *Pogonia japonica*, но также весьма высокий.

Picea glehnii — зимнезеленое дерево, высотой выше 10 м, участвует в сложении древесного яруса елово-кустарничково-разнотравного сообщества, образуя на сильно увлажненных участках криволесье. *Iris ensata*, *Pogonia japonica* и *Ilex sugerokii* (рис. 6, 7) редко встречаются в кустарничково-разнотравном сообществе.

Результаты

В результате проведенного исследования было выявлено 29 видов растений, из 23 родов, 18 семейств. Описываемые сообщества елово-кустарничково-разнотравное (*Picea glehnii* — *Myrica tomentosa*+*Ilex sugerokii*+*Ledum palustriforme* — *Eriophorum vaginatum*+*Oxycoccus microcarpus*+*Carex sp.*) и кустарничково-разнотравное сообщество (*Myrica tomentosa*+*Ilex sugerokii*+*Ledum palustriforme* — *Sieversia pentapetala*+*Drosera anglica*+*Drosera rotundifolia*+*Eriophorum vaginatum*+*Oxycoccus microcarpus*+*Carex sp.*) имеют невысокое видовое разнообразие, оно типичное для заболоченных участков и суровых климатических условий. В исследуемых фитоценозах обнаружены популяции редких и охраняемых видов растений (*Picea glehnii*, *Iris ensata*, *Pogonia japonica*, *Ilex sugerokii*) требующих особого подхода при реализации хозяйственной деятельности, строительных работ на участке.

Обсуждение

Безусловно, при осуществлении хозяйственных работ, природные комплексы подвергаются негативному воздействию, а порой даже значительному или полному их истреблению. При проведении планируемых работ предполагается полное или частичное уничтожение почвенного и растительного покровов.

Сумма материального ущерба от проектируемых работ будет состоять, в первую очередь из стоимости вырубленной древесины. Разумеется, при проведении планируемых работ будут вырублены не только деревья, но и уничтожены другие компоненты лесных сообществ.

Заключение

Для минимизации негативного воздействия на растительные сообщества и окружающую среду в целом, необходимо: строго соблюдать предусмотренные проектом технологии и очередность проводимых работ, а также противопожарные нормы и правила; применять современные природно-щадящие агрегаты и технику; пересадить имеющиеся редкие растения в более безопасные для них участки с учетом их экологических особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас Курильских островов. Москва — Владивосток, 2009. — 516 с.
2. Баркалов В.Ю. Флора Курильских островов. Владивосток, 2009. — 468 с.
3. Биоразнообразии Сахалинской области: учебное пособие / Я.В. Денисова, И.В. Еременко, Я.П. Белянина и др. — Южно-Сахалинск: изд-во СахГУ, 2012. — 400 с.
4. Воробьев Д.П. Растительность Курильских островов. М. — Л.: Изд-во АН СССР, 1963. — 92 с.
5. Еременко Н.А., Баркалов В.Ю. Сезонное развитие растений южных Курильских островов: Дальнаука, 2010. — 271 с.
6. Красная книга РСФСР. Растения. М.: Росагропромиздат, 1988. — 592 с.
7. Красная книга Сахалинской области. Растения и грибы. Кемерово, 2019. — 351 с.
8. Мелехов И.С. Лесоведение. М.: Изд-во МГУЛ, 2002. — 488 с.
9. Определитель высших растений Сахалина и Курильских островов. Л.: Наука, 1974. — 372 с.
10. Сосудистые растения Советского Дальнего Востока. Л: Наука, 1985–1996. Т. 1–8.
11. Сукачев В.Н., Зонн С.В. Методические указания к изучению типов леса. М.: Изд-во АН СССР, 1961. — 144 с.
12. Шенников А.П. Введение в геоботанику. Л.: Изд-во ЛГУ, 1964. — 447 с.

© Попова Яна Павловна (yana-b@inbox.ru), Денисова Янина Вячеславовна (deyan4@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ ВИДА *P. MULTOCIDA*

STUDY OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA SPECIES OF *P. MULTOCIDA*

V. Khasanova
D. Vasiliev

Summary. The article is devoted to the study of the resistance of the *P. multocida* strain to antibacterial drugs. According to the results of the conducted studies, it was revealed that the microorganisms *Pasteurella multocida* are resistant to the following antibiotics: Optochin, Lincomycin, Bacitracin. The greatest suppressive effect on the culture of the microorganism *P. multocida* is exerted by antibiotics: Cefotaxime, Tilmicosin, Amoxicillin.

Keywords: *P. multocida*, *pasteurella*, antibiotic sensitivity, resistance, component.

Хайсанова Владислава Сергеевна

Аспирант, Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина
vlada240535@mail.ru

Васильев Дмитрий Аркадьевич

Д.б.н, профессор, Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина
dav_ul@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению устойчивости штамма *P. multocida* к антибактериальным препаратам. По результату проведенных исследований было выявлено, что микроорганизмы *Pasteurella multocida* проявляют устойчивость по отношению к следующим антибиотикам: Оптохин, Линкомицин, Бацитрацин. Наибольшие подавляющие воздействие на культуру микроорганизма *P. multocida* оказывают антибиотики: Цефотаксим, Тилмикозин, Амоксициллин.

Ключевые слова: *P. multocida*, пастерелла, антибиотикочувствительность, резистентность, компонент.

Введение

Работы, положившие начало исследованию пастереллезов, провел в 1878 году О. Bollinger, изучая болезнь диких животных и крупного рогатого скота, характеризующуюся сильной инфильтрацией и множественными геморрагиями на серозных и слизистых оболочках различных органов [1,5]. В 1880 году возбудителя холеры кур в чистой культуре выделил Луи Пастер. Название *Pasteurella* присвоено возбудителю в 1910 году в его честь. Позже было отмечено, что по ряду признаков заболевание, которое описал О. Bollinger, имело много общего с холерой кур, а также энзоотической болезнью диких свиней [3,4]. На этом основании в 1886 году F. Nippe объединил их под общим названием «гемморагическая септицемия». В последствии, выше описанные возбудители были выделены от ряда животных и по зоологической классификации Линнея получали название в соответствии с животным, от которого были выделены: *B. suisseptica*, *B. bovisseptica*, *B. aviseptica* и т.д [9]. В последующие годы были предприняты многочисленные попытки четко обосновать дифференциацию видовой принадлежности пастерелл с помощью серологических, культуральных и биохимических тестов, но проведенные исследования не принесли положительных результатов [7]. На основании этих данных в 1932 году пастереллы были объединены в одну таксономическую единицу — вид *P. multocida*. Зарубежными авторами I. Cuevas, A. Carbonero, D. Cano,

I. García-Vocanegra и др. были проведены исследования резистентности вида *P. multocida* к антибиотикам и привели статистику, на которой показано, что бактерии, выделенные от крупного рогатого скота, имели высокий процент резистентности к линкомицину, с низким уровнем резистентности к пенициллину (5,6%). Что касается изолятов свиней, 29,3% были устойчивы к тетрациклину, 27,6% — к пенициллину, 20,7% к окситетрациклину, 17,3% к хлорамфениколу и 15,5% к гентамицину [2,8,6].

Материалы и методы

В работе использовали штаммы из музея кафедры МВЭ и ВСЭ ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГАУ» *P. multocida* 656. Определение чувствительности культур к химиотерапевтическим препаратам при подборе селективного компонента к среде проводили согласно МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Для исследования чувствительности к антимикробным препаратам были использованы ГРМ-агар (ГНЦ ПМБ п. Оболенск, ТУ 9398–020–78095326–2006, Рег. № ФСР 2007/00001), ГРМ бульон (ГНЦ ПМБ п. Оболенск) (ТУ 9398–021–78095326–2006, Рег. № ФСР 2007/00002), диски с антибиотиками (НИИ им. Пастера г. Санкт-Петербург). Культуру *P. multocida* 656 исследовали на чувствительность и резистентность к 40 антибактериальным препаратам различных фармакологических групп.

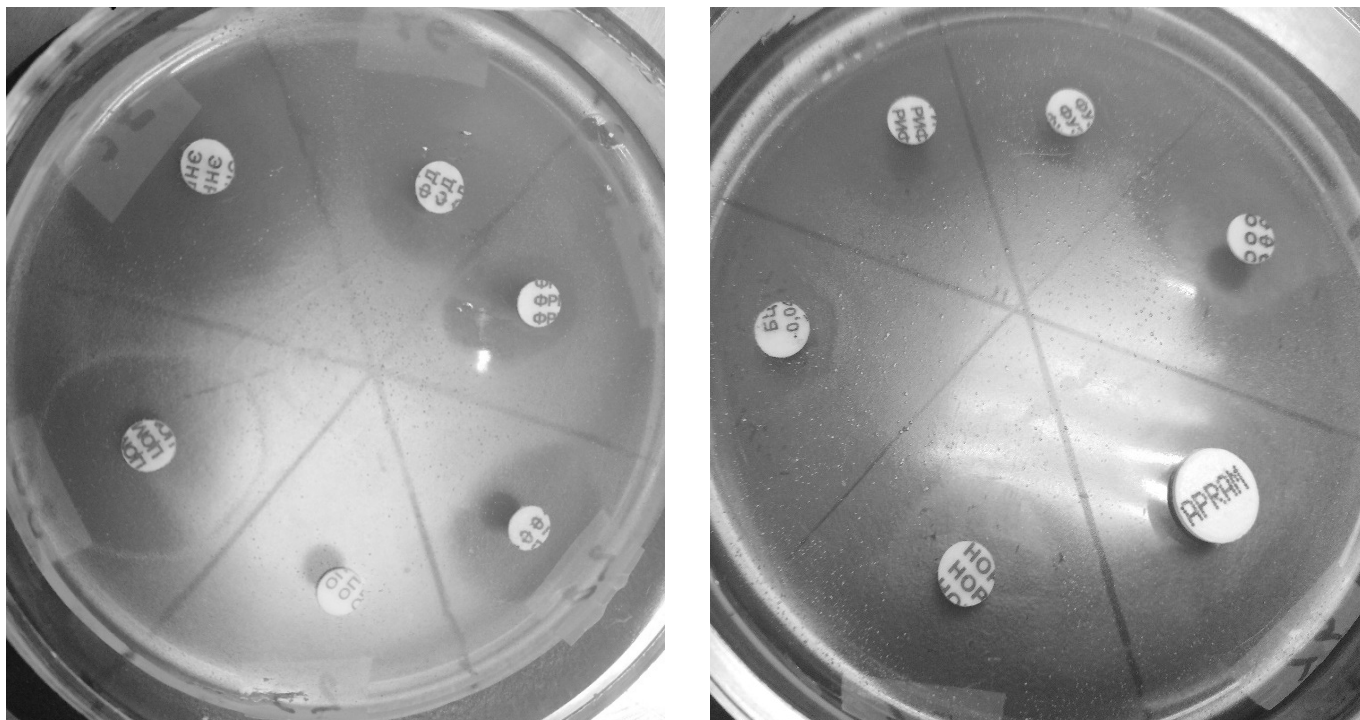


Рис. 1. Чувствительность *Pasteurella multocida* к антибактериальным препаратам.

Таблица 1. Диаметры зон подавления роста штамма *P.multocida*

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста (мм)	
		24 ч	48 ч (вторичный рост)
β-лактамы пенициллины			
Амоксициллин	10	20	+
Амоксициллин	20	26	-
Бензилпенициллин	10	20	-
Флемоксин	30	30	+
Бензилпенициллин	10	20	-
β-лактамы цефалоспорины			
Цефоперазон	75	28	+
Цефалотин	30	25	+
Цефтриаксон	30	28	+
Цефамандол	30	28	+
Цефуросим	30	25	+
Цефотаксим	30	32	-
Левометины (синтет. аналоги хлорамфеникола)			
Левомецетин	30	24	-
Гликопептидные антибиотики			
Ванкомицин	30	15	+
Линкозаимды			
Клиндамицин	2	14	+
Фторхинолоны			
Левифлоксацин	5	20	-
Энрофлоксацин	5	25	-
Норфлоксацин	10	20	-
Офлоксацин	5	21	-

Таблица 1 (продолжение). Диаметры зон подавления роста штамма *P. multocida*

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста (мм)	
		24 ч	48 ч (вторичный рост)
Производные нитрофуранов			
Фурадонин	300	17	-
Фуразолидон	300	17	-
Фурагин	300	21	-
Полусинтетические макролиды			
Кларитромицин	15	18	-
Тилмикозин	15	30	+
Полипептиды			
Бацитрацин	0,04 ЕД	0	+
Колистин сульфат	10	14	-
Ансамицины			
Рифампицин	5	17	-
Фузидиева кислота	10	10	+
Фениколы			
Флорфеникол	30	30	-
Полусинтетические антибиотики группы тетрациклинов			
Доксициклин	30	20	-
Сульфаниламиды			
Сульфаметоксазол+триметоприм	25	20	+
Глевромутилины			
Тиамулин	30	15	+
Аминогликозиды			
Гентамицин	120	24	-
Неомицин	30	15	+
Канамицин	30	15	+
Тобрамицин	10	20	-
Апрамицин	40	18	-
Карбапенемы			
Имипенем	10	22	-
Линкомицины (линкозамидов)			
Линкомицин	15	0	+
Прочие			
Оптохин	---	0	+
Фузидин	10	20	+

Антибиотикочувствительность микроорганизмов *P. multocida* 656 определяли методом диффузии в агар с применением стандартных индикаторных дисков, содержащих антибиотики.

Результаты исследования

В данной работе была использована 24 часовая бульонная культура *P. multocida* после инкубации в ГРМ-бульоне при 37 °С. Для определения чувствительности к антибактериальным препаратам был использован диско-диффузионный метод (ДДМ), согласно МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [1]. Суточ-

ную бульонную культуру в количестве 1 мл распределяли равномерно по поверхности агара, инкубировали 15 мин в термостате при комнатной температуре. После чего в асептических условиях на поверхность газона помещали диски с антибактериальными препаратами.

В таблице 1 приведены результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам для микроорганизмов штамма *Pasteurella multocida* 656.

Вывод

По результату проведенных исследований была выявлена высокая чувствительность бактерий штамма

P. multocida 656 к антибактериальным препаратам группы β-лактамыные цефалоспорины. Диаметр зоны задержки роста бактерий при использовании дисков с препаратами группы β-лактамыных цефалоспоринов в среднем

равна 28,5 мм (от 25 мм до 32 мм), для β-лактамыных пенициллинов – 25 мм, для группы аминогликозидов – 19,5 мм. Также была отмечена резистентность бактерий штамма *P. multocida* 656 к Оптохину, Линкомицину, Бацитрацину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bahr A.D. et al. Multi-drug resistant *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* strains isolated from different hosts affected by pneumonic pasteurellosis in Egypt // *Adv. Anim. Vet. Sci.* — 2021. — Т. 9. — № . 3. — С. 356–364.
2. Cuevas I. et al. Antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* type B isolates associated with acute septicemia in pigs and cattle in Spain // *BMC Veterinary Research.* — 2020. — Т. 16. — № . 1. — С. 1–9.
3. Ewers C, Lubke-Becker A, Bethe A, Kiessling S, Filter M, Wieler LH. Virulence genotype of *Pasteurella multocida* strains isolated from different hosts with various disease status. *Vet Microbiol.* 2006;114(3–4):304–17.
4. Gulaydin O. et al. Determination of MIC Values of Various Antimicrobial Agents and Presence of Resistance Genes in *Pasteurella multocida* Strains Isolated from Bovine // *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi.* — 2021. — Т. 27. — № . 2.
5. Petrocchi-Rilo M. et al. Antimicrobial Resistance Genes in Porcine *Pasteurella multocida* Are Not Associated with Its Antimicrobial Susceptibility Pattern // *Antibiotics.* — 2020. — Т. 9. — № . 9. — С. 614.
6. Rimler R.B., Brogden K.A. *Pasteurella multocida* isolated from rabbits and swine: serologic types and toxin production. *Am J Vet Res.* 1986;47(4):730–7.
7. Sahay S. et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolated from ovine respiratory infection: A study from Karnataka, Southern India, *Veterinary World*, 13 (9): 1947–1954. — Abstract, 2020.
8. Vilaró A. et al. Antimicrobial Susceptibility Pattern of Porcine Respiratory Bacteria in Spain // *Antibiotics.* — 2020. — Т. 9. — № . 7. — С. 402.
9. Vu-Khac H. et al. Prevalence of virulence factor, antibiotic resistance, and serotype genes of *Pasteurella multocida* strains isolated from pigs in Vietnam // *Veterinary World.* — 2020. — Т. 13. — № . 5. — С. 896.

© Хайсанова Владислава Сергеевна (vlada240535@mail.ru), Васильев Дмитрий Аркадьевич (dav_ul@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ И НАКОПЛЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПИЩЕВОЙ ЦЕПИ «ПОЧВА-ТРАВА-ПЧЕЛЫ-МЕД» НА ПРИМЕРЕ АЛТАЯ

FEATURES OF TRANSFER AND ACCUMULATION OF HEAVY METALS IN THE FOOD CHAIN “SOIL–GRASS–BEES–HONEY” ON THE EXAMPLE OF ALTAY

N. Shmakova
N. Khudyakova
O. Safonova
S. Petynina
L. Konokpoeva

Summary. The article presents the results of monitoring the migration of heavy metals (Zn, Cd, Pb, Cu) in the food chain “soil — grass — bees — honey”. The research was carried out in the Altai Territory in the middle and low mountains. The data allow us to conclude that there is a small degree of pollution of environmental objects (soil, grass, beekeeping products), and, as a consequence, the ecological safety of honey; to conduct a correlation between the content of heavy metals in natural objects and the content of heavy metals in honey obtained from bees of the European breed, whose apiaries are located in these regions.

Keywords: heavy metals, food chains, beekeeping products, monitoring, honey, environment, midlands, low mountains, chromium, cadmium, copper, lead.

Шмакова Наталья Юрьевна

Горно-Алтайский государственный университет
Nataliashmakova1998@gmail.com

Худякова Надежда Ефремовна

К.б.н., доцент, Горно-Алтайский государственный университет
Nch752@bk.ru

Сафонова Оксана Владимировна

К.с.-х.н., доцент, Горно-Алтайский государственный университет
oksvarias@mail.ru

Петунина Светлана Сергеевна

Горно-Алтайский государственный университет
petunina-sveta@mail.ru

Конокпоева Любовь Александровна

Горно-Алтайский государственный университет
konokpoeva92@gmail.com

Аннотация. В статье приведены результаты мониторинга миграций тяжелых металлов (Zn, Cd, Pb, Cu) в пищевой цепи «почва — трава — пчелы — мед». Исследования проводились в Алтайском крае среднегорье и низкогорье. Данные позволяют сделать вывод о небольшой степени загрязненности объектов окружающей среды (почвы, травы, продуктов пчеловодства), и, как следствие, экологической безопасности меда; провести корреляцию между содержанием тяжелых металлов в природных объектах и содержанием тяжелых металлов в меде, полученном от пчел европейской породы, пасеки которых расположены в указанных регионах.

Ключевые слова: тяжелые металлы, цепи питания, продукция пчеловодства, мониторинг, мед, окружающая среда, среднегорье, низкогорье, хром, кадмий, медь, свинец.

Введение

В настоящее время к качеству продовольственного сырья и пищевых продуктов предъявляют строгие требования. Определённую опасность для здоровья человека представляют тяжелые металлы. В условиях интенсивного развития промышленности, транспортной инфраструктуры и сельского хозяйства концентрация тяжелых металлов в почве, воде, воздухе, может в десятки раз превышает допустимые уровни.

В условиях Алтая пчеловодство — одна из интереснейших и полезнейших отраслей сельского хозяйства, в которой в последнее время все больше самозаня-

того населения. Среди всех продуктов пчеловодства, к которым относятся мёд, воск, прополис, маточное молочко, цветочная пыльца, пчелиный я, именно мёд занимает особое место. Мёд, производимый пчелами — не только вкусный, но и полезный, целебный продукт. Эти особенности мёда обеспечили его широкое применение в жизни человека. Соответственно, в настоящее время, особо актуальным становится вопрос о безопасности такого широко применяемого продукта. Мед как продукт пчеловодства, является конечным компонентом передачи элементов в системе «почва — растительность — пчелы — мед», тем самым может накапливать в себе химические соединения из окружающей среды.

Горы Алтая считаются экологически чистым регионом России, производимая здесь продукция пчеловодства высоко ценится из-за своих вкусовых качеств. Это и определяет необходимость выявления безопасности данного продукта в том числе и с точки зрения накопления в нем тяжелых металлов. Начальным звеном исследуемой системы является почва, которая аккумулирует в себе загрязнители, следующее звено — растения (как продовольственные, так и кормовые культуры), далее насекомые, и последующим этапом является продукция пчеловодства. Одна часть солей тяжелых металлов, пройдя этот сложный путь, на различных технологических этапах производства и переработки претерпевает существенные изменения, другая часть попадает в организм животного и человека в неизменном виде, вызывая необратимые явления в органах и тканях и способствует появлению различных болезней [1].

Материал и методы

В основу данной работы положены материалы, собранные в течении двух лет с 2018 по 2020 год, в условиях среднегорья (Солонешинский район) и низкогорья (Смоленский район) Алтайского края. Для среднегорий характерно расположение на хребтах Башелакский и Ануйский. Рельеф базальтовый на вершинах и склонах встречаются выходы — останцы и россыпи камней. Климат резко континентальный, хотя в целом считается комфортным. Почвы места расположения изучаемых пчелосек характеризуются как горные чернозёмы, могут быть выщелоченными и оподзоленными. Растительность довольно богата по видовому разнообразию. Основной растительный состав трав мёдоносов, которые дают основной весенний взятки для пчёл: мать-мачеха, акация желтая, ивы, стародубка, кандык, одуванчик, таволга, клубника, волчье лыко, ветреница, медуница, хохлатка лекарственная и другие. Основой для летнего медосбора являются синяк, дягель, клеверы, кипрей, шалфей кольчатый, душица, донник, татарники, эспарцет, чипа луговая, горошки, донники, серпухи, осоты, гравилат речной и многие другие травы. Из кустарников — смородина, малина, барбарис сибирский, жимолость татарская, ежевика.

В условиях низкогорья преобладает холмистый тип рельефа. Климат умеренно континентальный, комфортный с теплым летом, без невыносимой жары, с достаточным увлажнением и умеренно морозной зимой. Лесная растительность занимает верхнюю ступень рельефа и богата по видовому разнообразию. Большое разнообразие лекарственных трав и основными медоносами являются — донник, клевер белый, душица, василёк шероховатый, синяк, татарники, осоты, герань луговая. В зеленых местах главный источник медосбора это —

дягель, сныть, кипрей, лесная малина, серпухи, шалфей, осоты

Исследование проводилось на одинаковом количестве пчелиных семей. Несмотря на различные экологические условия, в которых расположены пасеки, для пчёл созданы одинаковые условия проживания. Для проведения химического анализа использовалась стандартная пробоподготовка (масса навески составляла 1 г.) для минерализатора.

Результаты и обсуждение

В литературе понятие «тяжёлые металлы» (ТМ) было введено немецким химиком Л. Гмелиным в 1817 году. Термин «тяжелые металлы» в настоящее время характеризуется с природоохранной деятельностью и в основном связан с проявлением токсичности, и опасности для живых организмов [2]. В основном, это связано с концентрацией данных металлов в природной среде. При высокой (избыточной) концентрации металла, когда он рассматривается как токсичное вещество, используется понятие «тяжелый металл», если он содержится в небольших количествах или при дефиците, его относят к микроэлементам. Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что термины микроэлементы и тяжелые металлы связаны в большинстве своем с экологической обстановкой региона. Многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями установлено: «влияние металлов весьма разнообразно и зависит от содержания в окружающей среде и степени необходимости в них микроорганизмов, растений, животных и человека» [3].

Токсичное действие тяжелых металлов начинает действовать, только при высоком уровне антропогенного загрязнения ими почв и зависит от физико-химических свойств и способов миграции конкретного металла.

Существуют ряд наборов тяжелых металлов или микроэлементов, действие которых проявляют синергизм и антагонизм, поэтому следует рассматривать суммарный токсикологический эффект их влияния и взаимного воздействия на все природные системы. Влияние тяжелых металлов на систему почва — растительность — пчела — мёд разнообразно, во-первых, это обусловлено химическими особенностями самих металлов, во-вторых, физиологическим действием на живые организмы и, в-третьих, экзогенными и эндогенными условиями окружающей среды [4].

В лаборатории ГАГУ был проведен химический анализ на наличие тяжелых металлов в почве, растениях подморе и мёде были обнаружены следующие микроэлементы: Cu, Pb, Cd, Cr.

Таблица 1. Содержание меди в цепи «почва — трава — пчелы — мед» в различных экологических условиях

Элемент цепи питания	Низкогорье	Среднегорье
Мёд	14.7800	17.1620
Пчелы	2.24720	6.42780
Растения	3.32990	3.41590
Почва	42.4370	68.4120

Медь (Cu) является необходимым питательным веществом в любой природной системе. В растениях медь необходима для процессов фотосинтеза, дыхания и азотификации. Дефицит меди у растений проявляется в замедлении, а впоследствии связан с прекращением образования репродуктивных органов, снижением устойчивости к неблагоприятным факторам окружающей среды [5].

Физиологический эффект меди обусловлен тем, что она входит в состав ряда ферментов-оксидаз. В организме взрослого человека половина общего количества меди содержится в мышцах и костях, а в печени — только одна десятая. Существует физиологический антагонизм меди с рядом микроэлементов (Mo, Mn, Zn, Pb, Sr, Ca, Ag), избыток этих элементов, вызывает дефицит. В следствии может наблюдаться анемия, снижение интенсивности роста, потеря живой массы, возможно возникновение артрита и эндемического зоба. Чрезмерное поглощение меди человеком приводит к болезни Вильсона, при которой избыток элемента откладывается в тканях мозга, коже, печени, поджелудочной железе и миокарде [6]. В почках медь выполняет функцию слабо переходящим элементом, хотя содержание подвижной формы бывает очень высоким.

При передаче меди по данным пищевым цепям наблюдается резкое снижение ее концентрации, при переходе из почвы в растительность (таблица 1). Однако, в условиях низкогорья содержание данного элемента продолжает снижаться в пчелах, в то время как в среднегорьях наблюдается ее накопление в подморе пчел. В дальнейшем происходит аккумуляция меди в мёде на изученных пасеках. Исходя из полученных данных, отраженных в таблице 1, можно сделать вывод, что ПДК содержания меди в продукте пчеловодства не превышено ни в одной из проб.

Кадмий (Cd) как токсичный элемент, стал привлекать внимание не так давно, основные проблемы поступления его, обусловлены антропогенным загрязнением окружающей среды и непосредственно токсич-

ностью данного элемента для живых организмов. Если рассматривать кадмий в ряду Cd — V- Si — Sn — F как микроэлемент, то в не больших концентрациях он способен стимулировать рост у некоторых животных [7].

Для растений токсичность кадмия связана с нарушением ферментативной активности, ингибированием фотосинтеза и скоростью транспирации. Токсичность растений выражается в задержке роста, повреждении корневой системы и заболеваниях листьев. По данным фитотоксичности в серии тяжелые металлы кадмий накапливается в растениях преимущественно Cd > Cu > Zn > Pb.

Токсикологическое действие кадмия влияет на активность ферментов, прерывает всасывание и метаболизм ряда биогенных элементов (Zn, Cu, Se, Fe), что обуславливает его дефицит в живом организме. Избыток Cd тормозит синтез ДНК, белков и нуклеиновых кислот. Обмен кадмия в организме характеризуется следующими характеристиками; длительным удержанием в организме, периодом полувыведения, концентрирование его происходит в печени и почках. Хроническое воздействие кадмия приводит к нарушениям в организме человека некоторых функции: почечной, легочной недостаточности, остеопороза, анемии и потере обоняния. При длительном воздействии на организм солей кадмия наблюдается хроническое отравление и сопровождается тяжелой формой изменения скелета и отмечается «размягчение» костей сопровождаемые частыми переломами даже при кашле, нарушением функции поджелудочной железы, гипохромная анемия, дисфункция почек и другие.

Загрязнение кадмием почвенного покрова считается одним из самых опасных явлений окружающей среды, поскольку оно накапливается у растений выше нормы даже при незначительном загрязнении почвы [8].

Содержание кадмия в изученных образцах незначительно и не превышает ПДК (таблица 2). В исследованных образцах наблюдается довольно резкое снижение

Таблица 2. Содержание кадмия в системе «почва — трава — пчелы — мед» в различных экологических условиях

Элемент цепи питания	Низкогорье	Среднегорье
Мёд	0.04854	0.06719
Пчелы	0.00962	0.02666
Растения	0.06421	0.05894
Почва	0.15896	0.08857

Таблица 3. Содержание свинца в системе «почва — трава — пчелы — мед» в различных экологических условиях

Элемент цепи питания	Низкогорье	Среднегорье
Мёд	1.55690	0.06537
Пчелы	0.42529	0.91657
Растения	1.77620	1.01510
Почва	1.10330	13.5820

Таблица 4. Содержание хрома в системе «почва — трава — пчелы — мед» в различных экологических условиях

Элемент цепи питания	Низкогорье	Среднегорье
Мёд	22.2540	29.9500
Подмор	0.54033	1.55500
Растения	1.26000	1.73450
Почва	63.0290	32.3230

концентрации данного элемента при передаче по системе: почва — растительность — пчелы. При этом, содержание его в почвах в условиях низкогорья выше, чем в среднегорье. В то же время, уже в подморе пчел концентрации кадмия выше в условиях среднегорья.

При переходе от пчелы к мёду, как к продукту ее жизнедеятельности, наблюдается увеличение концентрации кадмия в несколько раз.

Свинец (Pb) в литературных источниках приводят данные о биологической роли свинца, в ряде работ: «Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология», «Минеральные вещества в кормлении животных». Предельно допустимая норма свинца имеет положительное влияние на растения. При избытке свинец оказывает негативное влияние на растения, блокирует дыхание, замедляет процесс фотосинтеза, поступление свинца в растения напрямую зависит от со-

держания в почве. Наличие свинца в почве является причиной снижения поступления таких элементов как: Zn, Ca, P, S в результате происходит уменьшение урожайности и качественного состава растительной продукции. Визуально негативное воздействие свинца можно определить по внешнему виду растений: скручивания старых листьев, чахлой листвы и др. Предельно допустимая концентрация в почве в литературных источниках составляет до 10 мг/кг сухого вещества [9].

Все растворимые соединения свинца ядовиты и при сравнении с другими тяжёлыми металлами он более подвижен. В основном на степень подвижности данного элемента влияет тип почвы. Подвижный свинец имеет свойства связываться в комплексы с органическими веществами, при больших значениях pH свинец в почве проявляется химическими соединениями (гидроксида, фосфата, карбоната) и в виде свинецорганических комплексов [10].

Изменение концентрации свинца в системе «почва — трава — пчелы — мед» в различных экологических условиях происходит неодинаково. Содержание данного тяжелого металла в почвах низкогорий значительно ниже, чем в условиях среднегорья (таблица 3). На пасеках низкогорья концентрация свинца при переходе из почвы в растительность меняется незначительно, а в пчелах резко сокращается. В мёде же наблюдается накопление свинца, не превышающее ПДК. Совершенно иная картина наблюдается в условиях среднегорья, где в почвах обнаружено достаточно большое содержание данного элемента. При передаче свинца в данных условиях в системе почва — растительность — пчелы — мёд наблюдается вначале резкое, а затем постепенное снижение его концентрации.

Хром (Cr) — является одним из жизненно важных элементов для живых организмов. Его основными функциями являются взаимодействие с инсулином в обмене углеводов, участие в структуре и функции нуклеиновых кислот и щитовидной железы. Избыточное значение хрома вызывает поражения кожи (дерматит, язвы), проявления слизистых оболочек, пневмосклероз и многое другое. Если в растениях не хватает хрома, то положительно влияет добавление помощью доступных форм, симптомы токсичности можно увидеть визуально, наблюдается снижение роста растений, увядание надземных частей и разрушение системы недвижимости. Превышение хрома в растениях приводит к снижению других физиологически важных элементов, таких как К, Р, Fe, Mn, Cu, В [11].

Содержание хрома в почве на разных территориях различаются. В отличие от свинца, концентрация данного тяжелого металла в почве больше в условиях низкогорья. Вместе с тем, вне зависимости от условий местности при переходе хрома в системе почва — трава — пчелы — мед наблюдается сначала резкое (при переходе из почвы в растительность), затем незначительное (при переходе от растений к пчелам) снижение его концентрации. При этом следует отметить, что именно для хрома обнаружено наибольшее увеличение концентрации в мёде по сравнению с пчелами. Следовательно, исследование меда на содержание данного элемента может быть в дальнейшем достаточно актуально

В условиях Алтая накопление хрома в продуктах пчеловодства находится в пределах ПДК.

При загрязнении почв тяжёлыми металлами происходит значительное изменение в жизнедеятельности обитающих в почве микроорганизмов. В свою очередь от населяющих микроорганизмов напрямую зависит скорость самоочищения почвы от загрязнителей.

В почвах, где содержание тяжелых металлов превышает предельно допустимую концентрацию, приводит к тому, что ферментативная и биохимическая активность снижается в несколько раз, происходит торможение и гибель микробиоты [12].

Заключение

Превышающих предельно допустимую концентрацию тяжелых металлов в почве, растительности, подморе и мёде на территории расположения мест наших исследований обнаружено не было.

Из приведенных выше таблиц видно, что наиболее подвержено накоплению в почве меда в среднегорье показатель которой составил 68.4120 мг/кг сухой массы, показатели содержания свинца (13.5820) так же превышает в среднегорье, значение кадмия (0.15896) и хрома (63.0290) выше в низкогорье.

В растительности на наличие тяжёлых металлов все показатели кроме содержания Cd превышают в среднегорье. В подморе наиболее подвержены накоплению тяжёлыми металлами местность среднегорья на такие элементы как Cu, Pb, Cd, но показатель Cr в среднем выше в низкогорье.

Количество концентрации тяжелых металлов — Cu, Cd, Cr выше в среднегорье, но Pb больше в низкогорье.

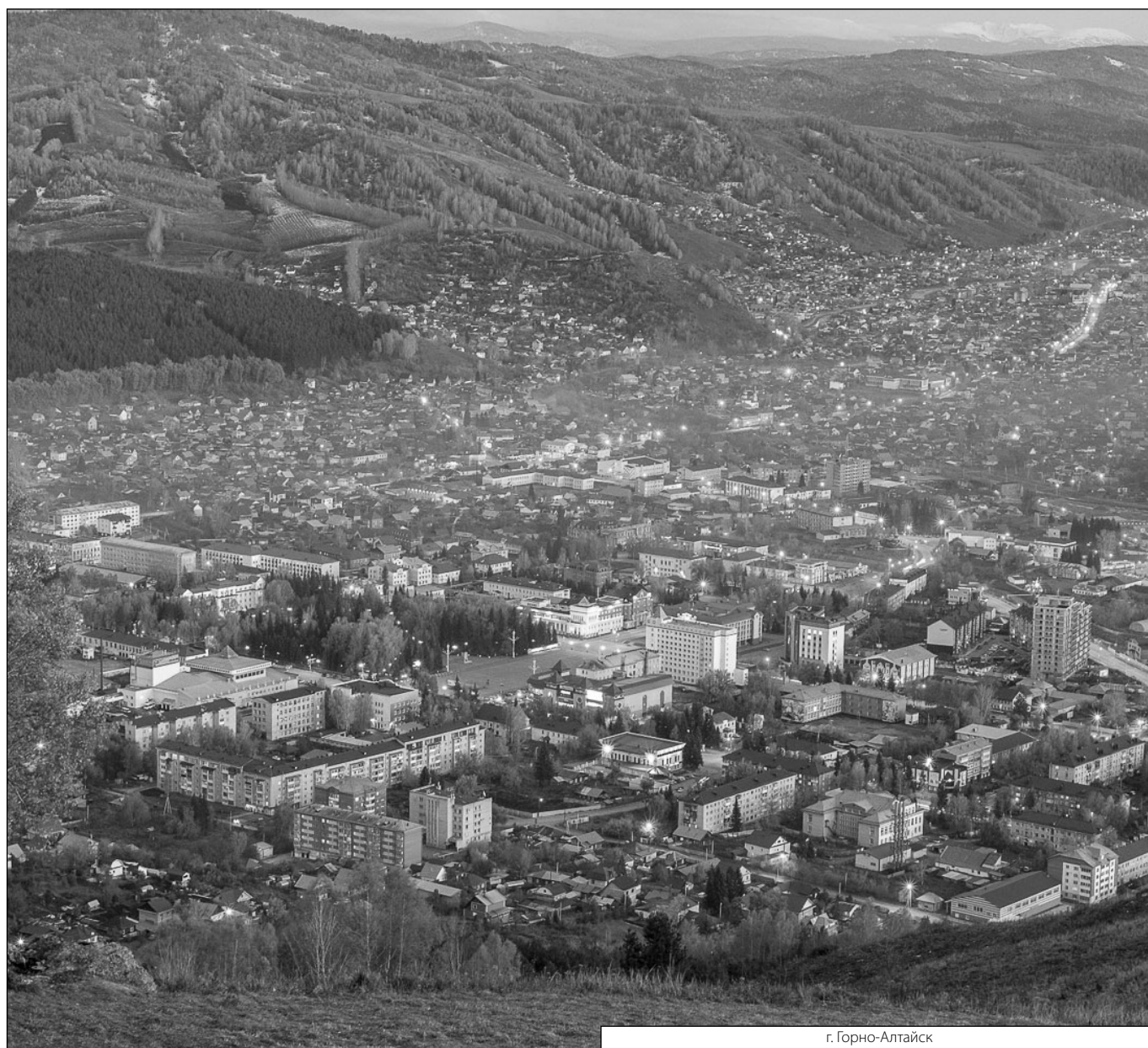
Таким образом, в результате исследования выявлено, что наличие тяжёлых металлов в почве, растительности, подморе и мёде не превышает предельно допустимой концентрации, это свидетельствует о том, что мед, произведенный на данной территории экологически чист по содержанию тяжелых металлов и его можно употреблять в пищу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горлов И.Ф. Оценка респираторного пути поступления экотоксикантов в организм сельскохозяйственных животных [Текст] / И.Ф. Горлов, В.М. Шишкунов // Молочное и мясное скотоводство — 2010. — № 7. — С. 25–27.
2. Ильин В.Б. Тяжелые металлы в системе почва — растения / В.Б. Ильин. — М.: 1991. — 365 с.
3. Алексеев Ю.В. Тяжелые металлы в почвах / Ю.В. Алексеев. — М.: 1987. — 283 с.
4. Минеев В.Г. Тяжелые металлы и окружающая среда в условиях современной интенсивной химизации / В.Г. Минеев, А.И. Гришина. — М.: Агрохимия, — 1981. — 146–154 с.

5. European honey bee [Электронный ресурс]. — URL: http://entnemdept.ufl.edu/creatures/MISC/BEES/euro_honey_bee.htm (Дата обращения 04.03.2021)
6. Осипов А.И. Алексеев Ю.В. Биологические приемы снижения загрязнения растений тяжелыми металлами / А.И. Осипов, Ю.В. Алексеев. — М.: 1996. — 4–5 с.
7. Авцын П.А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / П.А. Авцын. — М.: 1991. — 23 с.
8. Овчаренко, М.М. Факторы почвенного плодородия и загрязнение продукции тяжелыми металлами / М. М. Овчаров. — М.: 1998. — 56 с.
9. Овчаренко М.М. Влияние известкования и уровня реакции среды в почве на поступление в растения тяжелых металлов / М.М. Овчаренко, И.А. Шильников. — М.: Агрохимия, 1996. — 25–30 с.
10. Методы почвенной микробиологии и биохимии: Учеб. пособие / Под ред. Д.Г. Звягинцева. — М.: Изд-во МГУ, 1991. — 304 с.
11. Рассел Д. Кадмий / Д. Рассел. — М.: Книга по Требованию, 2012. — 213 с.
12. Краснокутская О.Н. Хром в объектах окружающей среды / О.Н. Краснокутская. — М.: Колос, 1990. — 84 с.

© Шмакова Наталья Юрьевна (Nataliashmakova1998@gmail.com), Худякова Надежда Ефремовна (Nch752@bk.ru),
Сафонова Оксана Владимировна (oksvarias@mail.ru),
Петунина Светлана Сергеевна (petunina-sveta@mail.ru), Конокроева Любовь Александровна (konokroeva92@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Горно-Алтайск

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПОВЫШЕНИИ НАДЕЖНОСТИ ЭЛЕКТРОТЕХНИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ

APPLICATION OF NEURAL NETWORK TECHNOLOGIES FOR INCREASING THE RELIABILITY OF ELECTRICAL COMPLEXES

V. Antropova
V. Sushkov
I. Sukhachev
S. Sidorov
F. Losev

Summary. The modern development of digital technologies, artificial intelligence methods, methods of processing large data arrays makes it possible to create new decision support systems for the operation of electrical complexes based on technical information of electrical equipment obtained in real time. The paper considers the use of artificial neural networks for solving problems related to diagnostics, localization and search for damage sites of overhead power lines, the stability of electrical complexes and the assessment of the reliability of electrical equipment.

Keywords: artificial neural networks, electrical complex, reliability.

Антропова Виктория Романовна

Аспирант, Тюменский индустриальный
университет
antropovavr@tyuiu.ru

Сушков Валерий Валентинович

Д.т.н., профессор, Нижневартровский
государственный университет
sushkovvv@gray-nv.ru

Сухачев Илья Сергеевич

К.т.н., доцент, Тюменский индустриальный
университет
suhachevis@tyuiu.ru

Сидоров Сергей Владимирович

Старший преподаватель, Тюменский
индустриальный университет
sidorovsv@tyuiu.ru

Лосев Федор Алексеевич

Старший преподаватель, Тюменский
индустриальный университет
losevfa@tyuiu.ru

Аннотация. Современное развитие цифровых технологий, методов искусственного интеллекта, способов обработки массивов больших данных позволяет создавать новые системы поддержки принятия решений при эксплуатации электротехнических комплексов на основе технической информации электрооборудования, полученной в режиме реального времени. В работе рассмотрено применение искусственных нейронных сетей для решения задач, связанных с диагностикой, локализацией и поиском мест повреждений воздушных линий электропередачи, устойчивостью электротехнических комплексов и оценкой надёжности электрооборудования.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, электротехнический комплекс, надёжность.

Использование нейросетевых технологий связано с Национальной программой «Цифровая экономика Российской Федерации» и концепцией цифровых подстанций, предусматривающих ряд мероприятий, направленных, в том числе, на создание математических моделей и систем анализа больших данных. Современное развитие цифровых технологий, методов искусственного интеллекта, способов обработки массивов больших данных позволяет создавать новые системы поддержки принятия решений при эксплуатации электротехнических комплексов на основе технической информации, полученной в ходе эксплуатации электро-

оборудования в режиме реального времени. В частности, современные искусственные нейронные сети (ИНС) находят широкое применение в решении задач, связанных с повышением надёжности электротехнического комплекса — оценкой показателей надёжности электроустановок на стадии промышленной эксплуатации, — которая также предполагает оценку состояния оборудования после определенного срока его работы с учетом реальных условий функционирования объекта и произведенных плановых и ремонтно-восстановительных работ. Актуален вопрос настройки модели ИНС для конкретной предметной области, связанной с локализаци-

ей и поиском мест повреждений воздушных линий электропередачи (ЛЭП), устойчивостью электротехнических комплексов, оценкой надёжности электрооборудования и т.д. [1–3].

На промышленных предприятиях, как правило, основными потребителями электрической энергии являются электродвигатели. Для оценки их надёжности используются ИНС, задача которых заключается в обработке массивов входных параметров, регистрируемых в режиме реального времени и генерации на их основе выходных данных, необходимых для принятия управленческих решений о состоянии электротехнического комплекса предприятия и его дальнейшей эксплуатации.

Одной из составляющих решения задачи повышения эксплуатационной надёжности, в частности, электродвигателей, является оценка остаточного ресурса [4]. Для его определения в режиме реального времени работы электродвигателя может быть использована ИНС, массив входных параметров которой включает в себя информацию о мгновенных значениях токов, напряжений и их изменений, количества перенапряжений, их продолжительности и амплитуды, а также уровней вибрации на исследуемом объекте. Выходной величиной ИНС является значение остаточного ресурса электродвигателя, позволяющее судить о его работоспособности, корректировать график ремонтно-профилактических работ и, в том числе, принимать решения о модернизации средств релейной защиты и автоматики.

В настоящее время разработано микропроцессорное устройство, направленное на решение рассмотренных задач в рамках систем погружного электропривода, представленное в патенте [5]. В разработанном устройстве применяется ИНС, в качестве функции активации которой выбран сигмоид (функция S-образного вида). Выходные значения сигмоидальной функции лежат в пределах от нуля до единицы, поэтому входные данные необходимо масштабировать. Одним из главных достоинств такой функции являются её дифференцируемость, что актуально в рамках используемого метода обучения ИНС, произведенного «с учителем» с применением алгоритма Левенберга-Марквардта [6–8]. Для решения задач идентификации выбрана многослойная нейронная сеть со структурой 4–17–1 без обратных связей. Основным преимуществом ИНС с одним скрытым слоем является минимальное время сходимости. Количество нейронов в скрытом слое определено экспертным путём, исходя из имеющихся данных.

Надёжность электротехнического комплекса напрямую зависит от устойчивой работы электродвигателей, которая, в том числе, обеспечивается устройствами релейной защиты и автоматики. Современные устройства

защиты, обеспечивающие быстроедействие и селективность в нормальном режиме работы и регламентированных аварийных режимах, не учитывают изменяющиеся параметры режима работы электродвигателей, что может привести к нарушению устойчивости и, следовательно, к остановке технологического процесса. Для адаптации к режиму работы электродвигателей устройств защиты от провала напряжения наиболее перспективными являются ИНС, которые позволяют по массиву входных данных определять время отключения электродвигательной нагрузки при несоблюдении условия сохранения устойчивости.

Для защиты асинхронных электродвигателей от потери устойчивости разработано и запатентовано устройство [9], в основе которого находится ИНС. На входы ИНС подаются мгновенные значения напряжений, коэффициента загрузки и частоты вращения вала электродвигателя. По этим параметрам ИНС определяет допустимое время провала напряжения по условию сохранения устойчивости электродвигательной нагрузки. Затем производится сравнение допустимой и текущей длительности провала напряжения, при равенстве которых подается сигнал на отключение электродвигателей, что позволяет избежать развития аварийной ситуации.

Наиболее уязвимы к провалам напряжения погружные асинхронные электродвигатели вследствие особенностей своей конструкции, а именно, малого значения инерции ротора. С целью проверки работоспособности устройства защиты от потери устойчивости асинхронных электродвигателей разработана имитационная модель электротехнического комплекса [10]. Основой устройства выступает ИНС с одним скрытым слоем, при этом входной слой содержит 3 нейрона, скрытый — 40, выходной — 1 нейрон. В качестве функции активации скрытого слоя выбран гиперболический тангенс, обладающий рядом преимуществ: более высокой вычислимостью и выходным диапазоном, лежащим в пределах -1 от $+1$, что позволяет ускорить обучение ИНС. Для обучения ИНС применен алгоритм Левенберга-Марквардта, имеющий оптимальную скорость сходимости при заданной степени точности. После обучения и проверки ИНС формируется программный код, который можно использовать, например, в промышленных контроллерах для реализации функций разработанного устройства.

Необходимо отметить, что надёжность электротехнического комплекса в существенной степени зависит от надёжности воздушных ЛЭП. Наиболее частым видом повреждения ЛЭП является однофазное короткое замыкание [11]. Широко проводимые исследования по определению места возникновения однофазного замыкания на землю установили корреляцию между точностью определения и большим количеством изменяющихся

факторов, таких как параметры режима работы, параметры воздушной ЛЭП, вид повреждения, величина переходного сопротивления, сопротивление грунта и прочие [12, 13]. Наиболее целесообразно обрабатывать массивы этих параметров искусственными нейронными сетями, позволяющими решать задачи локализации и поиска места повреждения ЛЭП, включая определение её первичных параметров и минимизацию методической погрешности путём учёта конструктивных особенностей и климатических факторов. Массив входных данных содержит информацию о геометрии опор линии, электрических параметрах проводов и грунта, величины температуры окружающей среды и влажности воздуха. Выходные данные ИНС представляют собой сведения

о номере повреждённой опоры и расстоянии до места повреждения ЛЭП в установленной системе координат.

Таким образом, применение искусственной нейронной сети позволяет решать задачи по обеспечению надёжности и устойчивости широкого спектра электрооборудования путем обработки больших массивов входных данных, выступая в роли системы поддержки принятия решений.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук (Конкурс — МК-988.2021.4)

ЛИТЕРАТУРА

1. Камнев А.С. Нейромоделирование как инструмент интеллектуализации энергоинформационных сетей / А.С. Камнев, С.Ю. Королев, В.Н. Соколушенко. — Москва: ИЦ «Энергия», 2012. — 124 с.
2. Хальясмаа А.И. Разработка интеллектуальной системы оценки технического состояния электросетевого оборудования / А.И. Хальясмаа, С.А. Дмитриев // Электроэнергетика глазами молодежи: труды VI международной научно-технической конференции. — Иваново: ИГЭУ, 2015. — С. 610–615.
3. Применение методов искусственного интеллекта в задачах технической диагностики электрооборудования электрических систем / В.М. Левин, А.И. Хальясмаа, Дж.С. Ахьёев, В.З. Манусов. — Новосибирск: НГТУ, 2020. — 446 с.
4. Сушков В.В. Оценка остаточного ресурса изоляции погружного электродвигателя установок электрических центробежных насосов добычи нефти при воздействиях импульсных перенапряжений / В.В. Сушков, В.В. Тимошкин, И.С. Сухачев, С.В. Сидоров // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. — 2017. — Т. 328. — № 10. — С. 74–80.
5. Патент 2655948 Российская федерация, МПК G01R31/00 (2006.01). Устройство регистрации, идентификации перенапряжений и оценки остаточного ресурса изоляции погружных электродвигателей: № 2017109534: заявл. 21.03.2017: опубл. 30.05.2018 / Сушков В.В., Сухачев И.С.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет».
6. Нейросетевая идентификация и диагностика электрических машин в условиях сильных импульсных помех / В.В. Тимошкин, Р.Ю. Ткачук, А.С. Глазырин [и др.]. // Научные проблемы транспорта Сибири и Дальнего Востока. — 2011. — № 2. — С. 282–285.
7. Hagan M. Neural Network Design / M. Hagan, H. Demuth. — URL: <http://hagan.okstate.edu/NNDesign.pdf> (date of the application: 01.03.2021).
8. Goodfellow I. Deep Learning / I. Goodfellow, Y. Bengio, A. Courville. — Cambridge, MA: MIT Press, 2016. — 779 p.
9. Патент 183312 Российская федерация, МПК H02H 3/24 (2006.01). Устройство защиты асинхронного электродвигателя от потери устойчивости: № 2017146900: заявл. 28.12.2017: опубл. 18.09.2018 / Лосев Ф.А., Мартыанов А.С., Сушков В.В., Тимошкин В.В.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет».
10. Losev F.A. Increasing stability of electric centrifugal pumps in submersible electromotor to voltage sags with adaptive undervoltage protection / F.A. Losev, V.V. Sushkov, V.V. Timoshkin, A.S. Martyanov // Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Geo Assets Engineering. — 2018. — Volume 329. — Issue 10. — P. 40–48.
11. Неклепаев Б.Н. Вероятностные характеристики коротких замыканий в энергосистемах / Б.Н. Неклепаев, А.А. Востросаблин // Электричество. — 1999. — № 8. — С. 15–23.
12. Горбунов И.Н. Применение нейронных сетей в целях определения места повреждения воздушных и кабельных линий электропередачи / И.Н. Горбунов, С.Г. Захаренко, С.А. Захаров, Т.Ф. Малахова // Горное оборудование и электромеханика. — 2019. — № 4 (144). — С. 48–55.
13. Moloi K. Power Distribution System Fault Diagnostic Using Genetic Algorithm and Neural Network / K. Moloi; A.A. Yusuff // Southern African Universities Power Engineering Conference/Robotics and Mechatronics/Pattern Recognition Association of South Africa (SAUPEC/RobMech/PRASA). — Potchefstroom, South Africa. — 2021. — Article № 9377241.

© Антропова Виктория Романовна (antropovavr@tyuiu.ru), Сушков Валерий Валентинович (sushkovvv@gray-nv.ru),

Сухачев Илья Сергеевич (suhachevis@tyuiu.ru), Сидоров Сергей Владимирович (sidorovsv@tyuiu.ru),

Лосев Федор Алексеевич (losevfa@tyuiu.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТРИК СЛОЖНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ТЕСТИРОВАНИЯ ПРОГРАММНЫХ СИСТЕМ

APPLICATION OF DIFFICULTY METRICS IN THE PROCESS OF TESTING SOFTWARE SYSTEMS

**E. Galimova
S. Belov**

Summary. The article discusses the main metrics for assessing the qualitative characteristics of a software system, describes the mechanism for forming a metric basis of complexity. The authors have developed an approach to modeling the process of software development and testing using affine subspaces and a metric basis. The dimension of the intersection of affine subspaces acts as the resulting evaluation criterion.

Keywords: complexity metrics, quality of software systems, software testing, affine shell, affine subspace.

Галимова Екатерина Юрьевна

Ассистент, Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна
galim81@mail.ru

Белов Сергей Валерьевич

К.т.н., доцент, Астраханский государственный технический университет
ssbelov@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены основные метрики оценки качественных характеристик программной системы, описан механизм формирования метрического базиса сложности. Авторами разработан подход к моделированию процесса разработки и тестирования программного обеспечения с помощью аффинных подпространств и метрического базиса. В роли результирующего оценочного критерия выступает размерность пересечения аффинных подпространств.

Ключевые слова: метрики сложности, качество программных систем, тестирование программного обеспечения, аффинная оболочка, аффинное подпространство.

Введение

Потребность различных отраслей современного общества в сложных программных системах, растет быстрее, чем технологии их разработки и тестирования [1]. Происходит постоянный рост количества программных модулей, входящих в состав одной программной системы. С увеличением сложности увеличиваются и затраты на тестирование. Специфика процесса тестирования зависит, в том числе, и от предполагаемой сферы применения исследуемой ПС [2–5]. Тенденции развития современной индустрии информационных технологий показывают, что с каждой версией программного продукта, разрабатываемого одной и той же организацией, его сложность возрастает. Следовательно, требуется постоянное усовершенствование процессов разработки и тестирования. Предлагается

подход для оценки динамики изменения сложности создаваемых программных систем, основанный на метрическом базисе.

Формирование метрического базиса программной системы

В процессе анализа предметной области выявлен набор метрик, наиболее полно характеризующий сложность программной системы [6]. Из них сформирован метрический базис сложности $M = \{m_1, m_2, \dots, m_n\}$, где m_i — величина i -ой метрики (таблица 1).

Исследуемая программная система P будет иметь набор координат (p_1, p_2, \dots, p_n) относительно метрического базиса сложности. В зависимости от целей проводимого исследования, можно применять подмножество

Таблица 1. Метрический базис сложности программной системы

Обозначение в базисе	Название	Формула
m_1	Цикломатическая сложность программы	$M = E - N + 2P$
m_2	Высота дерева наследования	$DIT = \max(path)$
m_3	Количество детей класса	NOC = number of children
m_4	Количество откликов на класс	$RFC = N_m + K$
m_5	Нехватка связности в методах	$LCOM2 = 1 - \frac{sum(MA)}{M \cdot A}$
m_6	Средний размер класса	$CS = \sum_{i=1}^N (C_i + S_i)$
m_7	Количество операций, переопределенных подклассом	NOO = Overridden Operations
m_8	Количество операций, добавленных подклассом	NOA = Added Operations
m_9	Индекс специализации	$SI = \frac{NOO \cdot U}{M_{total}}$
m_{10}	Метрика Джилба	$JM = \frac{CL}{n}$
m_{11}	Мера Вудворта	WM = number of intersections of arcs
m_{12}	Метрика Пивоварского	$N(G) = M^* + \sum_{i=1}^n P_i$
m_{13}	Количество методов на класс	$N_{obj} = \frac{TN_{meth}}{TN_{class}}$
m_{14}	Средняя сложность метода	$AMC = \frac{\sum_{i=1}^n Q_i}{N_{total}}$
m_{15}	Среднее количество сообщений на операцию	$OS_{avg} = \frac{\sum_{i=1}^n N_{of} \cdot M_i}{N_{of} \cdot OP}$
m_{16}	Среднее количество параметров на операцию	$NP_{avg} = \frac{\sum_{i=1}^n N_{par_i}}{N_{op}}$
m_{17}	Уровень комментированности	$F = \frac{N_{com}}{N_{str}}$
m_{18}	Модифицированная цикломатическая сложность	$M^* = E^* - N^* + 2 \cdot P^*$
m_{19}	Метрика Чепина	$Q = P + 2 \cdot M + 3 \cdot C + 0,5 \cdot T$
m_{20}	Уровень программной реализации Холстеда	$L = \frac{V^*}{V}$
m_{21}	Метрика связности объектов	$D_{of} C = \frac{N_{Fan-In}}{N_{all}}$

Заключение

В настоящее время процесс тестирования является важным этапом жизненного цикла программных систем. Важно соблюсти баланс между сложностью

разрабатываемого программного обеспечения и его качеством. В дальнейшем, при принятии решения о необходимости усовершенствования процесса тестирования, рекомендуется применять методику, изложенную в работе [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lyu M.R. Handbook on Software Reliability Engineering. McGraw-Hill, USA and IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, California, USA, 1996.
2. Galimova E. Features of software testing in the development of geographic information systems // Proceedings of XVIII Scientific Forum "Ural Mining Decade" <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202017702008>
3. Galimova E. Discussion of cloud CAD software testing approach // IOP Conf. Series: Material Science and Engineering, Vol. 919 <https://doi.org/10.1088/1757-899X/919/5/052034>
4. Галимова Е.Ю. Исследование подходов к тестированию программных продуктов, применяемых в кредитно-финансовой сфере // Управление качеством в образовании и промышленности: сборник статей Всероссийской научно-технической конференции (21–22 мая 2020 г., г. Севастополь). — Севастополь: ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», 2020. — С. 505–509.
5. Галимова Е.Ю. Особенности тестирования экспертных систем, разрабатываемых для нужд спорта // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «День спортивной информатики» 4–5 декабря 2020 года. — Москва, 2021. — С. 116–118.
6. Корниенко А.А., Диасамидзе С.В. Подход к структурированию метрик сложности для выявления дефектов безопасности программного обеспечения // Известия ПГУПС, 2016, № 3, с. 421–429.
7. Головина Л.И. Линейная алгебра и некоторые ее приложения. — 4-е изд., испр. — М.: Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1985–392 с.
8. Игнатьев И.Г. Аналитическая геометрия. Часть II. Аффинные и евклидовы пространства. Учебное пособие. II семестр. — Казань: ТГГПУ, 2013, — 188 с.
9. Галимова Е.Ю. Метод оценки стоимости развертывания процесса тестирования программных систем // Modern science. Москва, 2020. — № 8–2. — С. 279–282.
10. Галимова Е.Ю., Белов С.В. Модель информационно-советующей системы поддержки принятия решения при выборе способа тестирования программного обеспечения // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Управление, вычислительная техника и информатика. — 2020. — № 3. — С. 52–60.

© Галимова Екатерина Юрьевна (galim81@mail.ru), Белов Сергей Валерьевич (ssbelov@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОПУЩЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ В ЗАДАЧАХ КЛАССИФИКАЦИИ ПРИ НЕСБАЛАНСИРОВАННОСТИ ДАННЫХ

RECOVERING MISSING VALUES IN CLASSIFICATION TASKS WITH DATA IMBALANCES

I. Kanishchev

Summary. Missing values is considered one of the biggest challenges faced by machine learning models. It can be exacerbated by the presence of imbalanced data. Several methods have been proposed and compared, such as pattern approximation, but they do not account for the adverse conditions found in real-world databases. This paper presents a comparison of the techniques used to classify a record from a real unbalanced database with a large amount of missing data, where the main goal is to preprocess the data for recovery and select completely filled records for further application of these methods.

Algorithms such as clustering, decision tree, artificial neural networks and Bayesian classifier were compared. The results can be used to ensure that describing the problem and understanding the database are essential steps for a correct comparison of methods in a real problem.

Keywords: missing value recovery, unbalanced data, classification.

Канищев Илья Сергеевич

Аспирант, Вятский государственный университет,
Киров
kanishchev.ilya@gmail.com

Аннотация. Отсутствие данных считается одной из самых больших проблем, с которыми сталкиваются модели машинного обучения. Она может усугубиться при наличии несбалансированных данных. Было предложено и сопоставлено несколько методов, например, аппроксимация шаблонов, но они не учитывают неблагоприятные условия, обнаруженные в реальных базах данных. В данной работе представлено сравнение методик, используемых для классификации записи из реальной несбалансированной базы данных с большим количеством отсутствующих данных, где основной целью является предварительная обработка данных для восстановления и выбора полностью заполненных записей для дальнейшего применения этих методов.

Было проведено сравнение таких алгоритмов, как кластеризация, дерево решений, искусственные нейронные сети и байесовский классификатор. По результатам можно убедиться, что описание проблемы и понимание базы данных являются важными шагами для правильного сравнения методов в реальной проблеме.

Ключевые слова: восстановление пропущенных значений, несбалансированные данные, классификация.

Введение

Проблема с отсутствующими данными, возможно, является наиболее распространенной проблемой, с которой сталкиваются модели машинного обучения при анализе реальных данных. Во многих приложениях — от экспрессии генов в вычислительной биологии до ответов на опросы в социальных науках — в той или иной степени присутствуют недостающие данные. Поскольку многие статистические модели и алгоритмы машинного обучения полагаются на полные наборы данных, важно правильно обрабатывать недостающие данные.

В некоторых случаях для обработки недостающих данных может быть достаточно простых подходов. Например, анализ полного случая использует только полностью известные данные и пропускает все наблюдения с пропущенными значениями для проведения статистического анализа. Это хорошо работает, если только несколько наблюдений содержат пропущенные значения, и когда данные отсутствуют полностью случайным об-

разом, анализ полного случая не приводит к смещенным результатам [1]. С другой стороны, некоторые алгоритмы машинного обучения естественным образом учитывают недостающие данные, и нет необходимости в предварительной обработке. Во многих других ситуациях пропущенные значения необходимо вменять до проведения статистического анализа полного набора данных [2].

Методы исследования

Для анализа данных использована выборка по кредитным договорам клиентов банка, содержащая 213 201 записей о кредитных заявках, включающая положительные решения и отказы в предоставлении кредита. Общее количество признаков данных — 71, 13 из которых содержат пропущенные значения (Табл. 1.). Данные представлены за период с января 2014 года по апрель 2020.

Пусть дан набор данных $X = \{x_1, \dots, x_n\}$ с пропущенными значениями

Таблица 1. Признаки с пропущенными значениями

Признак	Количество пропущенных значений
Должность	17 342
Категория должности	2 171
Категория клиента	58 781
Образование	6 303
Основание прож-я	5 507
Отрасль работы	16 551
Подтверждение дохода	68 819
Пол	229
Располагаемый доход	773
Семейное положение	6 324
Стаж работы	2 171
Тип залога	105 552
Тип имущества заемщика	88 656

Таблица 2. Основные методы

Название	Метод	Литература
Замена на среднее значение	Mean	[1]
Замена на наиболее часто встречающееся значение	Mode	[1]
Стохастическая аппроксимация	Stochastic Regression	[3]
Интерполяция	Interpolation	[4]
Байесовский линейная регрессия	Bayesian Binary Linear Regression	[5]

$x_{id}, (i, d) \in M$. Цель состоит в том, чтобы найти значения отсутствующих данных, который максимально правдоподобно напоминали исходные полные данные. Таким образом, когда проводится восстановление пропущенных данных, с использованием моделей машинного обучения, результаты должны быть аналогичны тем, которые были бы получены по полному набору данных. В Табл 2. Представлены основные методы по восстановлению пропущенных значений.

Среднее значение — для каждого пропущенного значения приписывается среднее значение всех известных значений в измерении.

Замена на наиболее часто встречающееся значение — для каждого пропущенного значения приписывается наиболее часто встречающееся значение известных значений в измерении.

Стохастическая аппроксимация — это метод поиска линейной регрессии с ограничениями путем перебора набора случайных коэффициентов, соответствующих определенным ограничениям.

Интерполяция — это метод нахождения неизвестных промежуточных значений некоторой функции по имеющемуся дискретному набору ее известных значений.

Байесовский линейная регрессия — это подход в логистической регрессии, в котором статистический анализ проводится в контексте байесовского вывода.

Рассмотрим задачу линейной регрессии, где существует линейная связь между x (объясняющая переменная) и y (зависимая переменная). Также ε , который описывает случайную составляющую в линейной связи между x и y .

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$$

y_i определяется двумя компонентами:

Неслучайный (структурный) компонент $\alpha + \beta x_i$, где x — объясняющая переменная в i -ом наблюдении, α и β — фиксированные параметры модели. α измеряет значение, в котором линия регрессии пересекает ось

Таблица 3.

№	Метод	Процент правильно восстановленных значений
1	Замена на среднее значение	66%
2	Замена на наиболее часто встречающееся значение	70%
3	Стохастическая аппроксимация	90%
4	Интерполяция	60%
5	Байесовский линейная регрессия	93%

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \beta x_i)x_i = 0 &\rightarrow \sum_{i=1}^n y_i x_i - \alpha x_i - \beta x_i^2 = 0 \rightarrow \sum_{i=1}^n y_i x_i - (\bar{y} - \beta \bar{x})x_i - \beta x_i^2 = 0 \\ &\rightarrow \sum_{i=1}^n y_i x_i - \bar{y}x_i + \beta \bar{x}x_i - \beta x_i^2 = 0 \rightarrow \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y} + \beta \bar{x} - \beta x_i)x_i = 0 \cdot \\ \sum_{i=1}^n y_i - \bar{y} + \beta(\bar{x} - x_i) = 0 &\rightarrow \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}) = -\beta \sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i) \rightarrow \beta = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})} \\ \beta = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})(x_i - \bar{x})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} &= \frac{Coc(x,y)}{Var(x)} = X'X^{-1}X'y \end{aligned}$$

Рис. 1.

y . β измеряет крутизну линии регрессии. Случайная составляющая ε_i .

Необходимо минимизировать сумму всех квадратов отклонений от линии регрессии.

$$\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (\varepsilon_i)^2 = \min$$

Чтобы получить оптимальные параметры α и β необходимо выбрать критерии выбора. В данном случае — находим α и β для случая, когда сумма всех квадратов отклонений минимальная.

$$\begin{aligned} \min_{\alpha, \beta} \sum_{i=1}^n (\varepsilon_i)^2 &\rightarrow \min_{\alpha, \beta} \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \beta x_i)^2 = \\ &= S(\alpha, \beta) \end{aligned}$$

Для минимизации функции необходимо вычислить условия первого порядка для α и β и установить их равными нулю.

$$\begin{aligned} \frac{dS(\alpha, \beta)}{d\alpha} &= -2 \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \beta x_i) = 0 \\ \frac{dS(\alpha, \beta)}{d\beta} &= -2 \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \beta x_i)x_i = 0 \end{aligned}$$

Для α :

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \beta x_i) &= 0 \rightarrow \\ \rightarrow \alpha &= \sum_{i=1}^n (y_i - \beta x_i) \rightarrow \alpha = \bar{y} - \beta \bar{x} \end{aligned}$$

Для β : см. рис. 1.

Для реализации байесовского вывода используется библиотека рутс3.

Результаты исследований, их обсуждение

Для валидации описанных выше методов создана тестовая выборка, состоящая из 27 035 объектов, каждый из которых характеризуется 133 признаками. На 10% этой выборки, случайным образом будут смоделированы различные типы пропусков. Результаты применения данных методов представлены в Табл. 3.

Таким образом можно предположить алгоритм восстановления пропущенных значений:

1. Из исходной выборки отбираются подмножество данных, не имеющих пропущенных значений.
2. На этом подмножестве моделируются различные типы пропусков.
3. Смоделированные пропущенные данные восстанавливаются с использованием описанного метода
4. Метод используется для восстановления реально пропущенных данных в исходной выборке.

Выводы

Проведенное исследование показало, что 3 и 5 метод позволяют с большей точностью восстановить

пропущенное значение — свыше 90%. Таким образом, применение данных методов позволит обеспечить более точный результат работы моделей классификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roderick JA Little and Donald B Rubin. *Statistical Analysis with Missing Data*. John Wiley & Sons, 1987
2. Алексеева А.В., Донцова Ю.С., Клячкин В.Н. Восстановление пропущенных наблюдений при классификации объектов. Теоретические и практические аспекты развития отечественного авиастроения. 2014.
3. Bharali, S.; Hazarika, J. *Regression Models with Stochastic Regressors: An Expository note*. 2018. URL: <https://doi.org/10.20944/preprints201809.0539.v1>).
4. S. Thirukumaran and A. Sumathi, "Missing value imputation techniques depth survey and an imputation Algorithm to improve the efficiency of imputation," *Advanced Computing (ICoAC)*, 2012 Fourth International Conference on, Chennai, 2012
5. Mervat Mahdy, Dina Eltelbany. *On Some Results of Bayesian Regression with Missing Data*. 2012. The 47th Annual Conference on Statistics, Computer Science and operations Research ISRR, Cairo-Egypt, pp. 56–69.

© Канищев Илья Сергеевич (kanishchev.ilya@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Вятский государственный университет

МЕТОДОЛОГИЯ УПРАВЛЕНИЯ БЕСПИЛОТНЫМ ЛЕТАТЕЛЬНЫМ АППАРАТОМ

UNMANNED AIRCRAFT CONTROL METHODOLOGY

T. Keribayeva

Summary. The use of unmanned aerial vehicles is growing all the time, both in number and in scope. Therefore, the quality of control of these devices should also improve. This article discusses the control of an unmanned aerial vehicle based on the description of motion by differential equations, which are described by uncertainty controls. The use of this method will improve the stability of the program task execution.

Keywords: unmanned aerial vehicle, control system, differential equation.

Керибаева Талшын Бакытжанкызы

Докторант, Академия гражданской авиации,
Республика Казахстан, г. Алматы
talshyn.keribayeva@gmail.com

Аннотация. Применение беспилотных летательных аппаратов все время растет как по числу, так и по сферам применения. Поэтому качество управления этими аппаратами тоже должно расти. В настоящей статье рассматривается управление беспилотным летательным аппаратом на основе описания движения дифференциальными уравнениями, которые описывают управление неопределенности. Применение этого метода улучшит устойчивость выполнения программного задания.

Ключевые слова: беспилотный летательный аппарат, система управления, дифференциальное уравнение.

Введение

С развитием электроники и уменьшением ее веса стали широко применяться беспилотные летательные аппараты. Изначально их применяли для военных целей, но удешевление этой техники привело к использованию беспилотных летательных аппаратов в самых различных областях, таких как картография [1], кадастр [2], строительство и проектирование [3], нефтегазовая отрасль и энергетика [4, 5], лесное хозяйство и экологический надзор [6, 7], сельское хозяйство [8].

На сегодняшний день по данным UVS International (ведущей международной ассоциации беспилотных систем) беспилотные летательные аппараты производят в 52 странах мира [9].

Основной особенностью интеллектуальной системы навигации и управления современными беспилотными летательными аппаратами является объективная необходимость формирования, и реализации решений при минимальном участии персонала соответствующего беспилотного авиационного комплекса [10]. Качество выполнения многих заданий беспилотными летательными аппаратами зависит от точности управления [11].

И эффективность, и скорость выполнения поставленных перед БПЛА задач значительно возрастает, поэтому проблема управления БПЛА на сегодняшний день является актуальной.

Процесс постоянного совершенствования авиационных вооружений базируется, в том числе, на самых современных достижениях в области информационных технологий [12].

Для эффективного выполнения беспилотным летательным аппаратом поставленных задач предусматриваются различные программные траектории его движения. В практических приложениях каждый БПЛА заранее программируется на полет по конкретной траектории. При этом учитывать изменения внешней среды и состояния БПЛА достаточно сложно, так как предварительная информация отсутствует. Поэтому вместо директивных систем управления БПЛА целесообразно использовать более сложные адаптивные системы, которые в меньшей степени, но все же требуют наличия априорной информации о состоянии БПЛА и среде его функционирования. Таким образом, при управлении БПЛА актуальной задачей является синтез системы управления.

Математическая модель движения БПЛА

Разработка подхода к управлению БПЛА предполагает решение целого ряда задач, одна из которых может быть решена с помощью адаптивного самоорганизующегося регулятора или регулятора с эталонной моделью. Однако в последнем случае необходимо иметь математическую модель движения БПЛА. Для этого на БПЛА следует установить дополнительные прецизионные дат-

чки, на основе информации с которых осуществляется адаптивная подстройка в алгоритмах управления.

Математической задачи управления в условиях неопределенности БПЛА в текущий момент времени t задается фазовым вектором $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$. Компонентами вектора $x(t)$ являются, в частности, геометрические координаты БПЛА и составляющие его вектора скорости. Полагаем, что изменение во времени фазового вектора удовлетворяет дифференциальному уравнению вида

$$x(t) = f(t, x(t), u(t), v(t)), (t \geq t_0). \quad (1)$$

Здесь $u(t) = (u_1(t), \dots, u_p(t))$ — вектор управляющих воздействий. Его компоненты характеризуются различным движением и режимом работы двигателей в момент времени t .

$v(t) = (v_1(t), \dots, v_q(t))$ — вектор внешних возмущений. Этот вектор характеризует, например, силу и направление ветра.

Функции времени

$$u(.) = (u(t), t \geq t_0) \text{ и } v(.) = (v(t), t \geq t_0)$$

будем называть в дальнейшем управлением и помехой соответственно.

Решение $x(.) = (x(t), t \geq t_0)$ уравнение (1) будем называть движением управляемой системы. Предполагается, что допустимые управления и помехи удовлетворяют ограничениям

$$u(t) \in P, v(t) \in Q(t \geq t_0), \quad (2)$$

где P и Q — множества в R^p и R^q соответственно, заданные физическими условиями задачи. Функция $f: R \times R^n \times P \times Q \rightarrow R^n$ в правой части уравнения (1) определена физическими законами, которым подчинено движение самолета. Предполагается, что имеет место достаточно хорошее соответствие математической модели реальному процессу [14].

Автоматическое управление посадкой включается в момент $t = t_0 = 0$, когда БПЛА находится в определенном районе, которому отвечает область X_0 фазового пространства R^n . В обсуждаемой задаче требуется обеспечить приведение БЛА к началу посадочной полосы со скоростью, величина и направление которой лежат в допустимых пределах. При это должны выполняться также некоторые условия безопасности полета. Примем, что эти требования можно формализовать в виде условий

$$x(t) \in M, x(t) \in N \text{ при } 0 \leq t \leq \tau. \quad (3)$$

Здесь M — совокупность фазовых состояний, допустимых в момент посадки; N — множество в фазовом пространстве R^n , отвечающее техническим условиям безопасности; $\tau = \tau(x(.))$ — момент посадки, т.е. момент времени, когда для движения $x(.) = (x(t), t \geq 0)$ впервые выполняется условие $x(t) \in M$ [15].

Отметим, что задача об автоматической посадке самолета рассматривается в условиях неопределенности, которая состоит здесь в том, что нельзя заранее предугадать, какая помеха реализуется в процессе движения. В такой ситуации важно различать два способа управления — программный и по принципу обратной связи. При первом способе управление $u(.) = (u(t), t \geq t_0)$ выбирается в начальный момент t_0 как фиксированная функция времени, определенная на всем последующем промежутке времени; следует сразу признать, что рассматриваемую задачу нельзя решить в классе программных управлений. При втором способе управление формируется в процессе движения в зависимости от поступающей информации.

Предположим, что в процессе движения можно измерять какую-либо часть компонент фазового вектора $x(t)$, например первые m компонент $(x_1(t), \dots, x_m(t)) = x^{[m]}(t)$. Предполагаем, что управления движением $u(t)$ назначается в зависимости от поступающей информации $x^{[m]}(t)$. В математической модели этому условию может отвечать формирование управления по закону $u(t) = U(x^{[m]}(t)) (t \geq t_0)$, где $U: x^{[m]} \rightarrow U(x^{[m]})$ — некоторая функция, принимающая значения в множестве P . В дальнейшем способ формирования управлений будет называть стратегией. В данном случае стратегия задается функцией U [15].

Итак, математическая задача управления будет стоять здесь в построении функции (стратегии) U^0 , которая гарантирует выполнение следующего условия: (экстремальных ситуациях) $v(.) = (v(t), t \geq 0)$ и начальная точка $x_0 = x(0)$ из области X_0 , для движения $x(.) = (x(t), t \geq 0)$ управляемой системы

$$x(t) = f(t, x(t), U^0(x^{[m]}(t)), c(t)) \quad (4)$$

Должны быть выполнены условия (3).

Пусть $\mathfrak{a}(X_0, U)$ — множество движений

$$x(.) = (x(t), t \geq 0) \text{ системы}$$

$$x(t) = f(t, x(t), U(x^{[m]}(t))),$$

$$x(0) = x_0 \in X_0, t \geq 0, \quad (5)$$

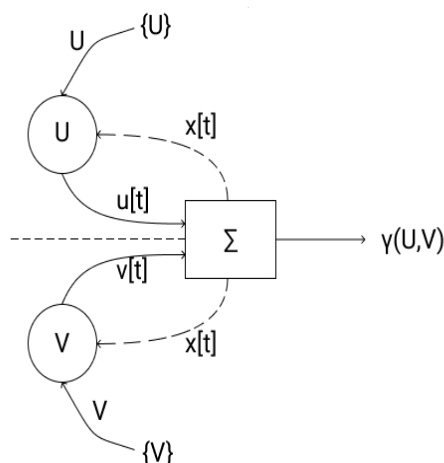


Рис. 1. Система управления обратной связью

Которое получается при переборе всех начальных точек $x_0 \in X_0$ и всех допустимых помех $v(\cdot) = (v(t) \in Q, t \geq 0)$. Обозначим через M совокупность всех непрерывных функций $x(\cdot) = (x(t), t \geq 0)$, для каждой из которых выполнены два условия: 1) существует момент времени $\tau = \tau(x(\cdot))$, когда впервые $x(t) \in M$; 2) выполняются включения $x(t) \in N$ при $0 \leq t \leq \tau(x(\cdot))$. Используя введенные обозначения, приходим к следующей формулировке обсуждаемой задачи. В классе допустимых стратегий требуется определить стратегию U^0 правильно для этого $\mathfrak{z}(X_0, U^0) \subset M$ [15].

В задачах, где управление формируется по принципу обратной связи.

Регулятор U в соответствии законом управления U вырабатывает воздействие $u = u[t]$, которое и подается на систему Σ в момент времени t (Рис. 1).

Заключение

В этой статье мы рассказали о воздействии на окружающую среду и эффективности применения беспилотных летательных аппаратов. Также рассмотрена автоматизация системы управления путем определения неопределенности в полете. Управление формируется по принципу обратной связи. Внедрение системы управления полетом значительно улучшит управляемость аппаратом и сделает его более надежным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Л.А., Костеша В.А., Юнусов А.Г. Опыт использования материалов с беспилотных летательных аппаратов для создания картографической основы ГИС автомобильных дорог // Известия высших учебных заведений. Геодезия и аэрофотосъемка. 2019. Т. 63. № 4. С. 446–454.
2. Розенберг И.Н., Шайтура С.В., Макаров С.О., Зюкин Д.А., Белю Л.П., Илларионова Е.А. Кадастр недвижимости и мониторинг земель — Бургас, 2020.
3. Михеева А.А., Ялтыхов В.В., Парадня П.Ф. Аэрофотосъемка с беспилотного летательного аппарата // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия F. Строительство. Прикладные науки. 2018. № 16. С. 135–142.
4. Мамедов И.Э. Вопросы использования беспилотных летательных аппаратов для обнаружения нефтяных пятен в прибрежной части морской акватории // Проблемы региональной экологии. 2019. № 4. С. 88–91.
5. Беляев П.В., Головский А.П., Садаев Д.С. Перспективы применения беспилотных летательных аппаратов при контроле и диагностике объектов энергетики // Динамика систем, механизмов и машин. 2019. Т. 7. № 2. С. 18–24.
6. Горелова Д.А., Горелова М.А. Преимущества использования беспилотных летательных аппаратов по сравнению с аэрокосмическим мониторингом в лесном хозяйстве // Студенческий вестник. 2020. № 11–3 (109). С. 28–31.
7. Мусина Г.А., Ожигин Д.С., Ожигина С.Б. Экологический мониторинг на основе снимков, полученных с помощью беспилотных летательных аппаратов // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2019. Т. 4. № 2. С. 196–204.
8. Шевченко А.В., Мигачев А.Н. Обзор состояния мирового рынка беспилотных летательных аппаратов и их применения в сельском хозяйстве // Робототехника и техническая кибернетика. 2019. Т. 7. № 3. С. 183–195.
9. Зинченко О.Н. Беспилотные летательные аппараты: применение в целях аэрофотосъемки для картографирования (часть 1) -М.: Ракус — 2011
10. Тубуалин П.И., Кирпичников А.П. Структурно-функциональная модель бортовой экспертной системы управления перспективного беспилотного летательного аппарата // Вестник технологического университета- 2017 г.— Т. 20, № 20
11. Павлушенко М.И., Евстафьев Г.М., Макаренко И.К. Беспилотные летательные аппараты: история, применение, угроза распространения и перспективы развития— М.: Права человека, 2005.— 612 с.

12. Красильщикова М.Н., Себрякова Г.Г. Современные информационные технологии в задачах навигации и наведения беспилотных маневренных летательных аппаратов — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009—556 с. ISBN 978–5–9221–1168–3.
13. Тутубалин П.И., Кирпичников А.П. Структурно-функциональная модель бортовой экспертной системы управления перспективного беспилотного летательного аппарата // Вестник технологического университета. 2017. Т. 20, № 20
14. Субботин А.И., Ченцов А.Г. Оптимизация гарантии в задачах управления — «Наука», Москва-1981-с.9.
15. Никифоров В.О., Слита О.В., Ушаков А.В. Интеллектуальное управление в условиях неопределенности. Учебное пособие — Санкт-Петербург — 2011-с.14

© Керибаева Талшын Бакытжанкызы (talshyn.keribayeva@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



АНАЛИЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ АЛГОРИТМОВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ОТНОШЕНИЙ ИЗ ТЕКСТОВЫХ ДАННЫХ

ANALYSIS AND CLASSIFICATION OF ALGORITHMS FOR RELATION EXTRACTION FROM TEXT DATA

**K. Kobyshev
S. Molodyakov**

Summary. Now, searching for information in unstructured data presented in the form of text is a non-trivial task. Text data may be casted to structured data with automatic relation extraction algorithms. Structured text representation allows to use structured data advantages: explainability of found facts, simplicity of fact search, possibility of data access acceleration mechanisms using. In this paper the following relation extraction approaches were considered and compared: semi-automatic approach, weakly supervised learning, supervised learning, distantly supervised learning, unsupervised learning.

Keywords: relation extraction, structured data, computational linguistics, knowledge extraction, text data processing.

Кобышев Кирилл Сергеевич

Аспирант, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
kobyshev2.ks@edu.spbstu.ru

Молодяков Сергей Александрович

Д.т.н., профессор, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
molodyakov_sa@spbstu.ru

Аннотация. На данный момент поиск информации в неструктурированных данных, представленных в виде текста, является нетривиальной задачей. Текстовые данные возможно преобразовать в структурированные данные за счет алгоритмов автоматического извлечения отношений. Структурированное представление текста позволяет воспользоваться преимуществами структурированных данных: объяснимость найденных фактов, простота поиска фактов, возможность применения механизмов ускорения доступа к данным. В данной статье рассматриваются и сравниваются между собой подходы к извлечению знаний из текстовых данных: полуавтоматический подход, подход на основе обучения с частичным привлечением учителя, с полным привлечением учителя, с использованием внешних баз знаний и обучения без учителя.

Ключевые слова: извлечение отношений, структурированные данные, компьютерная лингвистика, извлечение знаний, обработка текстовых данных.

Введение

В настоящее время наблюдается непрерывный рост объема цифровых данных, размещаемых как для общего пользования, так и для локального доступа. Цифровые данные можно разделить на 2 типа: структурированные данные и неструктурированные.

Структурированные данные представляют собой способ представления информации (знаний) в виде заданных упорядоченных структур. Примером хранения структурированных данных может послужить файл с информацией, представленной в каком-либо формате (JSON, XML, CSV), таблица в реляционной БД. Структурированные данные представляют информацию согласно строгой спецификации и позволяют упростить разработку алгоритмов поиска интересующей информации. Кро-

ме того, представление данных в виде структур позволяет применить механизмы ускорения доступа к данным такие, как кэширование [1], индексирование, партиционирование, шардирование. Структурированные данные позволяют извлечь не только элементарную информацию из атомарных фактов (простых структур данных), но и позволяют извлечь менее очевидные факты с помощью сложных поисковых запросов, которые включают преобразования и объединения различных множеств структурированных данных (например, JOIN запросы в SQL-подобных языках, метод резолюций в экспертных системах). При этом извлеченный факт будет подкреплен доказательством, состоящим из атомарных фактов и которое объяснимо для человека (в противовес методам машинного обучения, которые не могут объяснить полученные факты из-за чрезмерной абстракции признаков, формируемых математическими моделями).

Менее тривиальной является автоматизация поиска информации в неструктурированных данных, которые так же могут содержать полезную информацию. Неструктурированные данные представляют собой необработанные цифровые данные и могут быть представлены в виде изображений, аудиозаписей, видеозаписей, текста. На сегодня разрабатывается и используется большое множество алгоритмов извлечения знаний из неструктурированных данных. Применение конкретного алгоритма определяется типом хранимых данных и эффективностью извлечения данных. Часто удается использовать несколько алгоритмов одновременно [2].

Широкое практическое применение нашли алгоритмы для преобразования текста в структурированные данные. Представление текста в виде набора структурированных данных позволяет воспользоваться преимуществами структурированных данных: объяснимость найденных фактов (знаний), относительная простота поиска фактов, возможность применения механизмов ускорения доступа к данным. Кроме того, на данный момент довольно распространены открытые источники текстовых данных: новостные веб-сайты, электронные книги, медицинские справочники и так далее.

Текст представляет собой способ представления информации на каком-либо естественном языке. Любой естественный язык в большей или меньшей степени подчинен синтаксическим, грамматическим правилам, что делает возможным построение его математической модели, которую впоследствии возможно применить для извлечения знаний из текста на данном языке. Онтология является наиболее распространенной структурой данных, используемой для представления текстовых данных в структурном виде. Онтология представляет собой графовую структуру данных, которая состоит из понятий, отношений между понятиями, экземпляров понятий, и над понятиями которой возможно задать множество аксиом (логических утверждений, которые невозможно представить в виде отношений) [3]. В самом простом случае отношение представляет собой триплет — структуру данных, которая включает в себя 2 понятия и взаимосвязь между ними [4]. Отношение может иметь более сложную структуру, иметь в своем составе более двух понятий [5]. Можно привести следующие примеры типов отношений: род-вид, целое-часть, причина-следствие, термин-синоним термина, объект-действие — субъект действия [6]. Возможно привести следующие примеры систем для извлечения знаний из текста: Tomita Parser [6] (автоматическое извлечение фактов из отзывов об автомобилях, почтовый помощник, группировка новостных сюжетов), Prospector [7] (используется геологами для поиска мест для бурения), PUFF (медицинская система для диагностики респираторных заболеваний) [7], Design Advisor (используется разработ-

чиками микропроцессорных систем) [7], LITHIAN (дает рекомендации археологам для изучения каменных орудий труда) [7].

При решении задачи извлечения знаний из текстовых данных необходимо знакомство с базовыми алгоритмами, их эффективностью и областями применения. В данной статье рассматриваются и сравниваются между собой подходы к извлечению знаний из текстовых данных. Исходя из преимуществ и недостатков методов извлечения знаний из текстов в данной статье сформулированы области применения методов извлечения знаний из неструктурированных данных. Основными подходами извлечения знаний из текста являются: подход на основе правил, на основе обучения с частичным привлечением учителя, на основе обучения с учителем, на основе обучения с учителем с использованием внешних баз знаний, на основе обучения без учителя.

Полуавтоматический подход извлечения отношений

Первые алгоритмы извлечения знаний начали разрабатываться в конце 1980-х годов и по большей части были основаны на ручном составлении правил специалистами по лингвистике [8]. Например, одной из таких первых систем извлечения знаний была AutoSlog [9], Ontosminer [9]. Самый простой способ задать правила — это использовать регулярные выражения с непосредственным определением общего вида строк [10]. Например, можно извлекать отношения типа столица-страна: “<T1>is a capital of<T2>”. После того, как участок текста по указанному правилу найден, из него извлекаются 2 понятия и отношение. Правила для извлечения отношений часто на практике бывают сложнее, чем простые регулярные выражения. Правила извлечения отношений могут использовать другие алгоритмы обработки естественного языка. Таким образом, они будут более точно определять отношения в тексте. Например, правила могут содержать описание синтаксического дерева, в котором располагается отношение, описание частей речи у слов, которые могут состоять в отношении, типы именованных сущностей, падежи в словах (для русского языка).

Извлечение знаний на основе обучения с частичным привлечением учителя

Большая часть алгоритмов данной группы основана на парадигме «открытого извлечения информации», идея которой заключается в том, чтобы задать небольшое множество правил, которое автоматически расширяется в процессе чтения текстового корпуса. При этом при образовании новых правил в большей части алго-

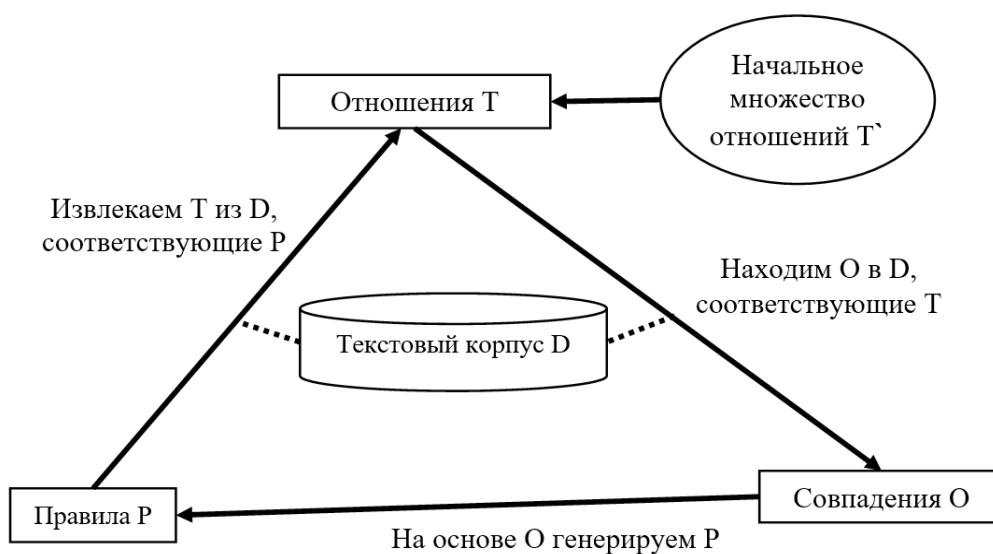


Рис. 1. Алгоритм DIRPE

ритмов используется бэггинг (bootstrapping), чтобы отбросить сгенерированные правила с низкой точностью. Наиболее известные алгоритмы с частичным привлечением учителя, которые принимают на вход примеры отношений, являются DIRPE и Snowball. Наиболее известные алгоритмы, которые принимают на вход небольшое множество правил и согласно парадигме открытого извлечения информации расширяют его, являются KnowItAll, TextRunner, ReVerb.

Идея алгоритма DIRPE (Dual iterative pattern expansion) [11] заключается в том, чтобы на основе небольшого набора из примеров для одного типа отношений S сгенерировать правила P и с каждой итерацией их дополнять (см. рис. 1).

Сначала вручную составляются примеры отношений $T = (t1, t2)$, где $t1$ — первое понятие, $t2$ — второе понятие. Из примеров отношений $T=T'$ определяются совпадения в тексте O . Из совпадений мы можем выделить слово, которое следовало до первого понятия (l); слова между двумя понятиями (m); порядок расположения понятий ($order$); слово после второго понятия (r); адрес веб-страницы, где найдено отношение ($urlprefix$). Таким образом, формируются новые правила, состоящие из набора ($order, url, l, m, r$). Согласно данным правилам, находим новые отношения из текста T , и по ним снова находим совпадения O . Шаги данного алгоритма повторяются, пока не будет достигнуто состояние, когда новые совпадения не будут найдены.

Snowball является улучшением алгоритма DIRPE. Важное отличие от DIRPE заключается в том, что алгоритм Snowball включает в себя этап отбрасывания

ненадежных сгенерированных правил [12]. В отличие от DIRPE найденные совпадения помимо $prefix, middle, suffix$ дополняются числом, который зависит от частоты встречаемости слова рядом со словами-понятиями в окне-контексте размером в w слов. Найденные совпадения группируются по данным числам в кластеры, после чего определяются центроиды ($order_c, url_c, l_c, m_c, r_c$), остальные совпадения удаляются. При кластеризации за расстояние между совпадениями считается скалярное произведение их векторов по выражению 1:

$$Match(O_1, O_2) = l_1 * l_2 + m_1 * m_2 + r_1 * r_2 \quad (1)$$

На каждой итерации пересчитываются степень надежности отношений (выражение 3) и степень надежности правил (выражение 4, где C_i — контекст l, m, s который был найден по правилу P_i) на основе надежности правила на текущей итерации (выражение 2, где $P_{positive}$ — это правильно определенные отношения в тексте; $P_{negative}$ — отношения, конфликтующие с предыдущими найденными отношениями).

$$Conf(P) = \frac{P_{positive}}{P_{positive} + P_{negative}} \quad (3)$$

$$Conf(T) = 1 - \prod_{i=0}^{|P|} (1 - (Conf(P_i) * Match(C_i, P_i))) \quad (4)$$

$$Conf(P) = Conf_{new}(P) * W_{update} + Conf_{old}(P) * (1 - W_{update}) \quad (5)$$

Если степень надежности правила или отношения меньше заданного порога, то данное правило или отношение удаляется из сохраненного списка.

Недостаток алгоритмов DIRPE и Snowball заключается в том, что они неэффективны в неоднородных текстах, предназначены для узконаправленных текстов на одну тематику, в которых могут использоваться одинаковые слова. В алгоритме KnowItAll предлагается решить эту проблему за счет того, что формируемые системой правила основаны не на символьных регулярных выражениях, а на разметке частей речи у слов. Данный алгоритм автоматически преобразует правила в поисковые запросы, с помощью которых загружаются страницы, потенциально содержащие примеры отношений. KnowItAll не требует в качестве входных данных примеры отношений и вместо них принимает на вход множество правил, которое расширяется процессе обучения. Надежность правила определяется как отношение встречаемости слов в соответствии с данным правилом к встречаемости данного слова без правила. Точность найденных отношений определяется с помощью байесовского классификатора, и зависит от надежности правил, с помощью которых происходит поиск данного отношения.

Недостаток алгоритма KnowItAll заключается в долгой обработке большого количества поисковых запросов для получения новых данных для обучения. В алгоритме TextRunner предлагается решить данную проблему за счет распределения процесса поиска каждого типа отношений по отдельным вычислительным узлам [13]. Также в данном алгоритме в отличие от алгоритма KnowItAll предлагается обучить байесовский классификатор не на основе надежности составляющих отношения правил, а на встречаемости тех или иных признаков составляющих отношение слов (части речи, количество слов отношении, число стоп-слов, часть речи слова слева от понятия e_i , часть речи слова справа от понятия e_j).

Алгоритм ReVerb позволяет устранить недостаток предшествующих алгоритмов открытого извлечения информации, который заключается в том, что могут сформироваться неинформативные (с вероятностью 4–7%) и бессмысленные отношения (с вероятностью 13–30%) [14]. Данный недостаток достигается за счет синтаксического ограничения: слова из кандидата на правило для определения типа отношения должны соответствовать регулярному выражению “V | V P | V W*P”, где V является регулярным выражением “verb particle? adv?”, W соответствует регулярному выражению “noun | adj | adv | pron | det”, P соответствует “prep | particle | inf. marker”. Также, согласно данному алгоритму, устраняются избыточные, содержащие слишком много слов отношения, по которым практически невозможно найти совпадения в тек-

сте, за счет лексического ограничения: слова из текста кандидата на новое правило для типа отношения должны встречаться достаточно часто в большом текстовом корпусе. Таким образом, в основе алгоритма ReVerb лежит процесс поиска отношений по заданному синтаксическому ограничению так, чтобы охватить как можно больше слов между двумя именами существительными, но при этом не превысить лексическое ограничение (чем больше слов, тем меньше встречаемость сгенерированного правила, которое содержит данные слова). Однако модель, предлагаемая в ReVerb для извлечения отношений не способна вычислить степень надежности извлеченного отношения. Для этого используется отдельная модель логистической регрессии, которую необходимо обучить на примерах, сделанных вручную (авторы обучили эту модель на примерах из 1000 предложений).

Извлечение знаний на основе обучения с учителем

Алгоритмы данной группы основаны на обучении на большой структурированной выборке данных, состоящих из правильных и неправильных примеров отношений. При этом идея большинства алгоритмов состоит в обучении классификатора, который определяет принадлежность к одному определенному типу отношений. На выходе классификатора формируется число от -1 (не является отношением) до $+1$ (является отношением). Существует два основных типа алгоритмов данной группы: основанные на признаках и основанные на ядрах [15].

Идея алгоритмов, основанных на признаках, заключается в том, чтобы извлечь из предложения такие признаки как: понятия, типы именованных сущностей у двух понятий, последовательность слов между понятиями, число слов между двумя понятиями, путь в синтаксическом дереве между двумя понятиями. Данные признаки подаются на модель, которая изменяет свои параметры, веса так, чтобы ее выход соответствовал типу отношений из обучающей выборки. В качестве модели, которая обучается на признаках можно использовать наивный байесовский классификатор [15], то есть решение о типе отношения будет приниматься на основе вероятности из выражения 6, где $P(C)$ — абсолютная вероятность типа отношений C , $P(F_i|C)$ — вероятность наличия признака i в отношениях типа C :

$$P(C|F_1, \dots, F_n) = P(C) * \prod_{i=1}^n P(F_i|C) \quad (6)$$

В качестве модели также на практике используют глубокие нейронные сети. Например, существует решение, где используется сверточная нейронная сеть [16]. При-

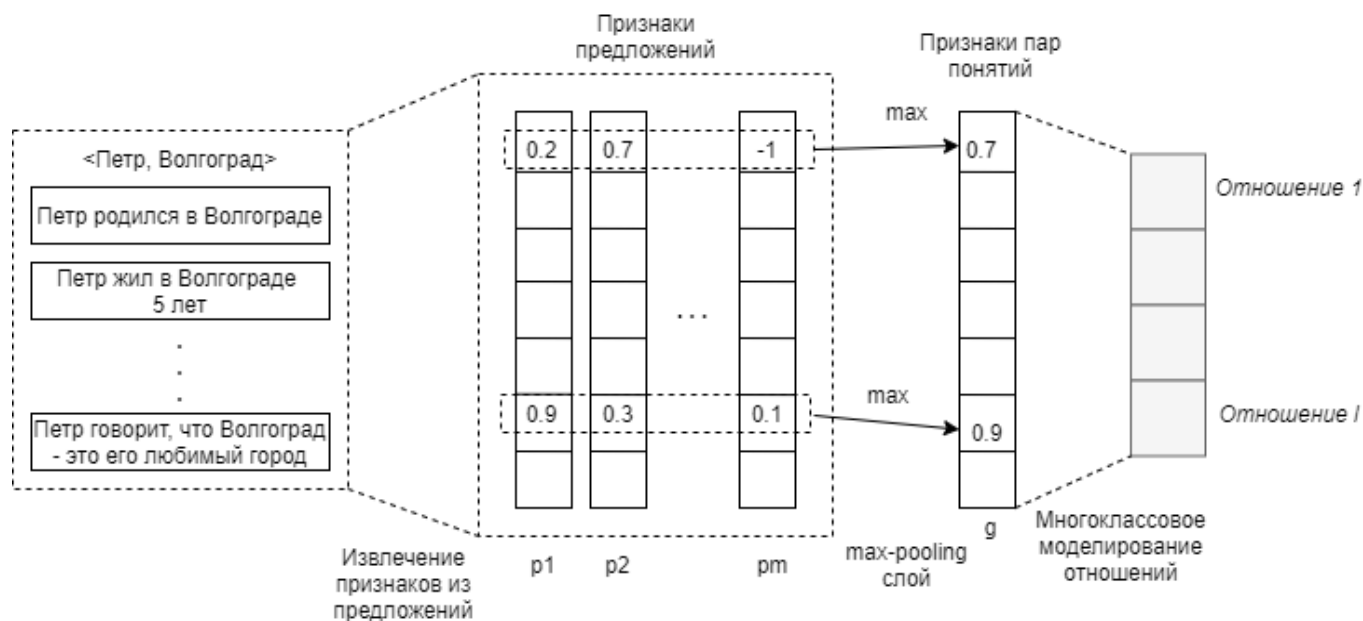


Рис. 2. Модель многоклассовой классификации отношений

знаки представляются в форме матрицы, где номерам строк соответствуют слова из предложения, а номерам столбцов соответствуют признаки слов. В простейшем случае сверточная нейронная сеть состоит из слоев: свертка, max-pooling, полносвязный слой, слой активации softmax. На выходном слое формируется вектор вероятностей типов отношений. Также существует решение, где была использована рекуррентная нейронная сеть с LSTM-блоками [17].

Алгоритмы на основе ядер в отличие от алгоритмов на основе признаков могут принимать на вход синтаксические признаки (например, синтаксическое дерево предложения), которые в случае с методом на основе обучения на признаках будут иметь слишком большую размерность. Методы на основе ядер используют вместо признаков для обучения только функцию для сравнения (функция близости) каких-либо пар объектов из обучающей выборки (косинусное расстояние, евклидово расстояние и любая другая функция, которую задаст исследователь) [18]. В качестве моделей, которые обучаются при помощи функции близости, используются: перцептрон Розенблатта, метод опорных векторов, дерева принятия решений, ядро мешка слов (Bag of words kernel), а также алгоритмы, совмещающие разные ядра [19].

Извлечение знаний с использованием внешних баз знаний

Существует подход по автоматическому построению правил извлечения отношений между понятиями

при помощи уже подготовленных примеров отношений из удаленных баз знаний, таких как DBPedia, Wikidata, Freebase [20]. Данный способ совмещает подходы с частичным привлечением учителя и подход на основе обучения с учителем. Допустим, в удаленной базе данных имеется отношение $r_k(e_i, e_j)$, где r_k тип отношений под номером k , e_i — понятие под номером i , e_j — понятие под номером j . Тогда можно построить предположение, что все упоминания s_{ij} понятий e_i и e_j в одном предложении есть тоже данное отношение r_k . Множество слов между двумя понятиями из упоминаний формируют правила для отношения r_k , либо используя данное множество слов можно обучить бинарный классификатор для отношения r_k .

Однако существует вероятность, что найденные примеры s_{ij} являются неверными, что они не соответствуют отношению r_k , либо они соответствуют не только отношению r_k , но и другим нескольким отношениям. Данную проблему возможно решить, используя модели многоклассовой классификации [21] [22], согласно которым модель обучается не на отдельных примерах, а на «мешках» из примеров отношений для пары понятий e_i и e_j , которые составляют какое-либо отношение, а на выходе модели формируется вектор вероятностей относительно всех типов отношений.

Начиная с середины 2010-х годов активно развивается идея использования моделей сверточных сетей для многоклассовой классификации с использованием примеров отношений из удаленных баз знаний. Например,

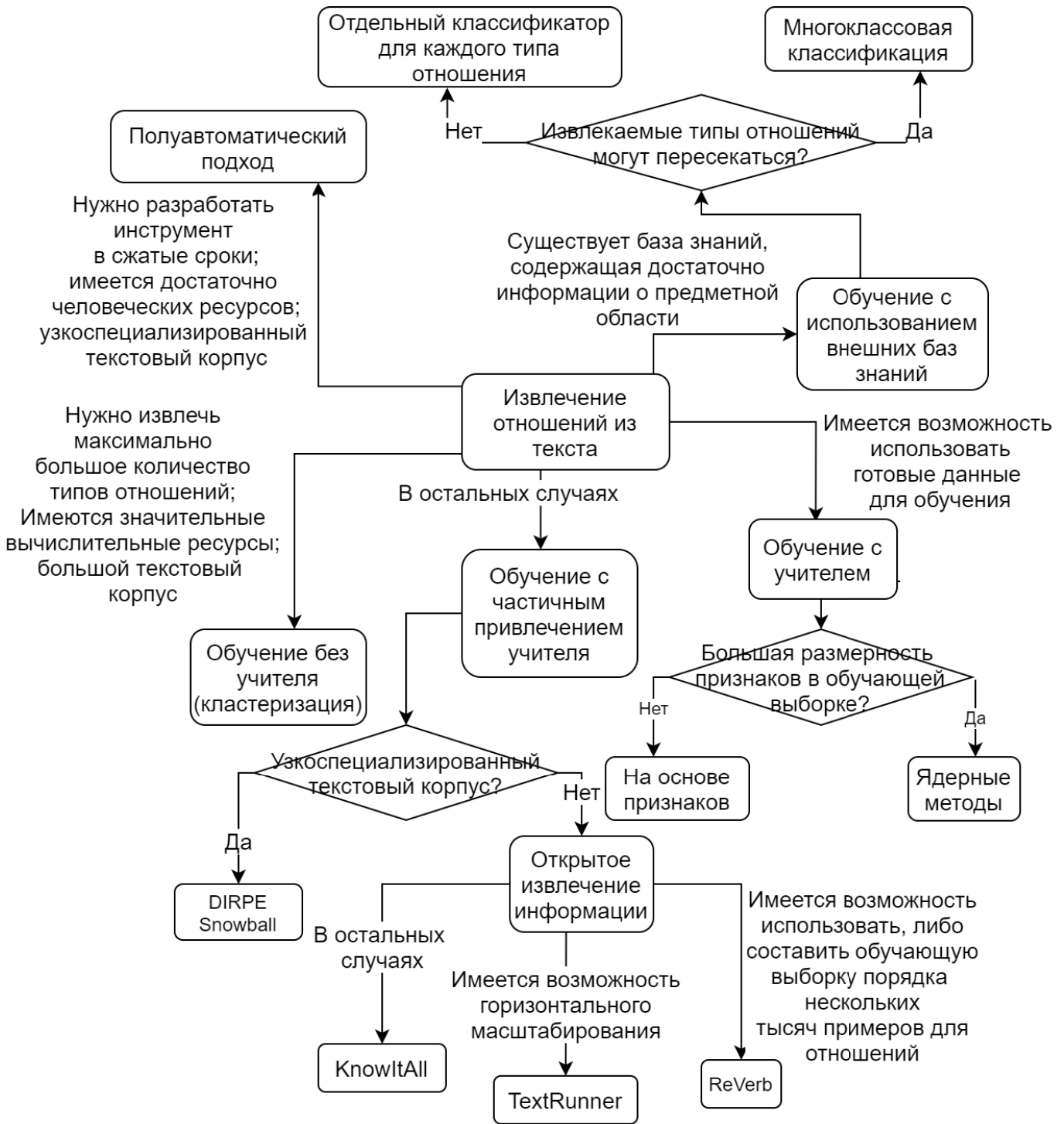


Рис. 3. Схема выбора методов извлечения отношений из текста

существует модель [23], которая схематично показана на Рис. 2.

Согласно данной схеме на вход модели подается набор предложений с упоминаниями понятий e_i и e_j (на рисунке в качестве примера такой пары понятий приводятся “Петр” и “Волгоград”). Сначала из данных предложений извлекаются признаки (части речи слов, синтаксическое дерево и т.д.). Затем формируется вектор из максимумов строк матрицы признаков. Затем слой активации преобразует вектор признаков в вектор вероятностей отношений (в качестве функции активации используется сигмоида).

Извлечение знаний на основе обучения без учителя

Алгоритмы, основанные на парадигме открытого извлечения информации, практически являются алгоритмами обучения без учителя. Однако данные методы требуют небольшое множество правил на входе. Полнота (recall) и точность (precision) результатов выполнения данных алгоритмов зависит от того, насколько удачно были подобраны правила, которые подаются на вход данных алгоритмов. Существуют методы извлечения отношений из текста, которые не требуют входных данных (не требуется даже небольшое множество) и для которых нужен объемный текстовый корпус. Наиболее распространенный метод обучения без учителя — деление на кластеры пространства признаков пар слов-понятий, образующих отношения между понятиями. Например, возможно применить NER-тегирование для определения именованных сущностей (понятий), чтобы затем построить матрицу совместной встречаемости между парами понятий по словам из связующего контекста (слова между двумя понятиями), после чего сгруппировать пары слов в кластеры по их векторам из полученной матрицы [24]. Для данного алгоритма извлечения отношений возможно уменьшить влияние бессмысленных слов на кластеризацию [25], если важность каждого слова $l(w_k)$ из контекста между двумя именованными сущностями, как информационную энтропию после исключения признака w_k (исключаем данное слово из матрицы совместной встречаемости). Авторы статьи [26] предлагают использовать в качестве признаков для кластеризации грамматику зависимостей.

Сравнение подходов извлечения знаний из текста

Методы извлечения отношений из текста возможно систематизировать в виде древовидной схемы из Рис. 3, где блоки представляют собой методы или группы методов, а соединительные линии представляют собой условия для решаемой задачи извлечения отношений (некоторые соединительные линии заменены условным блоком для сокращения размеров схемы).

При условии, если имеется достаточно человеческих ресурсов для ручного составления правил извлечения отношений из текста (регулярных выражений), также если текстовый корпус достаточно узко специализирован, возможно в относительно сжатые сроки реализовать инструмент для извлечения отношений на основе полуавтоматического подхода. Возможен случай, когда имеется достаточный объем подготовленных данных для обучения, например, если некоторое время данные об отношениях, извлеченных из текста, формировались сотрудниками предприятия вручную или отношения были взяты из открытого источника с наборами данных для обучения). В этом случае нужно сделать выбор между ядерными методами обучения и методами на основе признаков. Выбор должен быть сделан в пользу ядерных методов, если пространство признаков в обучающей выборке достаточно велико (порядка десяти и более). Если существует открытая база знаний, которая содержит достаточный объем информации о заданной предметной области, то можно воспользоваться ней, чтобы построить собственную базу знаний с интересующими типами отношений. Если необходимо учесть возможность пересечения типов отношений, то нужно воспользоваться методами многоклассовой классификации отношений, иначе — обучить для каждого типа отношений собственный классификатор. Обучение без учителя рекомендуется, если требуется извлечь максимально большое число типов отношений. При этом требуется достаточно большой текстовый корпус, а также достаточно большие вычислительные ресурсы для обучения на данном текстовом корпусе. Во всех остальных случаях остается только использовать методы обучения с частичным привлечением учителя, когда от пользователя требуется задать небольшое начальное множество. С узкоспециализированным текстовым корпусом могут достаточно эффективно (с высокой точностью и полнотой результатов) справиться алгоритмы DIRPE, Snowball. Для неоднородных текстовых корпусов требуется использовать методы открытого извлечения информации. Рекомендуется сделать выбор в пользу алгоритма TextRunner, если имеется возможность горизонтального масштабирования. Если имеется возможность задать обучающую выборку вручную для проверки надежности отношений, то можно использовать метод ReVerb, а также гибридный алгоритм TextRunner-R, комбинирующий ReVerb и TextRunner. В остальных случаях, если горизонтальное масштабирование и составление выборки для проверки надежности отношений не представляется возможным, остается сделать выбор: алгоритм TextRunner или KnowItAll.

Заключение

В статье на основе известных знаний в области обработки естественного языка [1–26] предлагается классификация методов извлечения отношений

из текстовых данных согласно пяти базовым подходам: полуавтоматическое извлечение информации, обучение с частичным привлечением учителя, с привлечением учителя, обучение с привлечением учителя и использованием внешних баз знаний, обучение без учителя. Классификацию и область применения методов извлечения информации из текстовых данных возможно представить в виде схемы, где узлам соответствуют группы методов извлечения инфор-

мации и сами методы извлечения информации, а ребрам соответствуют условия поставленной задачи извлечения информации. На данный момент наибольший интерес представляют собой методы обучения с использованием внешних баз знаний ввиду открытости больших объемов текстовых данных во многих предметных областях и использования моделей многоклассовой классификации, учитывающих пересечения множеств отношений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермаков Н.В., Молодяков С.А. Модель кэширования для системы быстрого доступа к файлам // Информационные технологии в управлении: материалы конференции. — Санкт-Петербург. — 7–8 октября 2020 г. — с.144–147.
2. Монастырев В.В., Молодяков С.А. Применение методов машинного обучения для анализа интересов пользователей // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики, Серия: Естественные и технические науки. — 2021. — № 1. — с.97–101.
3. Константинова Н.С., Митрофанова О.А. Онтологии как системы хранения знаний // Всероссийский конкурсный отбор обзорно-аналитических статей по приоритетному направлению «Информационно-телекоммуникационные системы». — 2008.
4. Min Song, Won Chul Kim, Dahee Lee, Go Eun Heo, Keun Young Kang. PKDE4J: Entity and relation extraction for public knowledge discovery // Journal of Biomedical Informatics. — 2015. — Vol. 57. — P. 320–332.
5. Шелманов А.О., Исаков В.А., Станкевич М.А., Смирнов И.В. Открытое извлечение информации из текстов // Искусственный интеллект и принятие решений. — 2018. — № 2. — с.47–61.
6. Найханова Л.В. Основные типы семантических отношений между терминами предметной области // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Технические науки. — 2008. — № 1. — с.62–71.
7. Vitureanu P. Introductory Chapter: Enhanced Expert System — A Long-Life Solution // Enhanced Expert Systems. — April 2019. — № 1.
8. Stephen Roller, Douwe Kiela, Maximilian Nickel. Hearst Patterns Revisited: Automatic Hypernym Detection from Large Text Corpora // Proceedings of the 56th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics, Melbourne, Australia. — 2018. — Vol.2. — P. 358–363.
9. Ellen Riloff, William Phillips. An Introduction to the Sundance and AutoSlog Systems. — School of Computing University of Utah. — Salt Lake City, USA. — 2004.
10. Большакова Е.И., Воронцов К.В., Ефремова Н.Э., Клышинский Э.С., Лукашевич Н.В., Сапин А.С. Автоматическая обработка текстов на естественном языке и анализ данных. Изд-во НИУ ВШЭ. — 2017. — 269 с.
11. Brin S. Extracting Patterns and Relations from the World Wide Web. // The World Wide Web and Databases. WebDB1998. Lecture Notes in Computer Science, — Vol 1590. — Springer, Berlin, Heidelberg.
12. Eugene A., Luis G. Snowball: Extracting Relations from Large Plain-Text Collections // Proceedings of the Fifth ACM Conference on Digital Libraries (DL). — 2000.
13. Banko M, Cafarella M.J., Soderland S., Broadhead M., Etzioni O. Open Information Extraction from the Web // Proceedings of Communications of the ACM conference. — December 2008. — Vol.51(12). — P. 68–74.
14. Fader A., Soderland S., Oren Etzioni. Identifying Relations for Open Information Extraction // Proceedings of the 2011 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing. — Edinburgh, Scotland, UK, — 2011. — P. 1535–1545.
15. Bach N., Badaskar S. A Review of Relation Extraction // Semantic Scholar. — 2007. URL: <http://www.cs.cmu.edu/~nbach/papers/A-survey-on-Relation-Extraction.pdf> (accessed on: 12.02.2021).
16. Xue L., Qing S., Pengzhou Z. Relation Extraction Based on Deep Learning // 2018 IEEE/ACIS17th International Conference on Computer and Information Science (ICIS), 6–8 June 2018.
17. Li Z., Yang J., Gou X., Qi X. Recurrent neural networks with segment attention and entity description for relation extraction from clinical texts // Artificial Intelligence in Medicine. — Vol. 97. — June 2019. — P. 9–18.
18. Jung H., Choi S., Lee S., Song S. Survey on Kernel-Based Relation Extraction // IntechOpen, 2012. URL: <https://www.intechopen.com/books/theory-and-applications-for-advanced-text-mining/survey-on-kernel-based-relation-extraction#fn1> (accessed on: 01.02.2021).
19. Bui Q.C. Relation extraction methods for biomedical literature: PhD thesis, Informatics Institute, Faculty of Science, Universiteit van Amsterdam. — 2012.
20. Mintz M., Bills S., Snow R., Jurafsky D. Distant supervision for relation extraction without labeled data // Proceedings of the Joint Conference of the 47th Annual Meeting of the ACL and the 4th International Joint Conference on Natural Language Processing of the AFNLP. — Suntec, Singapore. — August 2009. — P. 1003–1011.
21. Riedel S., Yao L., McCallum A. Modeling Relations and Their Mentions without Labeled Text // Joint European Conference on Machine Learning and Knowledge Discovery in Databases. — Berlin, Heidelberg. — 2010. — P. 148–163.
22. Surdeanu M., Tibshirani J., Nallapati R., Manning C.D. Multi-instance Multi-label Learning for Relation Extraction // Proceedings of the 2012 Joint Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing and Computational Natural Language Learning. — Jeju Island, Korea. — July 2012, — P. 455–465.

23. Jiang X., Wang Q., Li P., Wang B. Relation Extraction with Multi-instance Multi-label Convolutional Neural Networks // Proceedings of COLING 2016, the 26th International Conference on Computational Linguistics: Technical Papers. — Osaka, Japan. — December 2016, — P. 1471–1480.
24. Hasegawa T., Sekine S., Grishman R. Discovering relations among named entities from large corpora // Proceedings of the 42nd Annual Meeting on Association for Computational Linguistics, Association for Computational Linguistics. — P. 415–422.
25. Chen J., Ji D., Tan C.L., Niu Z. Unsupervised feature selection for relation extraction // Proceedings of IJCNLP. — 2005, — P. 262–267.
26. Lin D., Pantel P. Discovery of Inference Rules from Text // Natural Language Engineering. — Vol.7(04). — 2001, — P. 323–328.

© Кобышев Кирилл Сергеевич (kobyshev2.ks@edu.spbstu.ru), Молодяков Сергей Александрович (molodyakov_sa@spbstu.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



ТЕСТИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ АТАК НА КРИПТОПРОТОКОЛ KERBEROS С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНОГО СТЕНДА СИСТЕМЫ АУТЕНТИФИКАЦИИ

Козлов Александр Владимирович

*К.т.н., доцент, Российский технологический
университет МИРЭА, г. Москва
kozlov.card@gmail.com*

TESTING AND ANALYSIS OF ATTACKS ON THE KERBEROS CRYPTOPROTOCOL USING THE AUTHENTICATION SYSTEM SOFTWARE STAND

A. Kozlov

Summary. The article discusses the cryptographic protocol Kerberos, which allows for mutual authentication of the service and the user, while not using the user's encryption key explicitly to access the services. This algorithm is the result of a long evolution of one of the variations of the Needham-Schroeder protocol.

The article presents the structure of a test bench for modeling the main attacks on the Kerberos cryptographic protocol and analyzing its vulnerabilities. The article describes the results of modeling the main attacks on the Kerberos cryptographic protocol and analyzes the main vulnerabilities of this protocol. This article is useful for conducting cryptanalysis of the Kerberos protocol and further development of this protocol, for example, for implementing multi-factor authentication in multifunctional information systems.

Keywords: authentication, protocol, Kerberos, kerberization, vulnerabilities.

Аннотация. В статье рассмотрен криптографический протокол Kerberos, позволяющий проводить взаимную аутентификацию сервиса и пользователя, при этом, не используя ключ шифрования пользователя в явном виде для доступа к сервисам. Данный алгоритм является результатом длительной эволюции одной из вариаций протокола Нидхема-Шрёдера.

В статье приводится структура тестового стенда для проведения моделирования основных атак на криптографический протокол Kerberos и анализа его уязвимостей. В статье описаны результаты моделирования основных атак на криптографический протокол Kerberos и проведен анализ основных уязвимостей данного протокола. Данная статья полезна для проведения криптоанализа протокола Kerberos и дальнейшего развития указанного протокола, например для реализации многофакторной аутентификации в многофункциональных информационных системах.

Ключевые слова: аутентификация, протокол, Kerberos, керберизация, уязвимости.

В настоящее время задача аутентификации становится наиболее актуальной в связи с развитием информационного общества и информационных технологий в целом.

Алгоритмы аутентификации, авторизации и идентификации на данный момент являются неотъемлемой частью систем управления доступом, систем информационной безопасности.

На данный момент существует множество методов и алгоритмов аутентификации, у всех есть свои преимущества и недостатки. В данной статье наиболее детально рассмотрен протокол Kerberos, позволяющий проводить взаимную аутентификацию сервиса и пользователя, при этом, не используя ключ пользователя в явном виде для доступа к сервисам.

Целью данной статьи является тестирование атак на протокол Kerberos на базе программного стенда системы аутентификации.

Протокол аутентификации Kerberos

Kerberos — протокол аутентификации, предназначенный для двустороннего подтверждения подлинности пользователей, сервисов и других сущностей в сети.

Основным узлом инфраструктуры Kerberos является KDC — Key Distribution Center или Центр Распределения Ключей [1, 2, 3]. Для отказоустойчивости и балансировки нагрузки на информационные системы, часто разворачивают несколько KDC. Стоит отметить, что для более высокой отказоустойчивости KDC разворачиваются на отдельных физических машинах. Системных ресур-

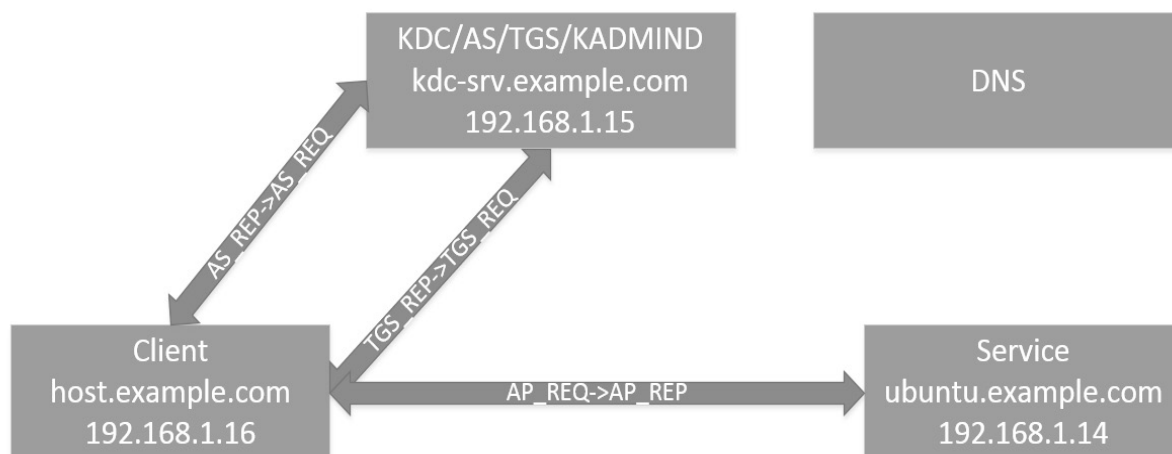


Рис. 1. Схема стенда

сов KDC потребляет немного. KDC можно представить в виде трех логических компонентов:

- ◆ База данных всех principals и ключей шифрования, ассоциированных с ними
- ◆ AS (Authentication Server) — сервер аутентификации, создающий TGT (Ticket Granting Ticket) и выдающий его в пользование клиентам, входящим в текущий realm.
- ◆ TGS (Ticket Granting Server) — сервер, управляющий и выдающий тикеты клиентам, сделавшим запрос на аутентификацию в некотором сервисе.

Протокол Kerberos 4 основан на протоколе Нидхема-Шредера с двумя основными изменениями.

Первое изменение уменьшило количество сетевых сообщений, передаваемых между клиентом и сервером аутентификации. Оригинальный протокол не имел никакой зависимости от времени, но зато имел два лишних обмена сообщениями. В Kerberos 4 у всех участников обмена должно было быть синхронизировано время и используется локальное время клиента.

Второе, более значительное изменение — создание концепции TGT (Ticket Granting Ticket), позволяющее пользователям аутентифицироваться на всех сервисах, введя свой секретный ключ только один раз.

Таким образом, сервер аутентификации был разделен на Ticket Granting Server (TGS) и сам Authentication Server (AS). Также в Kerberos 4 введен регулируемый срок жизни тикетов.

Kerberos 5 — новая версия протокола [1, 2, 5]. Если рассматривать исключительно функциональность новой

версии протокола, то Kerberos 5 это Kerberos 4 с некоторым количеством расширений. Однако, с точки зрения внутреннего устройства, Kerberos 5 — совершенно новый протокол и изнутри абсолютно непохожий на Kerberos 4.

Новые возможности Kerberos 5 [1]:

- ◆ возможность использования более стойких криптографических алгоритмов (в Kerberos 4 внедрить новые алгоритмы было невозможно по ряду технических причин)
- ◆ Credential forwarding — возможность передачи тикетов для их использования на удаленный сервер после успешной аутентификации на нем
- ◆ Обратная совместимость с Kerberos 4
- ◆ Формальное описание протокола с использованием ASN.1
- ◆ Увеличение скорости работы протокола за счет отказа от двойного шифрования при обмене сообщениями. Вместо двойного шифрования теперь две части сообщения, зашифрованные разными ключами, конкатенируются.
- ◆ Согласование наиболее стойкого типа шифрования
- ◆ Большой контроль над тикетами за счёт добавления флагов — forwardable, proxiable, renewable, postdated.
- ◆ Pre-Authentication — механизм, производящий предварительную аутентификацию перед тем, как KDC сгенерирует и отправит тикет для конкретного пользователя. Наиболее часто используемый метод — PA-ENC-TIMESTAMP. Также на данный момент для усиления преаутентификации существует механизм PKINIT, использующий сертификаты X.509 для обоюдной аутентификации сервиса и клиента.

- ◆ String-to-Key Transformation теперь поддерживает большое количество криптографических алгоритмов, а не только DES. Также шифр усилен с помощью соли.

Программный стенд для тестирования

Инфраструктура тестового стенда включает в себя следующие элементы:

- ◆ KDC — основной функционал, выдача, хранение, обработка билетов.
- ◆ Сервисы и клиенты, поддерживающие функционал Kerberos.
- ◆ Kadmin — сервис администрирования базы данных принципалов
- ◆ База данных принципалов
- ◆ Вспомогательное ПО для администрирования и работы с Kerberos.
- ◆ Все hosts должны быть доступны по FQDN. Следовательно, должна работать служба DNS.
- ◆ Время должно быть синхронизировано на всех участниках процесса. Следовательно, требуется использовать сервисы времени, например NTP.

На Рисунке 1 представлена схема тестового стенда с развернутой в ходе работы инфраструктурой Kerberos.

- ◆ Key Distribution Center (Authentication Server, Ticket Granting Server), kadmin, principal database развернуты на хосте kdc-srv.example.com с IP адресом 192.168.1.15. На нем же работает DNS.
- ◆ Клиентская машина — host.example.com с IP адресом 192.168.1.16.
- ◆ Сервис — на хосте ubuntu.example.com с IP адресом 192.168.1.14.

MIT Kerberos API — интерфейс программирования приложения, который поставляется либо в виде бинарных библиотек и заголовочных файлов вместе с пакетом krb5-kdc и сопутствующими зависимостями, либо в виде исходников проекта MIT Kerberos, которые требуется собирать вручную [9, 10].

Для выполнения поставленных задач требуется развернуть на нескольких виртуальных машинах Ubuntu Server 18.04 инфраструктуру Kerberos.

Для этого необходимо произвести следующие шаги:

1. Клонировать исходный код проекта MIT Kerberos на хостовые машины.
2. Установить нужные зависимости для сборки.
3. Выполнить автоконфигурацию проекта под данную систему (autoreconf —verbose), после чего будет сгенерирован файл configure.

4. Выполнить конфигурацию проекта (./configure), тем самым создав Makefile'ы для всех исходных кодов проекта.
5. Собрать проект.
6. Создать новую базу данных принципалов, задав ей пароль.
7. Настроить Access List для Kadmin, позволяя всем принципалам с экземпляром admin редактировать базу.
8. Настроить realm по умолчанию, флаги, а также адреса KDC и Kadmin:
9. На KDC настроить Key Distribution Center. Для конкретного realm можно сделать отдельные настройки.

Для того, чтобы программы могли использовать KDC для аутентификации, их нужно керберизировать, то есть, добавить в них поддержку Kerberos. Сделать это можно несколькими способами, в том числе через Kerberos API. Это самый низкоуровневый в плане абстракции от алгоритма аутентификации метод.

Тестирование атак и уязвимостей протокола Kerberos

Даже с учетом популярности протокола Kerberos для сервисов аутентификации, исследователями регулярно находятся уязвимости в его реализациях.

Самой известной атакой является атака Golden Ticket [7,8]. Данная атака является следствием утечки ключа krbtgt или его хеша. Имея ключ можно сконструировать валидный ticket granting ticket даже под несуществующего пользователя.

Пример атаки Golden Ticket на инфраструктуру Active Directory приведен ниже. Сначала с помощью модуля lsadump mimikatz производится дамп базы Security Account Manager, в которой кроме всего прочего лежат NTLM хеши паролей к данным учетным записям. Результат дампа виден на Рисунке 2 в разделе credentials.

Далее с помощью mimikatz модуля Kerberos можно сгенерировать Golden Ticket, подставляя туда хеш пароля, SID, id желаемого пользователя.

Таким образом, получен Ticket Granting Ticket от пользователя krbtgt и скомпрометирована вся инфраструктура, работающая через Kerberos.

Также в противовес Golden Ticket существует атака Silver Ticket [4, 5, 9]. При утечке ключа какого-либо сервиса или его хеша, можно сконструировать ticket granting service. Она является более незаметной, чем Golden Ticket, как минимум потому, что сконструировав тикет,

```

mimikatz 2.2.0 x64 (oe.oe)
mimikatz # lsadump::dcsync /domain:testdomain.local /user:krbtgt
ERROR mimikatz_doLocal ; "" command of "standard" module not found !

Module :          standard
Full name :       Standard module
Description :     Basic commands (does not require module name)

    exit - Quit mimikatz
    cls  - Clear screen (doesn't work with redirections, like PsExec)
    answer - Answer to the Ultimate Question of Life, the Universe, and Everything
    coffee - Please, make me a coffee!
    sleep - Sleep an amount of milliseconds
    log   - Log mimikatz input/output to file
    base64 - Switch file input/output base64
    version - Display some version informations
    cd    - Change or display current directory
    localtime - Displays system local date and time (OJ command)
    hostname - Displays system local hostname

mimikatz # lsadump::dcsync /domain:testdomain.local /user:krbtgt
[DC] 'testdomain.local' will be the domain
[DC] 'WIN_SERVER_2019.testdomain.local' will be the DC server
[DC] 'krbtgt' will be the user account

Object RDN          : krbtgt
** SAM ACCOUNT **
SAM Username        : krbtgt
Account Type        : 30000000 ( USER_OBJECT )
User Account Control : 00000202 ( ACCOUNTDISABLE NORMAL_ACCOUNT )
Account expiration  :
Password last change : 12/9/2020 3:45:51 AM
Object Security ID  : S-1-5-21-3703415306-4182393014-1393870337-502
Object Relative ID  : 502

Credentials:
Hash NTLM: 5255e2b3e6f068ecd03db1f52edf20be
ntlm- 0: 5255e2b3e6f068ecd03db1f52edf20be
lm - 0: 9862299ae7c7f7818da20bc07f08346b7

Supplemental Credentials:
* Primary:NTLM-Strong-NTOWF *
  Random Value : cc416083db4a5b56cf2c6356b805285f

* Primary:Kerberos-Newer-Keys *
  Default Salt : TESTDOMAIN.LOCALkrbtgt
  Default Iterations : 4096
  Credentials
    aes256_hmac      (4096) : 79cad912949e35fb788a09b92615b4d738473a0b6c510139a57584ee76b0f511
    aes128_hmac      (4096) : b6ce16c9d2212b6e3e57903a570a7115
    des_cbc_md5      (4096) : 921a9837674a6e02

* Primary:Kerberos *
  Default Salt : TESTDOMAIN.LOCALkrbtgt
  Credentials
    des_cbc_md5      : 921a9837674a6e02

* Packages *
  NTLM-Strong-NTOWF

```

Рис. 2. Результат дампа хешей mimikatz

атакующему не понадобится общаться с KDC в принципе, и можно будет сразу обратиться к сервису. Обход Privileged Attribute Certificate при наличии хеша пароля аналогичен. Используется для эскалации привилегий, и для закрепления в системе. Защита — мониторинг подозрительной активности, например, если произошел логин на сервис, но при этом TGS-REQ никогда для данного пользователя не запрашивался.

Стоит отметить, что если существует доступ к какому-либо аккаунту, то можно сдампить его текущий тикет для дальнейшего переиспользования, пока он не будет просрочен.

Kerberos — это stateless протокол, то есть ответ KDC не зависит от предыдущих запросов от конкретного хоста. KDC также не проверяет никаких прав доступа данного пользователя к сервису, так как архитектурно KDC занимается только аутентификацией. Таким образом, можно запрашивать у KDC любые TGS для данного сервиса, если есть доступ к его TGT или хешу пароля. Такая атака называется Kerberoasting [4, 6]. Стоит отметить, что полезны только те сервисы, у которых тикеты шифруются с помощью хеша пароля NTLM. Такие настройки обычно у меньшинства сервисов, в большинстве случаев пароль к сервису генерируется автоматически. Он длинный и брутфорсу не подлежит. Но случается, что на сер-

висы ставятся простые пароли вручную. Имея доступ к аккаунту обычного пользователя, можно получить TGS к какому-либо сервису, после чего сдампить его в файл, после чего можно начинать брутфорс хеша. Обычно это делается по словарю.

Атака Over Pass the Hash [4] производится при наличии у атакующего NTLM хеша пароля пользователя. Дело в том, что запрос AS_REQ не использует пароль в чистом виде, он использует этот хеш. То есть, имея хеш, можно стандартными утилитами получить TGT для данного пользователя

Также существует три рабочих методики входа/исследования.

Первая методика это usernames enumeration. С помощью скрипта злоумышленник запрашивает TGT для большого списка принцепалов из словаря. Интерпретируя ответы KDC, можно понять, существует ли данный принцепал в системе, или нет. Например, 10000 принцепалов можно обработать за 5 секунд.

Вторая методика называется password spray (горизонтальная атака) — пусть имеется большое количество валидных пользователей (к примеру, две тысячи). С помощью скрипта выполняется пробный логин на каждого из них с каким-то простым паролем, и какая-то из этих попыток, вполне вероятно, может быть эффективной.

Третья методика — если есть уверенность, что нет локалов при неверном вводе пароля, то можно пробовать брутфорсить одного конкретного пользователя по словарю.

Учитывая вышесказанное, механизм пре-аутентификации Kerberos является намного более быстрым и потенциально незаметным способом брутфорсинга аккаунтов.

Таким образом, в статье приведена методология и результаты тестирования основных атак на инфраструктуру аутентификации, использующие Kerberos, такие как: Golden ticket, Silver ticket, Kerberoasting, password spray, а также векторы сбора данных (например, usernames enumeration).

ЛИТЕРАТУРА

1. RFC4120 — The Kerberos Network Authentication Service (V5) // IETF | Internet Engineering Task Force URL: <https://tools.ietf.org/html/rfc4120> (дата обращения: 16.04.2020).
2. MIT Kerberos Documentation // MIT Kerberos Consortium URL: <https://web.mit.edu/kerberos/krb5-devel/doc/> (дата обращения: 10.10.2020).
3. M. Chapple, B. Ballard, E. Banks Access Control, Authentication, and Public Key Infrastructure (Jones & Bartlett Learning Information Systems Security).— 2nd Edition изд. Jones & Bartlett Learning, 2013.
4. Basic Concepts for the Kerberos Protocol // MSDN URL: [https://docs.microsoft.com/en-us/previous-versions/windows/it-pro/windows-2000-server/cc961976\(v=technet.10\)?redirectedfrom=MSDN](https://docs.microsoft.com/en-us/previous-versions/windows/it-pro/windows-2000-server/cc961976(v=technet.10)?redirectedfrom=MSDN) (дата обращения: 26.11.2019).
5. Итоги внутренних пентестов — 2020 // Positive Technologies URL: <https://www.ptsecurity.com/ru-ru/research/analytics/internal-pentests-2020/> (дата обращения: 07.11.2020).
6. FreeRadius Documentation // FreeRadius URL: <https://freeradius.org/documentation/> (дата обращения: 10.11.2019).
7. EIGRP Message Authentication Configuration Example // Cisco URL: <https://www.cisco.com/c/en/us/support/docs/ip/enhanced-interior-gateway-routing-protocol-eigrp/82110-eigrp-authentication.html> (дата обращения: 10.10.2019).
8. Fun with LDAP and Kerberos: Attacking AD from non-Windows machines // Youtube: TroopersCON19 URL: <https://youtu.be/2Xfd962QfPs> (дата обращения: 09.11.2020).
9. J. Garman Kerberos: The Definitive Guide. — First Edition O'Reilly & Associates, Inc., 2003.
10. Kerberos API // OpenNet URL: https://www.opennet.ru/man.shtml?topic=gss_init_sec_context&category=3&russian=4 (дата обращения: 15.11.2020).

© Козлов Александр Владимирович (kozlov.card@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

АЛГОРИТМ УДЕРЖАНИЯ КУРСА БПЛА ПУТЁМ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ УПРАВЛЯЮЩИХ СИГНАЛОВ

Нерсисян Нерсес Грачевич

*Национальный Политехнический Университет
Армении
nerses98@mail.ru*

ALGORITHM FOR HOLDING THE UAV COURSE BY REDISTRIBUTING CONTROL SIGNALS

N. Nersisyan

Summary. For multicopters that are UAVs with three or more rotors, the output control signal is a PWM (Pulse Width Modulation) signal, which determines the value of the angular velocity of a given motor. The purpose of the article is show that redistributing the output PWM signals with a certain function depending on the value of the yaw angle, the UAV will maintain its original direction, thus ignoring the rotation around its own axis.

As a result of the given equations, the angular movements of the UAV can be observed with respect to a stationary coordinate system. The task is to bring a new algorithm for keeping the course of an unmanned aerial vehicle (UAV) when the yaw angle changes.

The given functions are periodic; they transfer the PWM value of the given motor; therefore, the value of the angular velocity to the next motor. The transferred value of depends on the size of the yaw angle.

The algorithm simplifies the control of UAVs, as the yaw angle is ignored, and it is sufficient to set only the desired pitch and roll angles or angular velocities. As a result, the algorithm can be integrated into the UAV control system as a separate block, with the control PWM signals at the input, and the new PWM values at the output, which are given to the motor speed controllers.

Keywords: unmanned aerial vehicle, quadcopter, algorithm, redistribution, direction, yaw, pwm.

Аннотация. Для мультикоптеров которые являются БПЛА с тремя и более несущими винтами, выходным управляющим сигналом является сигнал ШИМ (широтно-импульсная модуляция), который задаёт величину угловой скорости конкретного мотора. Цель статьи является показать, что в зависимости от значения угла рыскания путем перераспределения выходных ШИМ сигналов определённой функцией, мультикоптер будет сохранить свой исходный курс, таковым пренебрегая поворот вокруг своей оси. С помощью приведенных уравнений можно рассмотреть движения летательного аппарата относительно неподвижной системой координат. Задачей является приведение нового алгоритма для удержания курса беспилотного летательного аппарата (БПЛА), при изменении угла рыскания.

Приведенные функции являются периодическими и передают значение ШИМ, следовательно, и значение угловой скорости конкретного мотора к последующему ему мотору, а величина переданного значения зависит от величины угла рыскания.

Алгоритм облегчает управления БПЛА, так как для управления в любом направлении пренебрегается угол рыскания и достаточно задать только желаемые углы или угловые скорости тангажа и крена. В результате приведенный алгоритм можно интегрировать в систему управления БПЛА, как отдельный блок, которому на вход подаются управляющие ШИМ сигналы, а в выходе новые значения ШИМ сигналов подаются на вход регуляторов скорости моторов.

Ключевые слова: беспилотный летательный аппарат, квадрокоптер, алгоритм, перераспределение, курс, рыскание, шим.

Введение

Беспилотные летательные аппараты или БПЛА нашли широкое применение в разных сферах человеческой деятельности такие как мониторинг из воздушного пространства, картография местности, трекинг объектов, тушение пожаров, управление городским движением. Особенно БПЛА широкое применение нашли в военном деле и используются в таких операциях как охрана среды, обнаружение постов и координат техники, вторжение во враждебные охраняемые объекты,

нанесение ударов на важную технику: так называемые камикадзе дроны, последним оснащают взрывателями.

Из перечисленных разных видов бпла широко используются мультикоптеры, которые бывают оснащены тремя или более моторами. На рис. 1 показан пример шести винтового мультикоптера гексакоптера.

У мультикоптеров каждый пропеллер обладает своим двигателем. Например, у четырехвинтового коптера квадрокоптера, существуют соответственно четыре дви-



Рис. 1 Мультикоптер с шестью моторами



Рис. 2 Схема системы управления квадрокоптера

гателя с собственными аккумуляторами. Пара винтов осуществляет вращение против часовой стрелки, а другая пара вращение по часовой стрелки, следовательно, необходимость в хвостовом винте отсутствует.

Так как мультикоптеры можно эксплуатировать в таких местах и условиях, где человеку может грозить опасность, для успешного выполнения подобных операций и по мере распространения использования мультикоптеров, перед ними ставятся более трудные задачи, на пример в вышеперечисленных ситуациях возникают дополнительные сложности, связанные с обеспечением довольно устойчивого полёта, с системой управления, с точностью и правильной эксплуатацией летательного аппарата.

Схема управления квадрокоптером. На рисунке 2 показана общая схема управления на примере квадрокоптера, который оснащен четырьмя бесщёточными моторами [1].

Как видно из рис. 2 основой управления является задающие сигналы управления в этом случае желаемая скорость крена $\dot{\phi}$, желаемая скорость тангажа $\dot{\theta}$, рыскания $\dot{\psi}$ и сила тяги F . Эти управляющие сигналы или желаемые значения задаются с помощью пульта дистанционного управления или автопилота в зависимости от режима полёта. На квадрокоптере установлен вычислительное устройство автопилот, к которому подключены датчики, такие как инерциальный модуль (IMU) включающий в себе гироскоп, акселерометр, магнитометр и барометр для считывания высоты с помощью изменения давления. Инерциальные датчики измеряют углы отклонения или углы Эйлера или их скорости по трем осям, давая данные автопилоту про угловое расположение или угловую скорость квадрокоптера в пространстве.

Как показано на рис. 2, разница между желаемыми и измеренными значениями (e_r, e_p, e_y) подаётся на вход

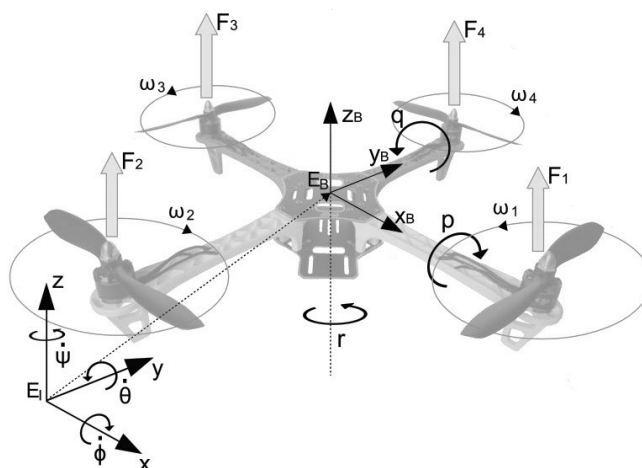


Рис. 3. Схематическое представление квадрокоптера

$$R = \begin{bmatrix} \cos \psi \cos \theta - \sin \phi \sin \psi \sin \theta & -\cos \phi \sin \psi & \cos \psi \sin \theta + \cos \theta \sin \phi \sin \psi \\ \cos \theta \sin \psi + \cos \psi \sin \phi \sin \theta & \cos \phi \cos \psi & \sin \psi \sin \theta - \cos \psi \cos \theta \sin \phi \\ -\cos \phi \sin \theta & \sin \phi & \cos \phi \cos \theta \end{bmatrix} \quad (1)$$

$$F_i = c_M \Omega_i^2 \quad (2)$$

$$\phi_1 = f(\psi, \phi) \quad (3)$$

$$\theta_1 = f(\psi, \theta) \quad (4)$$

$$\begin{cases} \Omega'_1 = f_1(\psi, \Omega_1) \\ \Omega'_2 = f_1(\psi, \Omega_2) \\ \Omega'_3 = f_1(\psi, \Omega_3) \\ \Omega'_4 = f_1(\psi, \Omega_4) \end{cases} \quad (5)$$

регулятору который обозначен K' . Регулятор — это математическое устройство, алгоритм, задача которого минимизировать e_r, e_p, e_y , таким образом обеспечив чтобы угловые скорости и тяги всегда стремились к желанным значениям. На выходе регулятора получаются управляющие ШИМ сигналы, которые уже подаются на электронные регуляторы скорости оборотов моторов (ESC). Управляющие ШИМ сигналы являются конечными значениями в системе управления. ШИМ сигнал можно прямо-пропорционально сопоставить с угловой скоростью конкретного мотора.

На рис. 3 E_I обозначена инерциальная или неподвижная система координат с осями x_I, y_I, z_I , а O_B система координат, связанная с корпусом квадрокоптера с осями x_B, y_B, z_B . Ориентация корпуса квадрокоптера относительно инерциальной системы координат описывается ортогональной матрицей поворота R [2] (формула 1).

Назначим значения угловых скоростей моторов соответственно $\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3, \Omega_4$ (рис. 3). Известно, что пропел-

лер каждого мотора создаёт тягу F_i , который пропорционален квадрату угловой скорости i -го мотора Ω_i ,

где $c_M = const$.

Описание задачи и приведение алгоритма

На рис. 3 видно, что при вращении летательного аппарата вокруг оси z_b вместе с ним вращаются и связанные с ним оси x_B и y_B . То есть относительно неподвижной системы координат x_I, y_I, z_I , оси x_B и y_B вращаются ровно на угол ψ [3]. Из-за этого при управлении летательным аппаратом в определённом направлении, если до поворота оператор задавал желаемые значения углов крена и тангажа ϕ и θ , то после поворота на некоторый угол ψ , если необходимо лететь в том же направлении относительно неподвижной системы координат O_I , то необходимо задавать новые значения углов ϕ_I и θ_I которые связаны с ϕ и θ некоторой функцией от ψ .

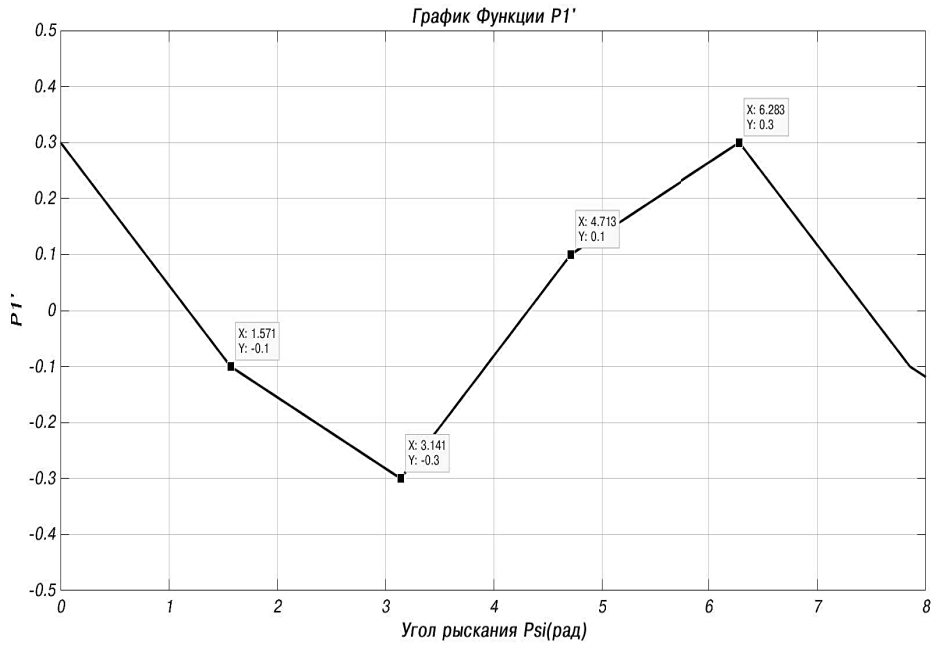


Рис. 4. Графическое представление функции (8)-го уравнения

$$P'_1 = \frac{2}{\pi} * (\arcsin(\cos(\psi)) * P1 + \arcsin(\sin(\psi)) * P2) \tag{6}$$

$$P'_2 = \frac{2}{\pi} * (\arcsin(\cos(\psi)) * P2 + \arcsin(\sin(\psi)) * P3) \tag{7}$$

$$P'_3 = \frac{2}{\pi} * (\arcsin(\cos(\psi)) * P3 + \arcsin(\sin(\psi)) * P4) \tag{8}$$

$$P'_4 = \frac{2}{\pi} * (\arcsin(\cos(\psi)) * P4 + \arcsin(\sin(\psi)) * P1) \tag{9}$$

$$\begin{bmatrix} P'_1 \\ P'_2 \\ P'_3 \\ P'_4 \end{bmatrix} = \frac{2}{\pi} * \begin{bmatrix} P_1 & P_2 \\ P_2 & P_3 \\ P_3 & P_4 \\ P_4 & P_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \arcsin(\cos(\psi)) \\ \arcsin(\sin(\psi)) \end{bmatrix} \tag{10}$$

$$\begin{bmatrix} PWM'_1 \\ PWM'_2 \\ PWM'_3 \\ PWM'_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P'_1 \\ P'_2 \\ P'_3 \\ P'_4 \end{bmatrix} + PWM0 \tag{11}$$

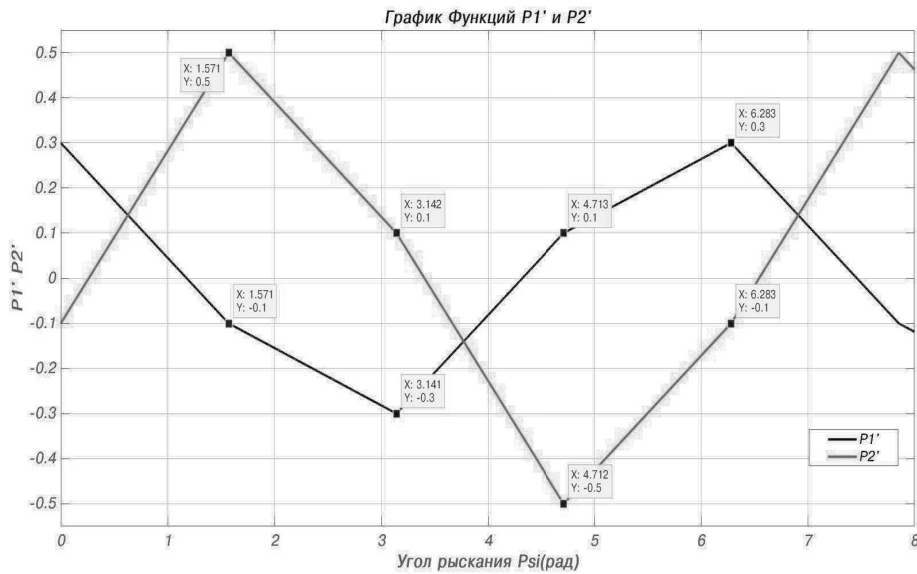


Рис. 5 Графическое представление функций (8)-го и (9)-го уравнения

В случаях дальних полётов или автоматических миссиях это вызывает дополнительные сложности управления, таковым обязуя оператора следить за углом рыскания.

В уравнениях (3) и (4) углы θ, φ , связаны с тягами уравнением (2), а те пропорционально связаны с угловыми скоростями $\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3, \Omega_4$ как показано в (2). Получается, что после поворота на угол ψ и задания новых значений θ_1 и φ_1 , угловые скорости моторов тоже примут новые значения $\Omega'_1, \Omega'_2, \Omega'_3, \Omega'_4$. Получится система уравнений (5)

В (5) также один из двух аргументов угол рыскания ψ .

Известно, что угловые скорости $\Omega, \Omega_2, \Omega_3, \Omega_4$ прямо пропорционально связаны с значениями скважности (Duty Cycle) управляющих ШИМ сигналов [4]. Получается уравнение (5) можно переписать для ШИМ сигналов. Назначим $PWM0$ значение ШИМ сигнала, которое одинаковое для четырёх моторов. $PWM0$ это значение необходимое для парения в воздухе. Для упрощения допустим $PWM0 = const$. Результирующий ШИМ сигнал должен иметь вид $PWM_i = P_i + PWM0$ где $i = 1,2,3,4$ для квадрокоптера. P_i принимает значения в диапазоне от $-k \leq P_i \leq k$.

Так как $PWM0 = const$, то для достижения перераспределения ШИМ сигналов можно перераспределять только значения P_i а потом прибавить $PWM0$ После перераспределения значений P_i , полученные новые значения назначим P'_i $i = 1,2,3,4$. В конце итоговый

ШИМ сигнал должен иметь вид $PWM'_i = P'_i + PWM0$. В итоге функция перераспределения имеет следующий вид.

В уравнениях (6)-(9) присутствуют функции $y = \arcsin(\cos(x))$ и $y_1 = \arcsin(\sin(x))$ которые по отдельности 2π периодичные функции.

Отдельно рассмотрим уравнение (6), при случае $\psi = 0^\circ, P'_1 = P1$. При $\psi = 90^\circ P'_1 = P2$, при $\psi = 180^\circ P'_1 = -P1$. Получается отдельно взятое (6) уравнение при повороте угла рыскания от 0 до 360 градусов изменяет значение P'_1 периодичным образом так, что в точках $0^\circ \rightarrow 90^\circ \rightarrow 180^\circ \rightarrow 270^\circ \rightarrow 360^\circ$ она принимает соответственно значения $P1 \rightarrow P2 \rightarrow -P1 \rightarrow -P2 \rightarrow P1$. После перераспределения значений добавляя к каждому значению константу $PWM0$, получатся новые значения управляющих ШИМ сигналов. На пример допустим $PWM0 = 1.5мс$ а $k = 0.5$, для $p1 = 0.3$ и $PWM0 = -0.1мс$ график функции в (6) уравнении

$$f(x) = \frac{2}{\pi} * (\arcsin(\cos(\psi)) * 0.3 + \arcsin(\sin(\psi)) * (-0.1))$$

имеет следующий вид.

Как видно из рис. 4, значение P'_1 по мере изменения аргумента, угла ψ , переходит из значения $P1$ в точке $\psi = 0$ рад к $P2$ в точке

$$\psi = \frac{\pi}{2} \text{ рад,}$$

а в точках $\psi = \pi$ рад и $\psi = \frac{2\pi}{3}$ рад

уже переходит к $-P1$ и $-P2$ соответственно.

Допустим $P3 = 0.5$ мс. Графические представления функций P'_1 и P'_2 вместе будут иметь следующий вид (рис. 5).

Из рис. 5 видно, что в точке

$$\psi = \frac{\pi}{2} P'_1$$

принимает значение $P2$ а P'_2 принимает значение $P3$.

Если рассмотреть всю систему уравнений (6) — (9), то на пример при угле рыскания $\psi = 90^\circ$ новые значения P_i будут следующими. $P'_1 = P2$, $P'_2 = P3$, $P'_3 = P4$, $P'_4 = P1$.

Получается система уравнений (6)-(9) перераспределяет компонент ШИМ сигнала P_i в зависимости от значения угла рыскания ψ , таким образом что относительно неподвижной системы координат E_j летательный аппарат будет лететь в том же направлении не смотря на поворот вокруг своей оси z_B .

Представим уравнения (6)-(9) в матричном виде, где $i = 1, 2, 3, 4$ (формула 10).

Где число строк равно количеству моторов соответственно и ШИМ сигналов.

Исходя из задачи что выходное значение в уравнениях (13) $\mu s'_i$ не может превосходить исходные значения P_i и P_{S_i+1} $i = 1, 2, 3, 4$, поэтому были рассмотрены функции $\arcsin(\cos(x))$ и $\arcsin(\sin(x))$.

В конце итоговый ШИМ сигнал будет следующим (формула 11).

Если в уравнении (13) в аргументе к углу рыскания ψ прибавить значение углового отклонения носа БПЛА от севера, то получится что БПЛА будет всегда лететь в направлении к северу или югу осью тангажа, и к западу или востоку осью крена.

Можно заключить что полученная система уравнений (11) переставляет или перераспределяет последующие выходные для системы управления ШИМ сигналы в зависимости от угла рыскания таким образом, что полученные новые значения сигналов заставляют БПЛА поддерживать прежний курс не смотря на поворот во круг своей оси z_B . Таковым получается, что мы пренебрегаем третью ось z_B для угловых изменений и можем рассмотреть движения летательного аппарата относительно неподвижной системой координат. Этот алгоритм применим также и для гексакоптеров и для октокоптеров, и для летательных аппаратов с произвольным калечеством моторов и облегчает управления БПЛА для учебных целей, а также в сложных миссиях, где невозможно следить за курсом БПЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kyaw Myat Thua, A.I. GavriloVA // Designing and modeling of quadcopter control system using L1 adaptive control, Procedia Computer Science Volume 103, 2017, Pages 528–535.
2. О.Н. Гаспарян, Г.Г. Егиазарян, А.Г. Дарбинян, Д.У. Егиазарян // Разработка системы управления квадрокоптером с развязывающим регулятором с учетом динамики электродвигателей — Вестник российско-армянского (славянского) университета: физико-математические и естественные науки- 2017, стр-59–80
3. Бессекерский В.А., Попов Е.П. Теория систем автоматического регулирования.-М.: Наука, 2003.
4. А.В. Давтян, Н.Г. Нерсисян, О.Н. Гаспарян // Система управления БЛА и выбор коэффициентов, пропорционального интегрально-дифференциального регулятора в программной среде SIMULINK 2019, стр. 17–18

© Нерсисян Нерсес Грачевич (nerses98@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНИМОСТИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ НЕДОСТОВЕРНОЙ ИНФОРМАЦИИ

INVESTIGATION OF THE ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES APPLICABILITY FOR RECOGNIZING WRONG INFORMATION

V. Pavlov
V. Simdiankin

Summary. The paper studies the applicability of artificial intelligence and machine learning technologies for the analysis of publications of various information resources for recognizing inaccurate information on the Internet. It is shown that an artificial neural network can both be actively used as a tool to prevent a possible disinformation from various media, and be a part of a hardware-software complex for autonomous monitoring of Internet publications without the direct participation of an operator.

Keywords: neural network, machine learning, Internet, fake news, disinformation.

Павлов Виталий Юрьевич

К.ф.-м.н., доцент, Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)
vitaly_pavlov@hotmail.ru

Симдянкин Владимир Дмитриевич

Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)
leesadik@gmail.com

Аннотация. В работе исследована применимость технологий искусственного Интеллекта и машинного обучения для анализа публикаций различных информационных ресурсов для распознавания недостоверной информации в сети интернет. Показано, что искусственная нейронная сеть может как активно применяться в качестве инструмента предотвращения возможного факта дезинформации со стороны различных средств массовой информации, так и входить в состав аппаратно-программного комплекса по автономному мониторингу интернет-изданий без непосредственного участия оператора.

Ключевые слова: нейросеть, машинное обучение, Интернет, ложные новости, дезинформация.

Искусственные нейронные сети находят всё более широкое применение для решения задач, ранее доступных только человеку. Оценка достоверности информации и распознавание дезинформации является одной из таких задач, поскольку искусственная нейронная сеть является математической моделью, построенной по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей — систем нервных клеток живого организма, в том числе, человеческого мозга. Создание в последние годы высокопроизводительных вычислительных комплексов в совокупности с усовершенствованием алгоритмов обучения позволили использовать нейросетевые модели в практических целях: в задачах прогнозирования, для распознавания образов, в задачах управления, автоматического перевода и др.

Искусственная нейронная сеть (ИНС) представляет собой систему соединённых и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Такие процессоры обычно довольно просты (особенно в сравнении с процессорами, используемыми в персональных компьютерах). Каждый процессор подобной сети имеет дело только с сигналами, которые

он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам. И, тем не менее, будучи соединёнными в достаточно большую сеть с управляемым взаимодействием, такие по отдельности простые процессоры вместе способны выполнять довольно сложные задачи.

Нейронные сети используются для решения сложных задач, которые требуют аналитических вычислений подобных тем, что делает человеческий мозг. Самыми распространёнными применениями на практике нейронных сетей является:

Классификация — распределение каких-либо данных по параметрам. Например, на вход дается набор людей и нужно решить, кому из них давать кредит, а кому нет. Эту работу может сделать нейронная сеть, анализируя такую информацию как: возраст, платежеспособность, кредитная история и т.д.

Предсказание — возможность предсказывать следующий шаг. Например, рост или падение акций, основываясь на ситуации на фондовом рынке.

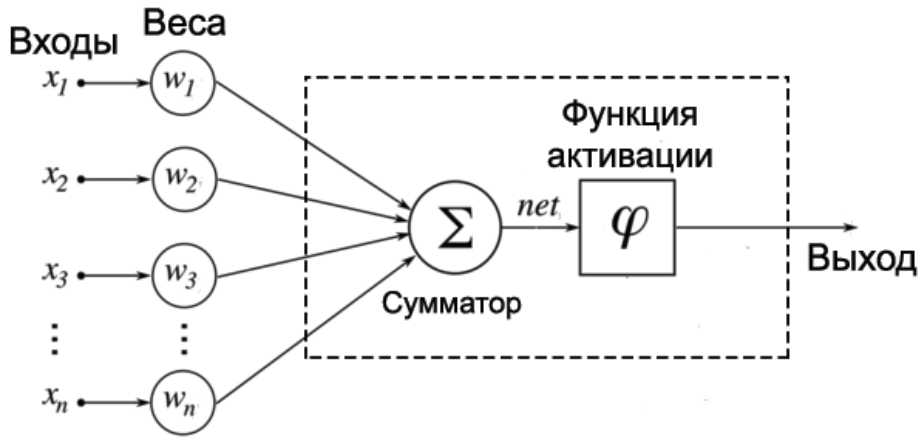


Рис. 1. Схематическая модель нейрона

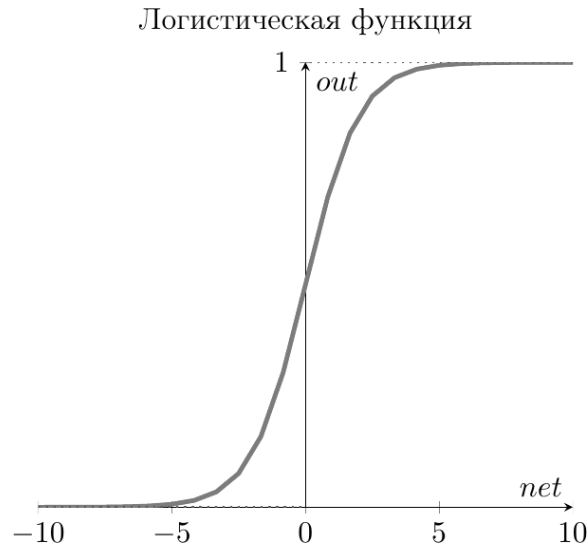


Рис. 2. График логистической (сигмоидальной функции)

Распознавание — самое широкое применение нейронных сетей, в настоящее время. Используется в Google, когда вы ищете фото или в камерах телефонов, когда оно определяет положение вашего лица и выделяет его и многое другое.

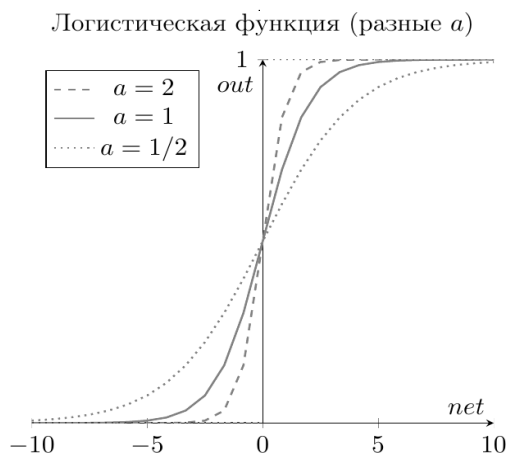
В данной работе нас непосредственно интересует функция классификации. Во время исследования по данной теме самым важным будет определение параметров, по которым в дальнейшем будет производиться сама классификация новостей. В качестве параметров можно брать авторитет издательства(переменная в промежутке от 0 до 1, которая в свою очередь показывает насколько можно доверять публикациям от тех или иных издательств, 0 — практически всегда издательство публикует недостоверную информацию, 1 — практически все публикации являются правдивыми), так же мож-

но использовать базу данных в которой будут собраны все авторы с низким рейтингом доверия.

Нейрон — это вычислительная единица, которая получает информацию, производит над ней простые вычисления и передает ее дальше.

Если мы будем просто подавать какую-либо взвешенную сумму на выход, то какого-либо осмысленного результата мы не получим. Нейрон должен как-то обработать ее и сформировать адекватный выходной сигнал. Именно для этих целей обычно используют функцию активации.

Она преобразует взвешенную сумму в какое-то число, которое и является выходом нейрона (выход нейрона обозначим переменной *out*)

Рис. 3. График логистической функции с различными параметрами a .

Для разных типов искусственных нейронов используют самые разные функции активации. В общем случае их обозначают символом $\phi(net)$. Указание взвешенного сигнала в скобках означает, что функция активации принимает взвешенную сумму как параметр.

Существует три наиболее часто используемые функции активации

- ◆ Функция единичного скачка
- ◆ Сигмоидальная функция
- ◆ Гиперболический тангенс

Конкретно в нашем случае наиболее подходящей является именно сигмоидальная функция. Давайте рассмотрим ее поподробнее.

График этой функции выглядит достаточно просто. А вот так она записывается аналитически:

$$out(net) = \frac{1}{1 + \exp(-a \cdot net)}$$

Параметр a это какое-то число, которое характеризует степень крутизны функции. Ниже представлены логистические функции с разным параметром a .

Вспомним наш искусственный нейрон, определяющий, является ли новость достоверной или нет. В случае с функцией единичного скачка все было очевидно. Новость либо недостоверная (1), либо достоверная (0).

Здесь же случай, более приближенный к реальности. Мы до конца полностью не уверены, достоверная наша новость или нет. Тогда использование логистической функции в качестве функции активации приведет к тому, что вы будете получать цифру между 0 и 1. Причем чем больше взвешенная сумма, тем ближе выход будет к 1

(но никогда не будет точно ей равен). И наоборот, чем меньше взвешенная сумма, тем ближе выход нейрона будет к 0.

Например, выход нашего нейрона равен 0.8. Это значит, что он считает, что новость практически точно недостоверная. Если бы его выход был бы равен 0.2, то это означает, что новость почти наверняка достоверная.

Какие же свойства имеет логистическая функция?

- ◆ она является «сжимающей» функцией, то есть вне зависимости от аргумента (взвешенной суммы), выходной сигнал всегда будет в пределах от 0 до 1
- ◆ она более гибкая, чем функция единичного скачка — ее результатом может быть не только 0 и 1, но и любое число между ними
- ◆ во всех точках она имеет производную, и эта производная может быть выражена через эту же функцию

Именно из-за этих свойств логистическая функция чаще всего используется в качестве функции активации в искусственных нейронах.

В качестве модели ИНС разумно использовать модель перцептрона.

Перцептрон (Perceptron) — простейший вид нейронных сетей. В основе лежит математическая модель восприятия информации мозгом, состоящая из сенсоров, ассоциативных и реагирующих элементов.

Под многослойным перцептроном понимают два разных вида: многослойный перцептрон по Розенблатту и многослойный перцептрон по Румельхарту. Многослойный перцептрон по Розенблатту содержит более 1 слоя А-элементов. Многослойный перцептрон по Ру-

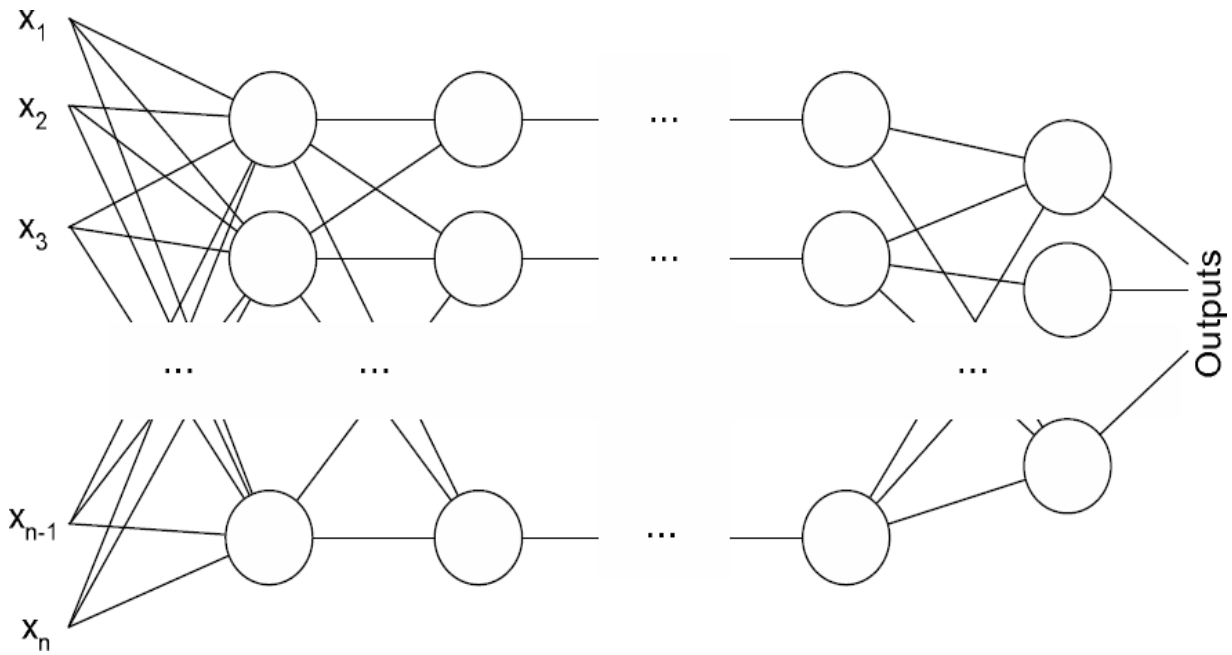


Рис. 4. Алгоритм работы многослойного персептрона.

мельхарту является частным случаем многослойного персептрона по Розенблатту, с двумя особенностями:

- ◆ S-A связи могут иметь произвольные веса и обучаться наравне с A-R связями.
- ◆ Обучение производится по специальному алгоритму, который называется обучением по методу обратного распространения ошибки.

Этот метод является краеугольным камнем обучения всех многослойных ИНС. Во многом благодаря ему возобновился интерес к нейронным сетям.

Самая популярная и достаточно устаревшая архитектура, в которой подряд идут несколько слоев нейронов — входной, один или несколько скрытых слоев, и выходной слой.

Практически всегда обучается методом обратного распространения ошибки — что означает, что мы должны предоставить для обучения сети набор пар «входной вектор — правильный выход». В таком случае входной вектор будет отправлен на вход сети, последовательно будут рассчитаны состояния всех промежуточных нейронов, и на выходе образуется выходной вектор, который мы будем сравнивать с правильным. Разница даст нам ошибку, которую в дальнейшем можно будет распространить в обратном порядке по связям сети, высчитать вклад в итоговую ошибку каждого нейрона, и скорректировать его веса, чтобы ее исправить. Если повторить данную процедуру n -ое количество раз, то у нас получится обучить сеть. Количество дополнительных слоев будет влиять на точность работы нашей сети.

Сеть такого типа обычно подходит для ряда следующих случаев и в свою очередь хорошо справляется с задачами, где:

1. Если ответ действительно зависит только от того, какие входные данные получает сеть, и никак не зависит от истории входных данных, которые сеть получала ранее (т.е. это не динамический процесс, или, по крайней мере, мы дали на вход исчерпывающую информацию об этом процессе в форме, пригодной для обработки сетью).
2. Ответ не зависит/слабо зависит от высоких степеней и/или произведений параметров — функции этого типа сеть строить почти не умеет.
3. В наличии имеется достаточное количество примеров (желательно иметь не менее сотни примеров на каждую связь сети), или у вас имеется достаточный опыт борьбы с эффектом специализации. Это в большинстве случаев связано с тем, что имея достаточно много коэффициентов, сеть может банально только запомнить достаточное количество конкретных примеров, и выдавать на них более точный результат — но прогнозы нашей сети не будут иметь совершенно ничего общего с реальностью в случае, если мы попытаемся дать на вход примеры, которые отсутствуют в обучающей выборки.

Данный класс нейронных сетей достаточно изучен со всех сторон и известны все аспекты его работы, хорошо отрабатывает на своих задачах, если на некоторой задаче не работает — то это причина для того чтобы сделать вывод, что данная задача которую пытаются решить

по средствам нейронной сети относящийся к данному классу по факту оказалась сложнее, чем казалось.

Но также, данный класс нейронных сетей имеет слабые стороны, а именно это неумение работать с динамическими процессами, и потребность в большой обучающей выборке для более точного результата. Таким образом выглядят технические требования по устройству ИНС.

Рассмотрим возможные признаки для выявления недостоверных новостей.

1. Гиперболизированные и кликбейтные заголовки.

“Трампа в шоке от нового закона. ВЫ ЧТО СДУРЕЛИ!!!?”

Новостные заголовки обычно передают суть информационного сообщения, а не создают загадок

“УМЕР СОЛИСТ ГРУППЫ СПЛИН. Вся страна в глубоком отчаянии.”

Когда умирает действительно «легендарный рок-музыкант, хиты которого знают все» достаточно написать его имя, чтобы привлечь внимание читателей

Заголовки новостей коротко описывают суть произошедшего. В противном случае лучше новость проигнорировать.

2. Подозрительные домены или искажённые названия сайтов популярных медиа, похожие на настоящие

Забейте в поисковик название интересующего вас СМИ — на первых позициях в выдаче будут оригиналы. Сравните их интернет-адресом подозрительного источника.

3. Большое количество ошибок или опечаток в тексте новости

Попробуйте найти на сайтах известных вам СМИ эту же историю, но в более развёрнутом виде. Если поиски не увенчаются успехом, то, скорее всего, перед вами автоматически сгенерированный контент.

4. Поддельные фото или коллажи

Фотоколлаж рассчитан на невнимательного читателя и призван иллюстрировать несостоявшееся событие

Попробуйте сохранить подозрительное фото и поискать его копии через фото поисковики (Google, TinEye

и т.п.). Если копий нет в авторитетных источниках, то скорее всего перед вами фотошоп.

5. Отсутствие отметок о времени публикации новости

Даты публикации скрывается для того, чтобы максимально продлить «жизнь» фейковой новости. Такое сообщение будет казаться актуальным сколь угодно долго, пока не будет явно противоречить действительности.

Забейте заголовок подозрительной новости и попробуйте поискать его, используя фильтры времени. Скажем, укажите прошлый год или прошлый месяц. Если вы найдёте аналогичную новость в архивах, то скорее всего это фейк.

6. Отсутствие указания автора и источника

Многие фейки генерируются автоматизировано, поэтому никаких упоминаний ни автора, ни источника не остаётся. Тем не менее в последнее время фейковые новости выходят за авторством никому не известных журналистов — скорее всего их имена также случайны, и за ними не стоят реальные люди.

Попытайтесь найти новость или её авторов в мейнстрим-медиа. Прежде всего — в информационных агентствах.

Если же источники указаны, то попробуйте изучить их. Источники типа «Wikipedia» или «LiveJournal» — это скорее попытки скрыть реальные источники информации или их отсутствие.

7. Расставление весов по каждому из критериев (в диапазоне от 0 до 1)

8. Построение вектора и передача его в функцию активации

9. Результат работы функции активации (переменная со значением из диапазона от 0 до 1) будет показывать, насколько новость является достоверной.

В результате анализа применимости ИНС для распознавания недостоверных и ложных новостей можно сделать следующие выводы.

1. Несмотря на отсутствие в настоящий момент однозначного определения понятия «фейк-ньюз», «фальшивые новости» набирают обороты и требуют дальнейшего изучения [1–3].
2. Медиаорганизации и технологические компании пытаются определить, как лучше всего ре-

агировать на фейковые новости. Возможно, помогут более явная проверка фактов, улучшение медиаграмотности населения, дополнительные инвестиции государства в образование, медиа, расследовательский журнализм и различные социальные институты, с целью обучить граждан правильно анализировать прессу, чтобы противостоять дезинформации [4–5].

- Исследователи соглашаются с необходимостью разработки автоматизированных вычислительных систем для идентификации поддельной информации в социальных сетях [6–7]. Наше исследование демонстрирует одно из возможных решений проблемы за счет методов определения

этого типа новостей в социальных сетях, основанных на использовании систем с элементами искусственного интеллекта и машинного обучения. Применение искусственного интеллекта в связке с инструментарием по обработке веб-данных имеет большой потенциал [8–9].

- Мы должны быть крайне осторожны в своих выводах, потому что они очень чувствительны к выборке ложных и реальных источников новостей. Сбор и анализ эмпирических данных о фейковых новостях, по сути, только начинается. Наше понимание этого нового явления по-прежнему весьма ограничено, но, несомненно, будет улучшаться в будущем

ЛИТЕРАТУРА

- Fake news and disinformation online. Report. European Union, 2018. URL: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/final-resultseurobarometer-fake-news-and-online-disinformation>
- Bentzen N. Understanding disinformation and fake news. European Parliamentary Research Service. 2017. URL: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2017/599408/EPRS_ATA\(2017\)599408_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2017/599408/EPRS_ATA(2017)599408_EN.pdf)
- Jowett G., O'Donnell V. Propaganda and Persuasion. SAGE Publications, 2015. 480 p.
- Greenberg A. Inside Google's Internet Justice League And Its AiPowered War On Trolls // Wired. 19.09.2016. URL: <https://www.wired.com/2016/09/inside-googles-internet-justiceleague-ai-powered-war-trolls/>
- Filatova O., Bolgov R. Strategic Communication in the Context of Modern Information Confrontation: EU and NATO vs Russia and ISIS // Proceedings of the 13th International Conference on Cyber Warfare and Security ICCWS2018. Edited by Dr John S. Hurley and Dr Jim Q. Chen. Washington DC, USA, 2018. P. 208–219.
- Shu K., Sliva A., Wang S., Tang J., Liu H. Fake News Detection on Social Media: A Data Mining Perspective // Arxiv.org. URL: <https://arxiv.org/pdf/1708.01967.pdf>
- Koshy J. How Content Discovery Platforms Can Fight Fake News via Web Scraping and AI // PromptCloud. URL: <https://www.promptcloud.com/blog/fight-fake-news-web-scrapingartificial-intelligence>
- Некрасов Г.А., Романова И.И. Разработка поискового робота для обнаружения веб-контента с фейковыми новостями // Инновационные, информационные и коммуникационные технологии. 2017. № 1. С. 128–130.
- Жук Д.А., Жук Д.В., Третьяков А.О. Методы определения поддельных новостей в социальных сетях с использованием машинного обучения // Информационные ресурсы России. 2018. № 3. С. 29–32.

© Павлов Виталий Юрьевич (vitaly_pavlov@hotmail.ru), Симдянкин Владимир Дмитриевич (leesadik@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВИЖЕНИЯ ЧЕТЫРЕХНОГО МОБИЛЬНОГО ПРЫГАЮЩЕГО РОБОТА

SIMULATION OF THE MOVEMENT OF A 4-LEGGED MOBILE JUMPING ROBOT

K. Perkov

Summary. This article discusses the need to create a mobile jumping inspection robot. The search and analysis of the concepts of existing models of jumping robots is carried out, the advantages and disadvantages of each design are highlighted. Based on the existing solutions, the concept of a jumping four-legged jumping mobile robot is proposed. The initial calculations of the design of this model are carried out. The process of modeling a mobile jumping robot in the Matlab Simulink Simscape simulation environment is considered. The process of the robot's jump and the process of preparing the robot for the jump are considered. The jump piston and combustion were calculated, and a mathematical model of the jump cylinder was created in Matlab Simulink, and its power characteristics were obtained. The behavior of the robot during the flight is also studied. A mathematical model of the vertical leg lift drive is created, and is used in modeling the entire operation. The results of this simulation are presented.

Keywords: mathematical model, mobile robot, 4-legged, Matlab Simulink Simscape, motion simulation, jumping robot, wheeled robot, walking robot.

Перьков Кирилл Александрович

*Московский Государственный Технический
университет имени Николая Эрнестовича Баумана,
Москва
notany11@mail.ru*

Аннотация. В данной статье рассмотрены вопрос необходимости создания мобильного прыгающего инспекционного робота. Проведен поиск и анализ концептов существующих моделей прыгающих роботов, выделены преимущества и недостатки конструкций каждого. На основании существующих решений предложен концепт прыгающего четырехного прыгающего мобильного робота. Проведены первичные расчеты конструкции этой модели. Рассмотрен процесс моделирования мобильного прыгающего робота в среде моделирования Matlab Simulink Simscape. Рассмотрен процесс прыжка робота и процесс подготовки робота к прыжку. Произведен расчет прыжкового поршня, сгорания, а также создана математическая модель прыжкового цилиндра в Matlab Simulink, и получены его силовые характеристики. А также исследовано поведение робота в процессе полета. Создана математическая модель привода вертикального подъема ноги, и использована в моделировании всего робота. Приведены результаты этого моделирования.

Ключевые слова: математическая модель, мобильный робот, 4-х ногий, Matlab Simulink Simscape, моделирования движения, прыгающий робот, колесный робот, ходячий робот.

Введение

В настоящее время мобильные робототехнические системы достаточно широко применяются для инспекции и обследования различных объектов и территорий, в том числе труднодоступных для человека. Особенное место занимают, роботы осуществляющие прыжки, поскольку позволяют перемещаться с большой проходимостью, по неструктурированной среде. Расширяя применения таких роботов.

В рамках работы над статьей, были проверены разнообразные источники. В целом можно выделить следующие типы прыжковых движителей.

1. Масс-инерционные движители. Прыжок осуществляется за счет раскрученных деталей. Например, в [1] есть постоянная вращающаяся масса, с вязи чем даже небольшие прилагаемые усилия позволяют совершать прыжки, и она же заставляет робота прыгать. Чаще всего такие роботы могут двигаться только постоянно прыгая, что приводит к сверхпотреблению энергии. А также к тому, что

работы в местности с высокой проходимостью не способны ускорится. Что приводит к малой общей скорости робота в смешанной среде, а также сложности точного управления движением.

2. Движители, так или иначе запаасающие механическую энергию. В этих роботах имеется 2 движителя основной, в данных случаях колесный, и вспомогательный, предназначенный для прыжка. И при необходимости совершить прыжок, энергия медленно запаасается, а затем резко высвобождается и совершается прыжок. Ярким представителем, является робот Sandflea [2] который на борту имеет пневмобаллон с наполненным газом высокого давления и при необходимости сделать прыжок, газ перекачивается в прыжковый поршень. В роботе Юла [3] для этих целей используется пружина, однако робот является очень малогабаритным, и не подходит для инспекционных задач.
3. Движители, создающие достаточную мощность для совершения прыжка, без накопления энергии. В работах [4] и [5], представлены работы подобные Sand flea, но с движителем, получающим

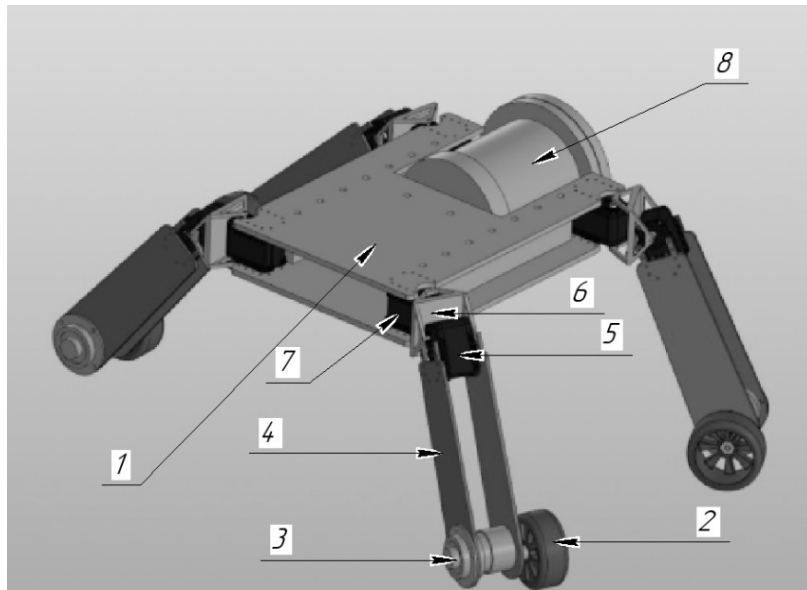


Рис. 1. Общая конструкция робота.

достаточно энергии без ее накопления. А в свою очередь, в работе [6] достаточную силу создает привод продольного перемещения, однако этот робот не имеет дополнительного движителя, что сокращает область его применения. В статье [7] рассматривается робот, создающий достаточное усилие пневмоприводом. Также очень важным концептом является робот из [8], в нем усилие создается сгоранием газа в поршне, однако, к сожалению, авторы не смогли разработать систему перезарядки, поэтому этот робот способен прыгать лишь 1 раз. Помимо вышеперечисленных, в [10] приведен 6-ногий робот, способный прыгать за счет мощности основных, приводов, однако высота его прыжка незначительна.

Взяв за основу роботов из [8] и [2] было решено, попробовать создать робота, который мог бы совершать прыжки за счет энергии сгорания, так как это в будущем позволит перевести всего робота, на двигатель сгорания. В то же время энергия, запасенная в единице массы будет максимальна. Также робот должен совершать не единственный прыжок, а несколько. При этом для упрощения перемещения в неструктурированной среде была добавлена возможность хождения.

Сформулируем требования к этому роботу:

1. Малогабаритность (до 30 см в длину и поперечном сечении)
2. Автономность до (6 часов)
3. Высокая проходимость (возможность перемещаться в неструктурированной среде города и села)

4. Наличие инспекционного оборудования (полезная нагрузка 500 грамм)

Описание конструкции робота

Мобильный прыгающий робот, должен отвечать ранее поставленным требованиям. Вид робота представлен на рисунке 1.

На рисунке 4 изображено следующее:

- 1 — Корпус робота
- 2 — Колесо робота
- 3 — Привод колеса робота(3-й)
- 4 — 2 звено робота
- 5 — Привод, отвечающий за вертикальное перемещение ноги, (2-й) в качестве этого привода был выбран шаговый двигатель
- 6 — Переходная деталь между 1 и 2 приводом
- 7 — Привод, отвечающий за маневрирование в горизонтальном пространстве. В качестве этого привода был выбран шаговый двигатель
- 8 — Прыжковый цилиндр

Кинематическая схема мобильного робота

Была разработана кинематическая схема робота, которая представлена на рисунке 2.

Предложенная кинематическая схема позволяет преодолевать препятствия в неструктурированной среде, при этом перемещение может осуществляется быстро и энергоэффективно, за счет колес.

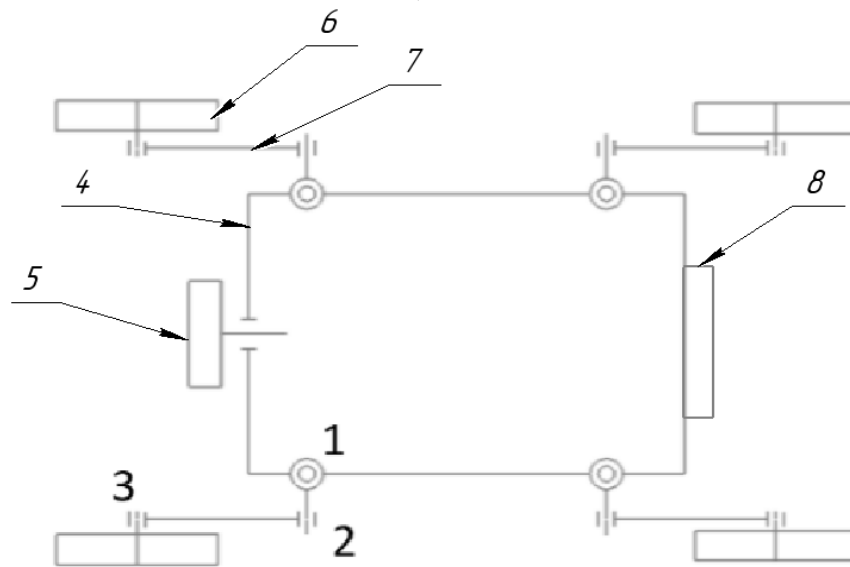


Рис. 2. Кинематическая схема робота

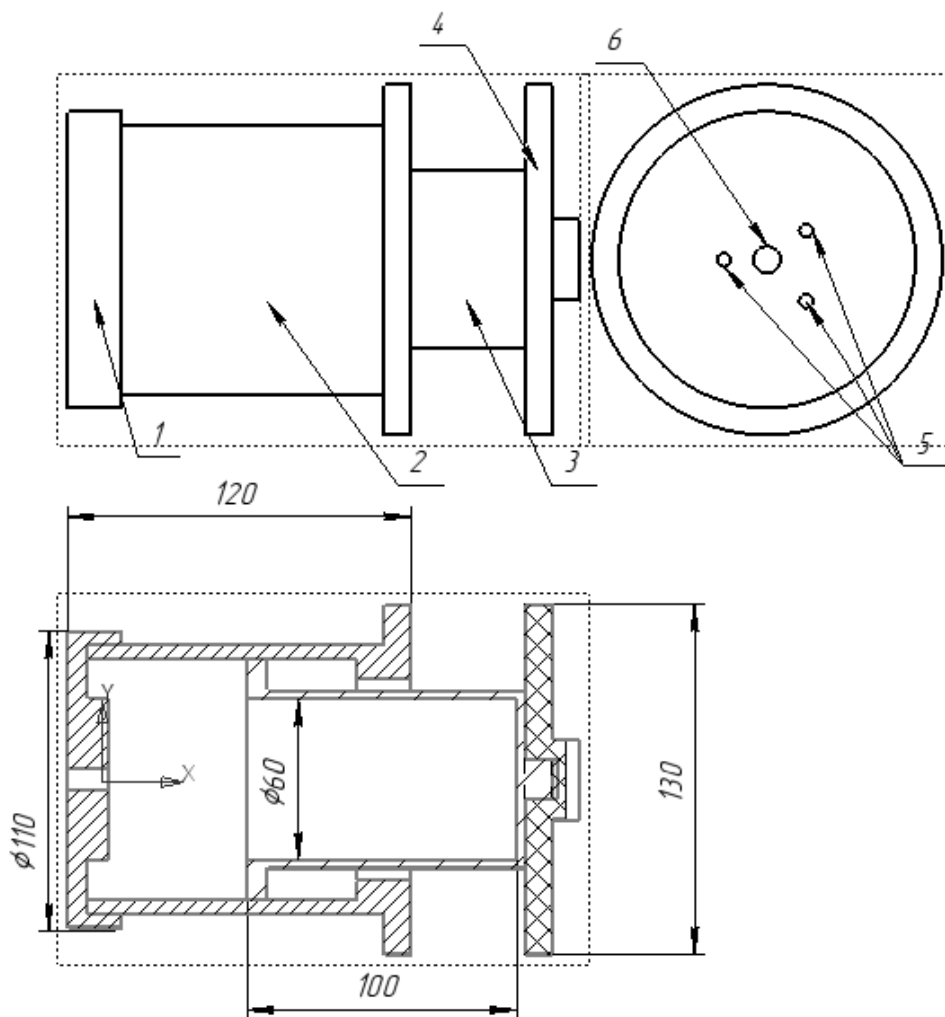


Рис. 3. Поршень в разрезе.

Постановка задачи моделирования

В рамках данной статьи, была создана математическая модель исследуемого робота в Matlab Simulink Simscape. В том числе модель прыжкового поршня и двигателя вертикального перемещения ноги (2 на рисунке 2).

Основные задачи поставленные при проведении моделирования:

1. Получить приблизительную силовую характеристику прыжкового привода
2. Проверить робота на возможность прыжка в соответствии с ТЗ, т.е. робот должен прыгать более чем на 1 метр в длину.
3. Проверить поведение робота, в частности привода второй кинематической пары, при процедурах прыжка мобильного робота. кинематическая схема представлена на рисунке 2.

Создание модели прыжкового привода

Проектируемый в данной статье робот при полной массе $m=10$ кг должен уметь прыгать на 1 метр. Прыжки осуществляются не часто, несколько раз за все время автономной работы. Для выполнения поставленной задачи предлагается использовать химическую реакцию горения метана в воздухе. Этот способ имеет наименьший КПД и прост в реализации. И несмотря на то что КПД минимален, количество энергии, запасенное в 1 единице веса топлива, делает этот способ оптимальным.

Сам привод представляет из себя газовый поршень, внутри которой происходит сгорание заранее подготовленной газовой-воздушной смеси, при прыжке, робот упирается поршнем в землю, и происходит прыжок. Схема поршня представлена на рисунке 3.

На рисунке 6 изображены следующие компоненты

1. Нижняя крышка камеры сгорания.
2. Цилиндр камеры сгорания.
3. Поршень, сама движущаяся часть поршня
4. Опорная крышка поршня.
5. Отверстия для подвода и удаления газов из камеры сгорания.
6. Отверстие для свечи воспламенения

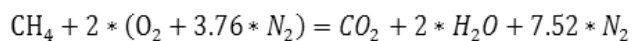
Построение физико-математической модели привода

Для создания модели необходимо понимать принципы работы привода, и математические основы. Эти выкладки приведены в далее.

В качестве модели будет выбрана однофазная модель. Это значит, что в рамках моделирования будут приняты следующие допущения:

1. Процесс сгорания происходит мгновенно и равномерно.
2. Затем в изохорно-адиабатическом процессе происходит переход выделившейся энергии в внутреннюю энергию газа.
3. Затем происходит процесс адиабатического расширения. В рамках этого процесса считаем, что теплообмена между газом и стенками нет. Поскольку процесс проходит очень быстро энергетические потери можно не учитывать.

В качестве химической реакции была взята реакция горения метана в воздухе.



А изменение температуры в результате реакции согласно [1] равно

$$\Delta T = 1404 \text{ K}$$

Тогда температура, которая установится в результате процесса равна

$$TK = T0 + \Delta T = 1687 \text{ K}$$

Теперь нужно промоделировать процесс адиабатического расширения. Основой для моделирования является первый закон термодинамики для закрытой системы

$$\delta Q = \delta U - \delta A$$

Где $\delta A = \delta PV$ — элементарная работа газа

И уравнения Менделеева-Клапейрона

$$PV = nRT$$

Для нашей системы они примут вид системы

$$\begin{cases} PV = RT(N_{\text{CO}_2} + N_{\text{H}_2\text{O}} + N_{\text{N}_2}) \\ \delta PV = R\left(\frac{6}{2}(N_{\text{CO}_2} + N_{\text{H}_2\text{O}}) + \frac{5}{2}N_{\text{N}_2}\right)\delta T \end{cases}$$

Для получения точных данных было проведено численное моделирование во времени, с использованием средств ЭВМ

Моделирование идет до тех пор пока $li < l_{\text{max}}$, l_{max} в свою очередь менялось чтобы понять какое оно должно быть. mP - принято равное 10 кг. Максимальная раз-

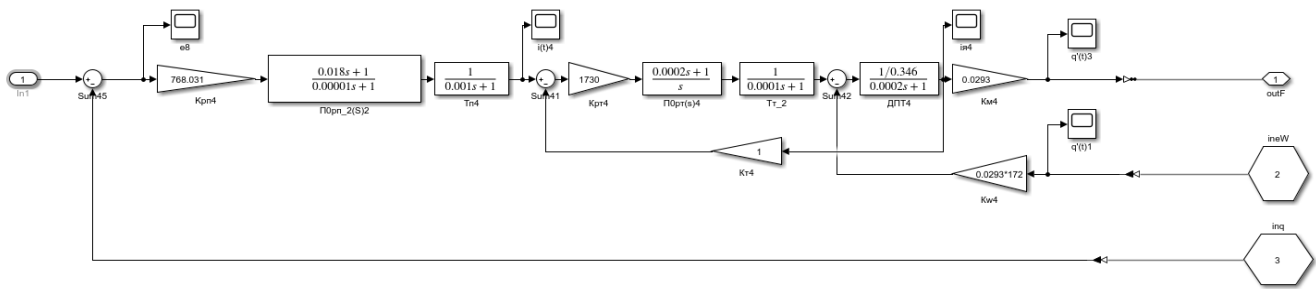


Рис. 4. Модель привода вертикального перемещения ноги, созданная в Matlab Simulink.

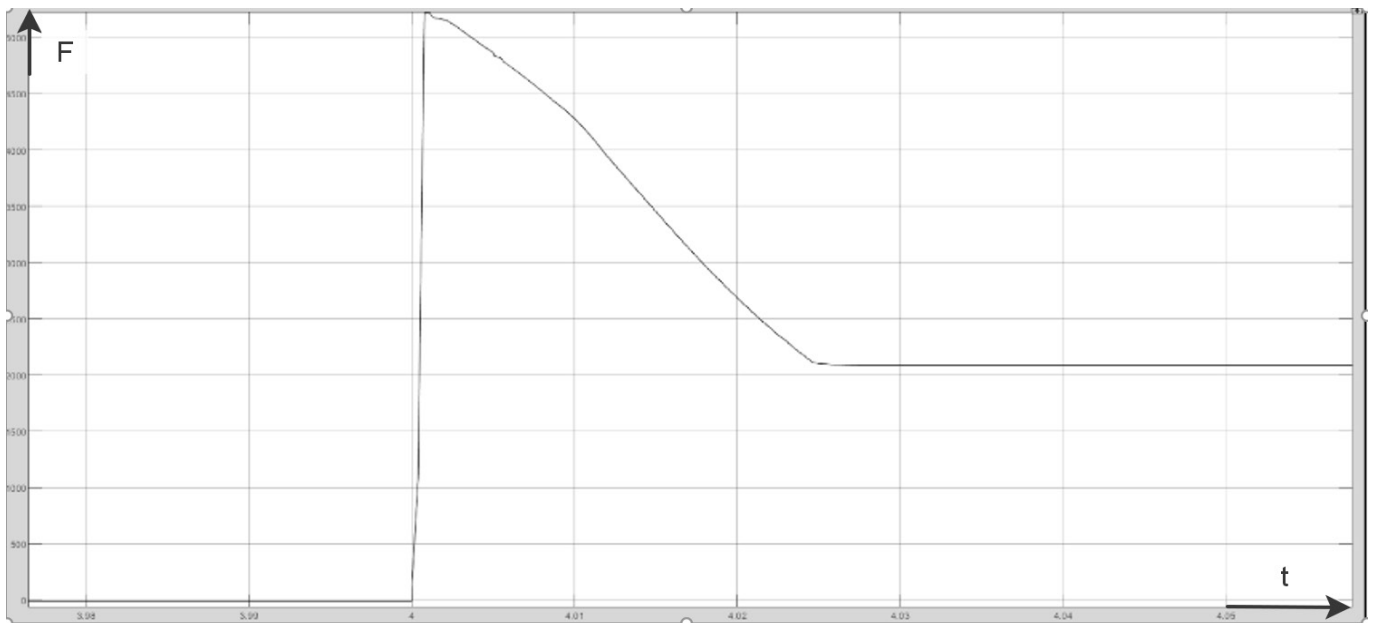


Рис. 5. График силы прыжкового привода-цилиндра внутреннего сгорания

виваемая скорость равна 6.28 м/с, что удовлетворяет поставленным требованиям. При этом максимальное давление в поршне $P_{max}=6$ атм, а максимальная температура газа в поршне в процессе сгорания $T_{max}=1687$ К.

Также, в результате расчета был получен график, иллюстрирующий изменения параметров смеси газов во времени, в результате процесса сгорания. Данная система является нелинейной, значит получить ее передаточную функцию невозможно.

Создание модели привода вертикального перемещения ноги

Модель привода, созданная в Matlab Simulink, представлена на рисунке 4.

Данный привод отправляет на кинематическую пару значение силы, развиваемое приводом, назад в обрат-

ной связь приходит положение, а также скорость для моделирования внутренней обратной связи привода по скорости.

Результаты моделирования

В результате проведенного моделирования были получены следующие результаты. График силы, создаваемой прыжковым двигателем, представлен на рисунке 5.

График положения заднего привода 2 степени, который осуществляет опору для подъема робота на дыбы, приведен на рисунке 6.

Далее на рисунке 7 представлен график изменение координаты центра масс робота по оси z.

На рисунках первым этапом (первые 2 секунды) происходит приземление робота с высоты 20 см. Этот

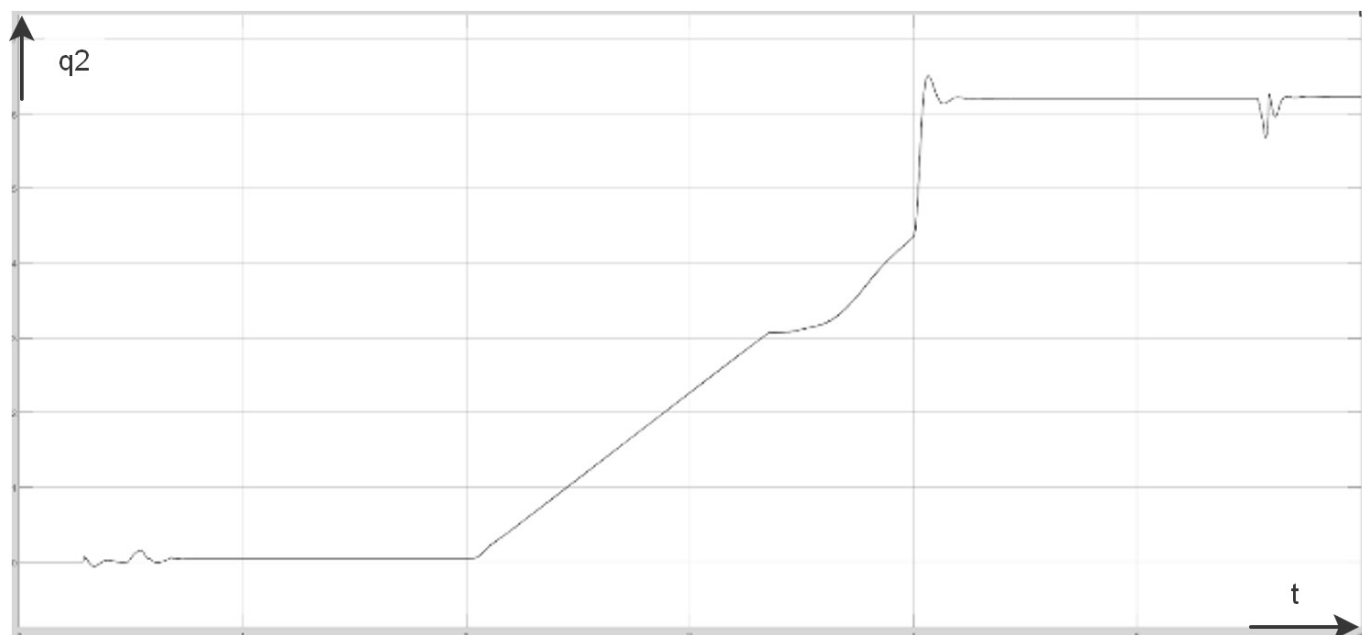


Рис. 6. График положения заднего привода второй степени.

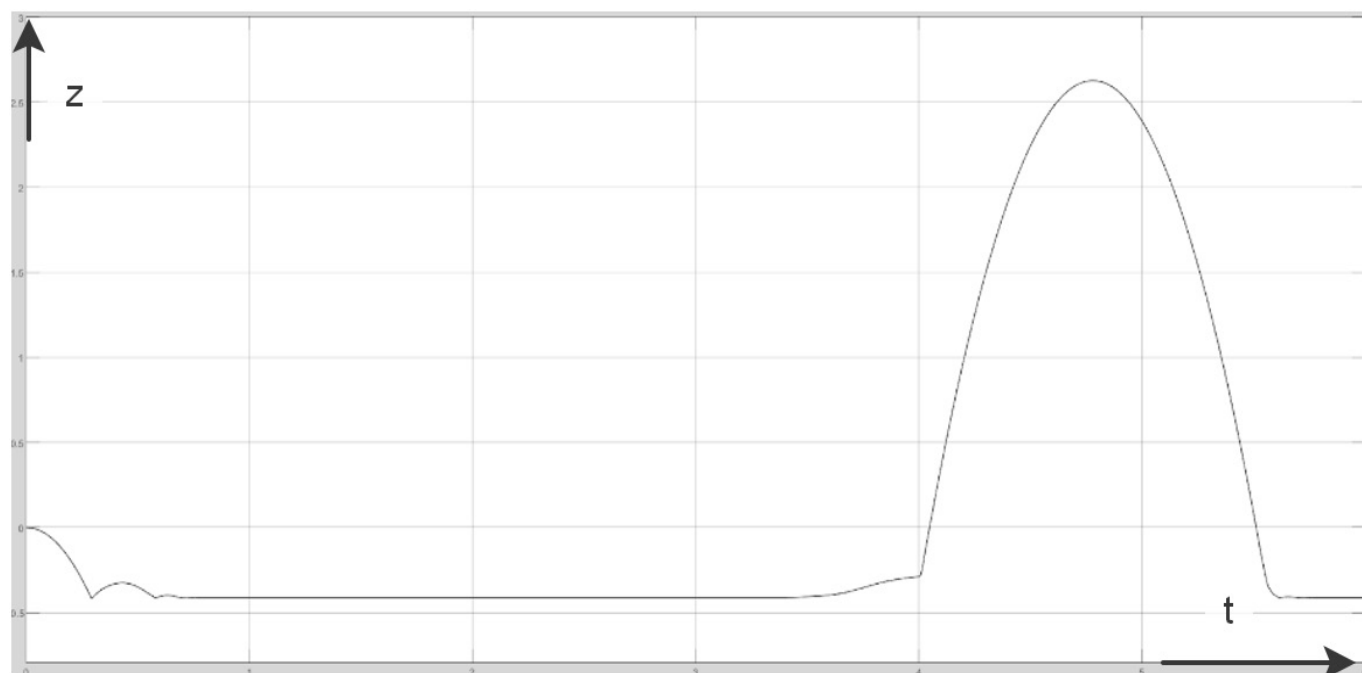


Рис. 7. Изменение координаты z центра масс робота.

период характеризуется максимальной установившейся ошибкой в 0.03 радианы. Затем (3 и 4 секунда) робот встает на дыбы. В этот период ошибка также составляет низкие значения. Следующим этапом моделирования, является период прыжка (4–5.5 секунд). В данный момент одновременно происходит быстрая операция сгорания

газа, и дополнительное отталкивание роботом своими задними ногами от пола. Прыжковый цилиндр развивает расчетную силу в 2 кН на протяжении нескольких миллисекунд. И затем идет период приземления. Также по результатам моделирования получена длина прыжка в 3 метра. Что удовлетворяет поставленным требованиям.

Заключение

В результате написания данной статьи, был создан концепт 4-х ногого мобильного прыгающего робота, была получена его модель. Было проведено моделирование процедуры прыжка робота, а также его приземления.

В результате моделирования были получены следующие результаты. Было получено что робот может прыгать на высоту до 2 метров. Также были получены примерные результаты воздействия на приводы. Были уточнены Физико-кинематические параметры мобильного робота, и подтверждена возможность его существования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сапронов К.А. Динамика прыгающего робота с вращающейся массой, оснащенного системой виброизоляции навесного оборудования // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Курский государственный технический университет. Курск, 2009
2. Ackerman E. Boston dynamics sandflea robot demonstrates astonishing jumping skills/ Proc/ IEEE Conf. on Robotics and Automation? 2012. pp. 156–163
3. Волкова Л.Ю., Яцун С.Ф. Моделирование движения многозвенного прыгающего робота и исследование его характеристик // Известия Российской академии наук. Теория и системы управления. 2013. № 4. С. 137.
4. Ворочаева Л.Ю., Яцун С.Ф. Математическое моделирование управляемого движения колесного пятизвенного прыгающего робота // Известия Российской академии наук. Теория и системы управления. 2015. № 4. С. 68.
5. Рубцов П.В. Моделирование движения прыгающего робота // Политехнический молодежный журнал. — 2020. — № 11(52). — С. 4. — DOI 10.18698/2541–8009–2020–11–653.
6. Волкова Л.Ю., Яцун С.Ф. Моделирование движения многозвенного прыгающего робота и исследование его характеристик // Известия Российской академии наук. Теория и системы управления. 2013. № 4. С. 137.
7. Комаров С.С., Мискатин Н.И. Стабилизация движения прыгающих пневмоупругих роботов // Вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. — 2008. — Т. 11. — № 2. — С. 97–104.
8. Zhihui Miao Wheeled hopping robot with combustion-powered actuator. International Journal of Advanced Robotic Systems January-February 2018: 1–14
9. Петров Н.В. Разработка учебного шагающего мобильного робота // Политехнический молодежный журнал. 2019. № 9 (38). С. 7.
10. Портола В.А., Луговцова Н.Ю., Торосян Е.С. Расчет процессов горения и взрыва, 2012, с 36–40

© Перьков Кирилл Александрович (notany11@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана

СПОСОБЫ И МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕЛКОСЕРИЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА

WAYS AND METHODS FOR IMPROVING THE EFFICIENCY OF SMALL-SCALE PRODUCTION

S. Savinov

Summary. The methods and methods of increasing the efficiency of small-scale production, the features of the structure of the organization of the technological process of production are considered.

Keywords: operational and calendar planning, small-scale production, production efficiency, production management system.

Савинов Сергей Владимирович

Соискатель, ФГБОУ ВО «Владимирский
государственный университет имени Александра
Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых»
conf-mail@bk.ru

Аннотация. Рассматриваются способы и методы повышения эффективности мелкосерийного производства, особенности структуры организации технологического процесса производства.

Ключевые слова: оперативно-календарное планирование, мелкосерийное производство, эффективность производства, система управления производством.

Система оперативного управления производственным процессом на предприятии функционально представляется в виде задач по планированию и моделированию технологических операций в производстве. Эти задачи реализуются двумя основными производственными подсистемами: календарного планирования и учета, оперативной корректировки (диспетчерского контроля) производственного процесса.

Подсистема календарного планирования и учета включает в себя: операции по составлению и корректировке цехового календарного плана для взаимодействия исполнительных служб и непосредственно цеха; операции по расчетам нормативных программ технологических участков и нормативные показатели технологических станций; операции по контролю количества произведенной продукции, продукции находящейся в процессе производства в виде отдельных сборочных единиц; вспомогательные операции по контролю состояния технической готовности заказанной продукции.

Подсистема оперативной корректировки производственного процесса состоит из двух основных специализированных задач, а именно: проведение анализа отклонений от заранее установленных и спроектированных оперативно-календарных планов; выполнение непосредственно самого процесса корректировки производственного процесса для оперативного внесения изменений с целью устранения выявленных ранее отклонений от плана производства.

Целевой задачей использования автоматизированной системы управления производственным процес-

сом является создание максимально эффективного оперативно-календарного производственного плана использования технологического оборудования и работающего на предприятии персонала. Данная задача реализуется с помощью применения специализированных алгоритмов планирования технологического процесса, а именно организации максимальной степени загрузки производственных мощностей и обеспечения оперативного взаимодействия между ключевыми производственными органами и службами по управлению производством. Для обеспечения высокой эффективности производственной деятельности предприятия целесообразно рекомендовать обязательное внедрение автоматизированных систем управления производством.

Для обеспечения возможности оперативного управления и планирования производственным процессом активно внедряются системы на базе: MRP / MRP_II (Material Requirements Planning — планирование материальных ресурсов); ERP (Enterprise Resource Planning — планирование ресурсов предприятия); MES (Manufacturing Execution System — автоматизированная исполнительная система производственного уровня); APS (Advanced Planning and Scheduling — усовершенствованное планирование).

Если рассмотреть процесс управления применительно к сложным многоуровневым производственным системам, то происходит последовательная обработка и передача информации с нижнего уровня на верхние уровни производственной структуры, формируя при этом корпоративную информационную систему (КИС). На первом этапе внедрения и функционирования КИС

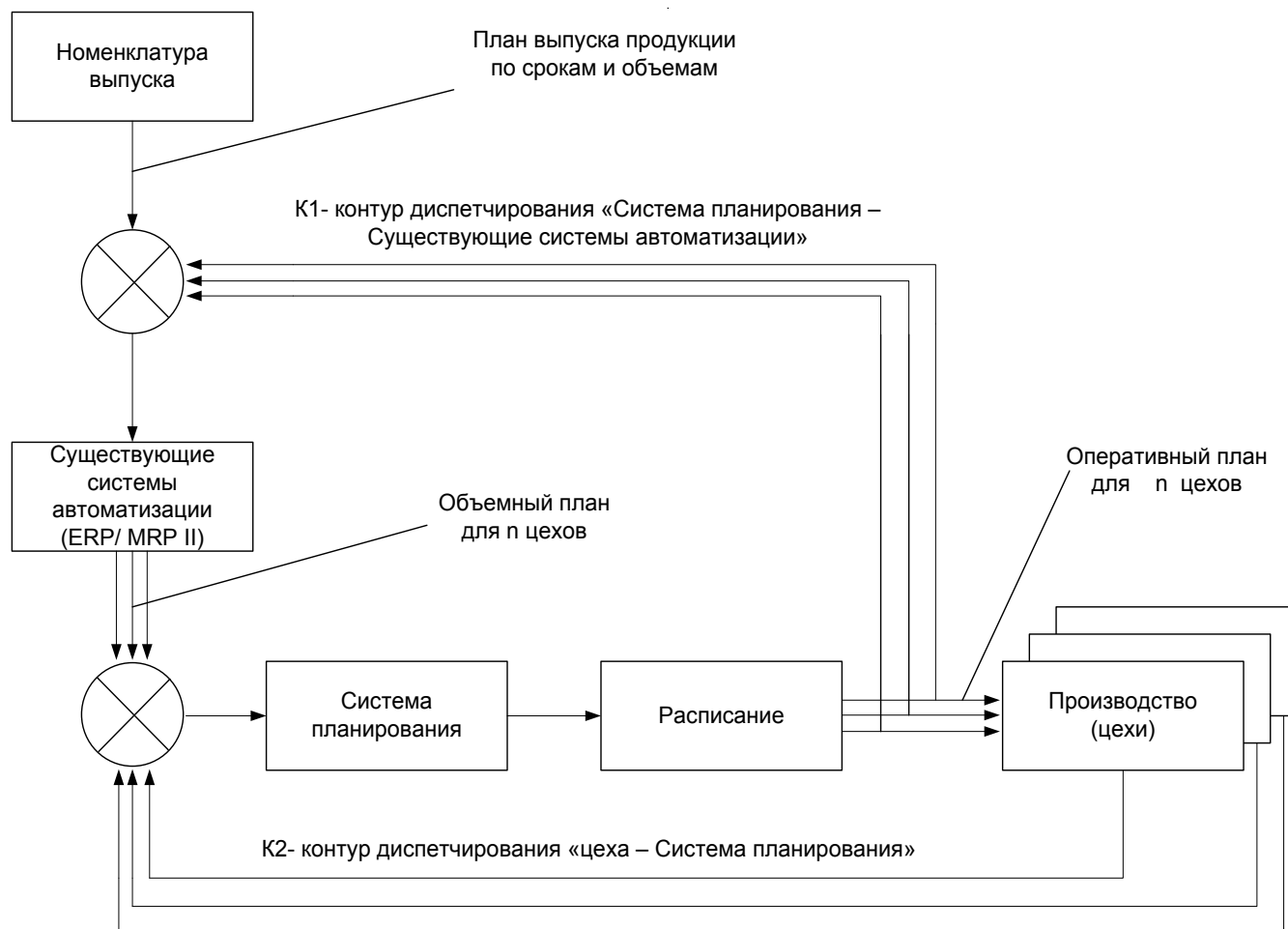


Рис. 1. Двухзвенная схема системы планирования на производстве.

необходимо обеспечить внедрение инструментариев информатизации в приоритетные службы для организации начала технологического процесса и обеспечения связи между производственными уровнями. Сформированные производственные информационные системы в соответствии с моделью CIM (Computer-Integrated Manufacturing — комплексная автоматизация производства) должны быть разделены, учитывая два основных параметра: степень дискретности временной производственной оси; количество обрабатываемых данных, формируемых в процессе производственной деятельности на образованных уровнях.

Совокупность информационных систем складывается в специфическую концептуальную пирамиду, в которой происходит иерархическое взаимодействие между уровнями. Нижний уровень включает в себя технологические системы управления на рабочих местах. Второй уровень включает в себя системы управления повторяющимися технологическими процессами. Верхний — третий уровень взаимодействуют с MES-система-

ми, WMS-системами, APS-системами. Четвертый уровень представлен ERP-системами. В качестве дополнительного базового уровня можно выделить нулевой уровень с технологическим оборудованием. Управление всеми уровнями сформированной CIM-пирамиды обеспечивается по средствам внедрения OLAP — системы для функционирования бизнес-аналитических процессов, благодаря чему появляется возможность сбора и обработки большого количества данных из нижерасположенных ERP-систем, для формирования необходимых корректирующих мер по изменению оперативно-календарного производственного плана предприятия.

Модель CIM позволила создать промышленный стандарт предприятий ISA 95, внедрение которого позволило установить особенности в разделении между системами управления, сконцентрированными на финансово-хозяйственной деятельности и непосредственно информационными системами организации технологическими производственными службами предприятия. Рассмотрим процесс создания и функционирования

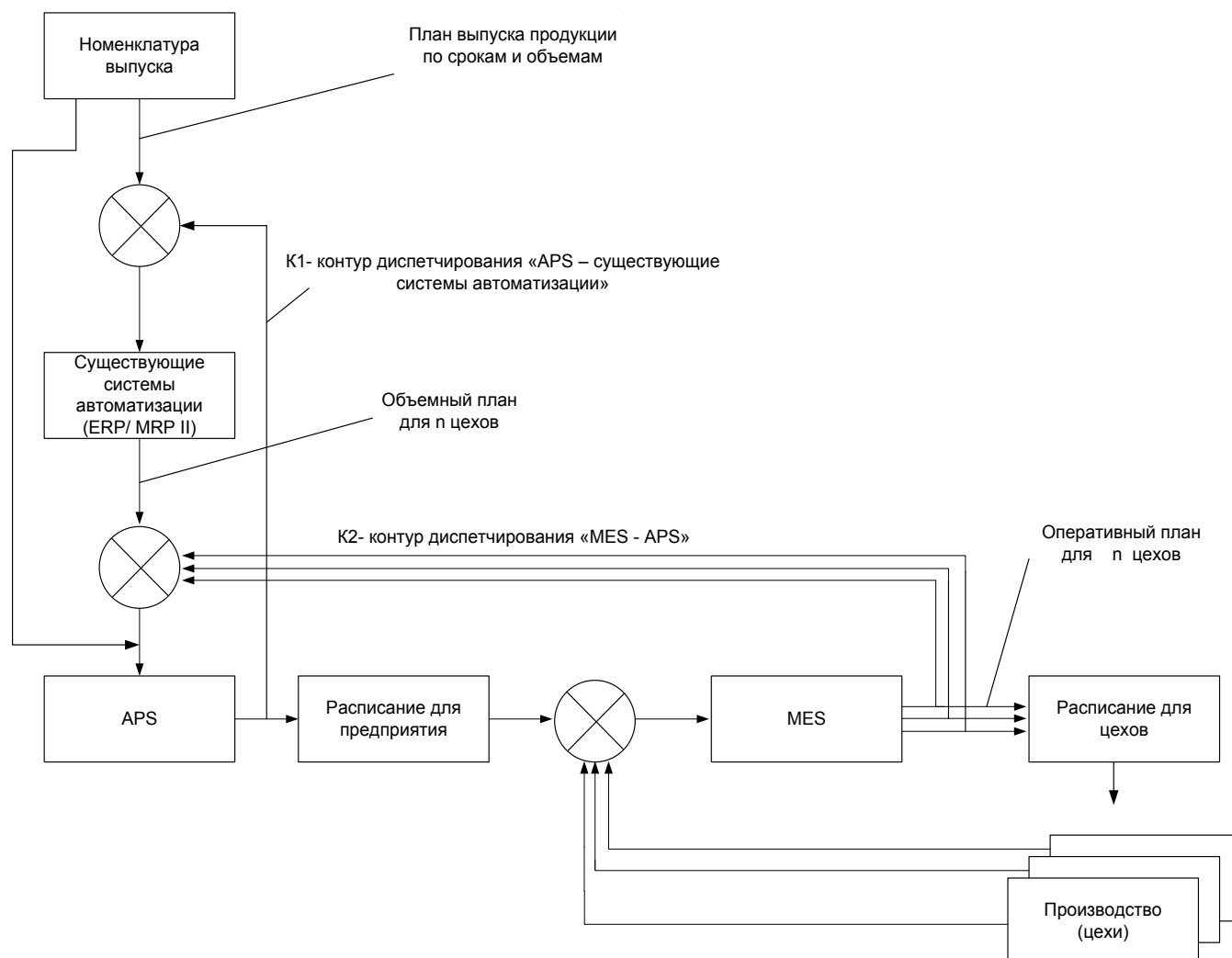


Рис. 2. Трехзвенная схема системы планирования на производстве.

корпоративной информационной системы на предприятии, состоящий из нескольких идущих последовательно за собой этапов автоматизации.

Базовый или первый этап обеспечивается за счет использования автоматизации различного рода финансово-денежных документов, что значительно повышает эффективность, скорость обработки, использования финансовых ресурсов. Базовый этап внедряется повсеместно, в том числе для облегчения работы самого предприятия при взаимодействии с государственными службами и т.п.

Следующий этап является более затратным и емким по времени внедрения — использование в производстве компьютерных средств автоматизированного проектирования Computer-Aided Design (CAD), а также средств автоматизации инженерных расчетов Computer-Aided Engineering (CAE). Благодаря активно-

му внедрению и использованию CAD- и CAE- систем удастся создать электронную версию базы продукции предприятия. В качестве этапа автоматизации непосредственно для технологического производственного оборудования — CAM (Computer-Aided Manufacturing).

На завершающем этапе обеспечивается включение в автоматизированную систему комплекс PDM/PLM — систем, благодаря чему обеспечивается возможность организации единой области информационного пространства для данных о технологической подготовке производства для номенклатуры изделия. Системы, относящиеся к классу APS и MES, уже производят оценку эффективности организации оперативно-календарного планирования и при необходимости произвести коррективы для увеличения степени загрузки технологических станций при производстве продукции.

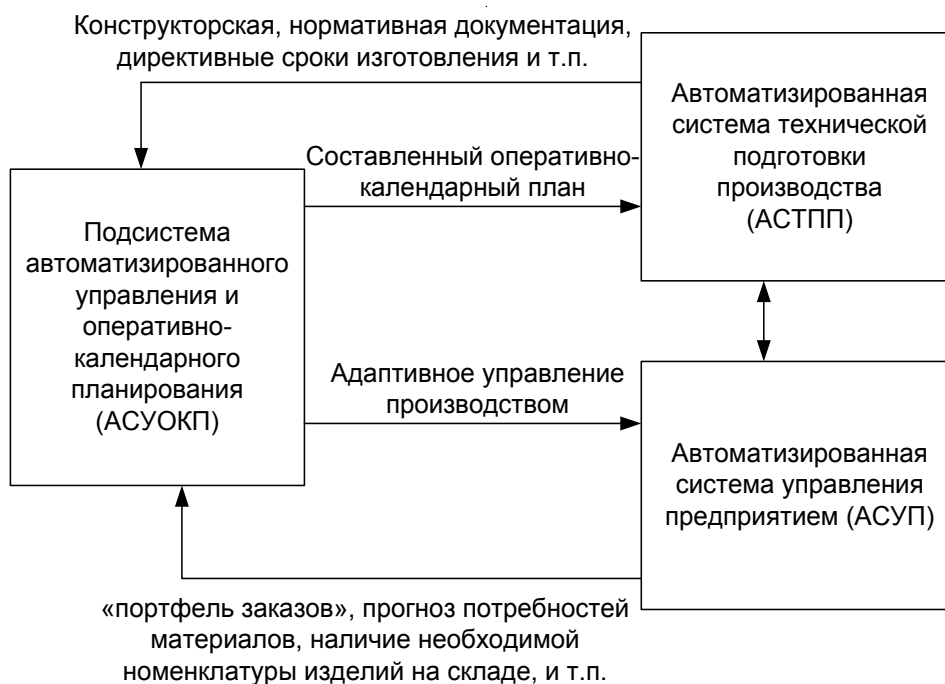


Рис. 3. Функциональная связь между интегрированной подсистемой управления и оперативно-календарного планирования и АСТПП, АСУП.

В качестве используемой системы управления на предприятиях мелкосерийного производства как правило используются две основных схемы организации планирования: двухзвенная и трехзвенная.

Двухзвенная схема системы планирования в своей основе использует совместное использование системы планирования предприятия и ERP/MRP II систем.

Трехзвенная схема системы планирования в отличие от двухзвенной системы планирования использует сочетание интегрированных автоматизированных систем предприятия и APS и MES систем.

Для разработки высокоэффективной системы оперативного управления планированием на производстве должна быть сформирована соответствующая математическая модель, учитывающая не только факторы технологических процессов производства, но и возможные варианты возникновения проблем на производстве.

На первом этапе происходит формирование технического задания на необходимый тип выпускаемой продукции. Затем соответствующие структурные подразделения предприятия разрабатывают комплект конструкторской документации либо используется ранее разработанная или приобретенная документация на изделие. Наличие соответствующего комплекта документации позволит обеспечить технологическую

подготовку производственного процесса, определив при этом необходимый перечень технологических операций и тип используемого оборудования. Имея информацию о технологической подготовке производства можно непосредственно переходить к формированию оперативного-календарного планирования как для технологических процессов, так и всего производственного процесса. Оперативно-календарное планирование формируется в автоматизированной системе управления производственным процессом, а именно в отдельно-выделенной подсистеме для расчета и составления временных затрат на производство.

Разработанный модуль подсистемы автоматизированного управления и оперативно-календарного планирования (АСУОКП) постоянно взаимодействует с автоматизированной системой технической подготовки производства (АСТПП) и автоматизированной системой управления предприятием (АСУП). Информационная структура подсистемы как правило представляется в виде множества графов для каждого изделия, которые формирует в совокупности единый граф производственного процесса, который необходимо оптимизировать и вносить коррективы для оперативной реакции на возникновение факторов производства, не включенных в ранее сформированный оперативный план.

Продукция в информационной структуре подсистемы АСУОКП представляется в виде графа — дерева,

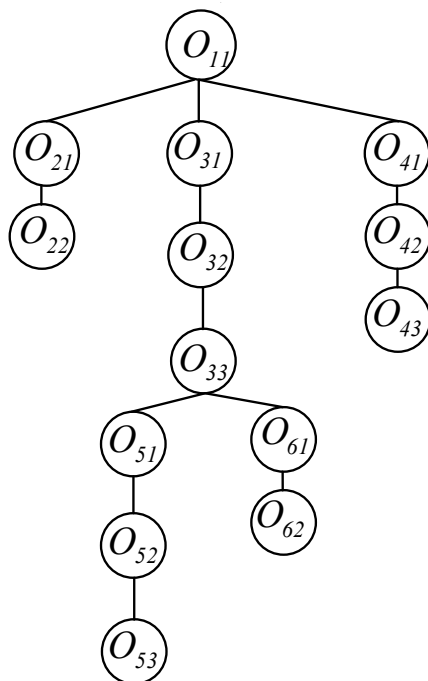


Рис. 4. Граф изделия

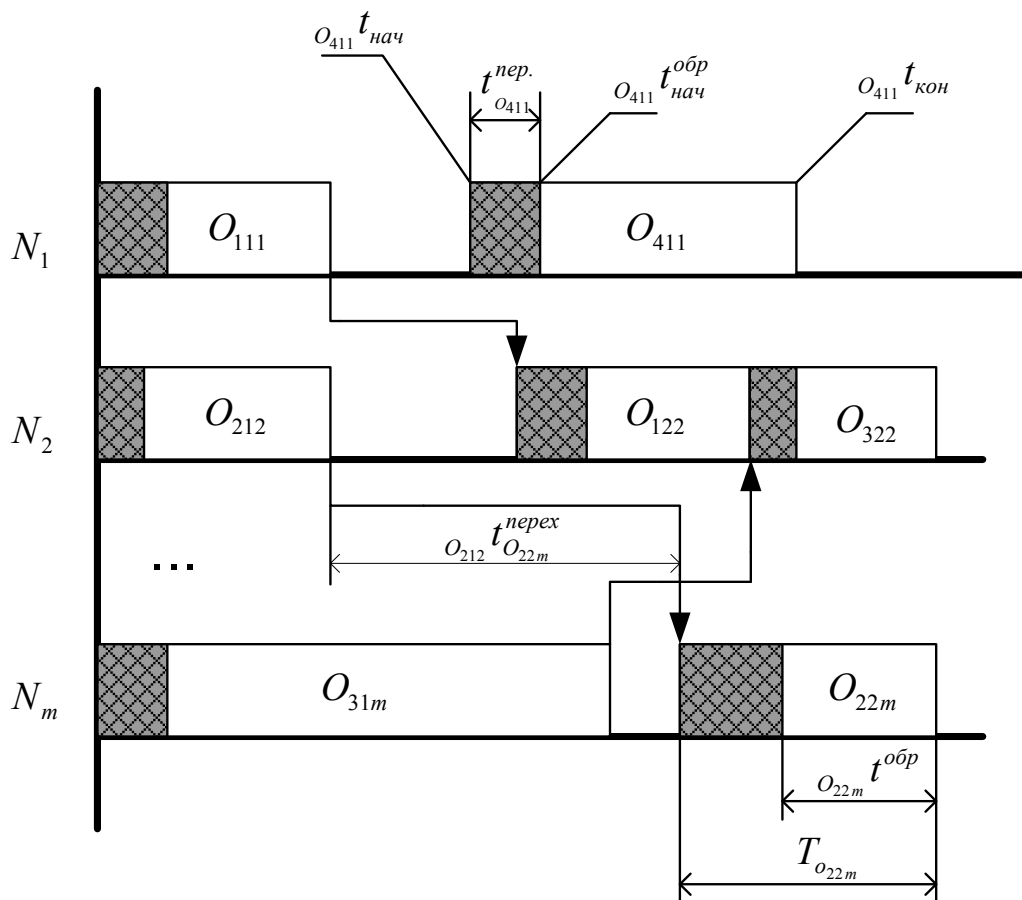


Рис. 5. Фрагмент технологического расписания.

который состоит из вершин, являющимися основными производственными сборочными единицами. Ветви графа соединяют вершины в необходимой последовательности выполнения технологических операций.

Граф продукции формирует технологические маршруты для каждой составной части производимой продукции. На технологических маршрутах формируется необходимый перечень технологических операций ($O_{i,j}$), длина маршрута зависит от количества операций которые указаны в конструкторской документации. Технологическая операция имеет соответствующий временной параметр — время выполнения, на основании чего формируется расписание технологических маршрутов.

На рисунке 5 представлен фрагмент технологического расписания, в котором учитываются временные параметры: время начала операции $t_{нач}$, время окончания операции $t_{кон}$ (Время выполнения технологической операции $T_{i,j} = t_{i-1,j-1}^{нач} + t_{i,j}^{кон}$). Кроме выполнения основных технологических операций, существуют также вспомогательные технологические операции — время переналадки (перепрограммирования) технологической станции $t^{пер} O_{i,j}$ для обеспечения возможности перенастройки технологической станции на выполнение другой операции или изменения конфигурации технологической оснастки. Время необходимое для передачи изделия между технологическими станциями — время переходной транспортной операции $O_{i-1,j-1} t^{пер} O_{i,j}$. Совокупность длительностей всех технологических маршрутов N_j, N_m образует ветки графа информационной подсистемы. Проведение оптимизации полученного графа позволяет получить эффективный оперативно-календарный план, позволяющий обеспечить максимальное значение загрузки станций и снижение времени простоя оборудования даже при мелкосерийном производстве.

При расчете оптимального технологического расписания необходимо обрабатывать два условия: при организации производства продукции, состоящей из изделий с большим количеством технологических операций, увеличивается вероятность возникновения нехватки материалов и составных частей, т.к. образуется партия изделий, которая имеет большие временные задержки в технологическом расписании, а следовательно, очень сложно оперативно обеспечить все технологические станции необходимым количеством материалов для производства; если наоборот продукция изготавливается

путем выполнения небольшого количества технологических операций, то в этом случае значительно возрастает время переналадки (перепрограммирования) технологических станций для выполнения нового типа производственной операции, это конечно снижает степень загрузки технологического оборудования, но уменьшает показатели эффективности.

Поэтому для организации эффективного календарно-планирования необходимо на основании типа изготавливаемой продукции определить оптимальную степень загрузки технологических станций — в случае увеличения длины партии изделий необходимо произвести принудительное разделение этапов технологического процесса на несколько вспомогательных; — в случае уменьшения длины партии изделий необходимо выполнить группировку смежных технологических операций из нескольких технологических расписаний видов продукции. Кроме того, в технологическое расписание должны быть заложены временные задержки на обработку внештатных ситуаций, таких как выход из строя оборудования на технологической станции, изменение характеристик применяемых в производстве материалов, что приводит к изменению времени обработки единицы продукции. Частоту появления отказов оборудования можно значительно уменьшить, включив в расчеты календарного планирования время на проведение технологического обслуживания (ТО) как планового, так и непланового, при этом ТО технологических станций можно производить без остановки производства, необходимо при составлении расписания производимых работ закладывать ТО на тех технологических станциях, которые производят минимальное количество операций или имеют максимальное время простоя между операциями технологического процесса.

Таким образом для того, чтобы повысить показатели эффективности мелкосерийного производства необходимо произвести равномерное распределение нагрузки по технологическим станциям, учитывая при этом возможность перенаправления потоков деталей в процессе производства; сформировать технологическое расписание с минимальными возможными временными задержками. Отдельно стоит учитывать факторы возникновения отказов оборудования и необходимость проведения ТО технологических станций. Грамотное использование средств для создания оперативно-календарных планов позволяет в значительной мере повысить эффективность производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.М. Основы современной организации производства / А.М. Антонов. — М.: ИНФРА-М., 2004. — 432 с.
2. Зориктуев В.Ц., Загидуллин Р.Р. Оперативно-календарное планирование в гибких производственных системах. Учебное пособие. Изд. УГАТУ, — Уфа, 2004. — 106 с.

3. Бухалков М.И. Внутрифирменное планирование: Учебник. — М.: Инфра- М., 1999. -392с.
4. Kalpakjian S. Manufacturing engineering and technology / Kalpakjian Serope, Schmid Steven // Prentice Hall (5th ed.),—2006, — p.1192
5. Коноплев А.Н. Разработка функциональной модели для системы оперативно-производственного планирования /Коноплев А.Н.// Материалы XVIII Международной конференции по вычислительной механике и современным прикладным программным системам (ВСМПС)2013), 22–31 мая 2013 г., Алушта. — М.: Изд-во МАИ, 2013–888с. — С. 769–771
6. Царев В.В. Внутрифирменное планирование. — СПб.: Питер, 2002.-496 с.
7. Сочнев А.Н. Оперативное управление производственными системами на основе сетей Петри диссертация ... кандидата технических наук: 05.13.01 — Красноярск, 2005–153 с.
8. Омельченко И.Н. Промышленная логистика. Логистико-ориентированное управление организационно-экономической устойчивостью промышленных предприятий в рыночной среде / И.Н. Омельченко, А.А. Колобов, А.Ю. Ермаков, А.В. Киреев; Под ред. А.А. Колобова. — М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1997.
9. Дотзабаев К.Т. Производственный менеджмент. Учебное пособие. / К.Т. Дотзабаев, А.Т. Гритин, Г.К. Джурабаева. — М.: Кнорус, 2005.

© Савинов Сергей Владимирович (conf-mail@bk.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Владимир

АВТОМАТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ОЧИСТКИ ВАГОНОВ ОТ ПРИМЕРШЕЙ И СЛЕЖАВШЕЙСЯ МАССЫ МАГНИТОИМПУЛЬСНЫМ СПОСОБОМ

AUTOMATION OF THE PROCESS OF CLEANING CARS FROM EXAMPLE AND TRAINED MASS BY MAGNETIC PULSE METHOD

O. Topchieva

Summary. The article presents a method of experimental research and mathematical modeling of the process of cleaning cars from frozen and caked mass. As a result of experiments and modeling, the dependence of the acceleration and displacement of the carriage wall on the destruction of the material in the wall was revealed, which makes it possible to control and destroy the frozen mass without damaging the car itself.

Keywords: wagon cleaning, magnetic impulse method, automation of the cleaning process, ice destruction.

Топчиева Оксана Юрьевна

*Аспирант, Иркутский государственный
университет путей сообщения, Красноярск
o-vahrusheva@bk.ru*

Аннотация. В статье представлен метод экспериментального исследования и математическое моделирование процесса очистки вагонов от примерзшей и слежавшейся массы. В результате экспериментов и моделирования выявлена зависимость ускорения и перемещения стенки вагона от разрушения материала в стенке, которая позволяет контролировать и производить разрушение смерзшейся массы без повреждения самого вагона.

Ключевые слова: очистка вагонов, магнитоимпульсный способ, автоматизация процесса очистки, разрушение льда.

Разгрузка вагонов от примерзших и слежавшихся грузов является большой проблемой для таких потребителей и перевозчиков как — ТЭЦ, морские порты, комбинаты (металлургические, химические, обогатительные) и так далее.

Эта проблема имеет высокую актуальность для стран с холодным климатом, в число которых входят Россия, Китай, Казахстан, Монголия, Финляндия, Швеция, Норвегия, США, Германия, Франция и других.

Первое место по добыче угля в мире занимает Китай, за ним следуют США, Австралия и Индия. По данным Национальной ассоциации объем добывающей отрасли США составляет более 230 млрд. тонн. Объем рынка угля ЦФО РФ поставляемого по ж/д составляет порядка 360 тыс. тонн в год.

Правила перевозок смерзающихся грузов на железнодорожном транспорте утверждены приказом МПС РФ от 5 апреля 1999 г. Грузы, отнесенные к смерзающимся, указаны в приложении N1 к правилам перевозок смерзающихся грузов на железнодорожном транспорте [1].

Основные способы разгрузки смерзшегося груза, на сегодняшний день, в мире — разогрев и дробление.

Тем не менее, попытки очистить полувагон от смерзшейся массы традиционными способами не эффективны — выгрузка занимает большое количество времени и приводит к повреждению вагона [2–4,9].

В настоящее время, в большинстве стран, где эта проблема актуальна, ведутся разработки новых способов очистки вагонов, и усовершенствования уже существующих. Например, в ПГУПСе разработали электрогидроимпульсный способ разгрузки смерзшегося угля. Также к решению проблемы разгрузки смерзшихся грузов подключились отраслевые учёные. Среди предложенных технологий — обработка подвижного состава и продукции различными жидкостями препятствующие замерзанию груза, а также предварительное промораживание груза.

Также проблема замерзания и слёживания груза актуальна для различных бункеров и емкостей, предназначенных для хранения, перевалки и дозирования на железнодорожном транспорте и в других отраслях промышленности, где требуется разгрузка, погрузка сыпучих грузов и их транспортировка.

Таким образом, разработка новых эффективных и экономичных способов разгрузки замерзшего и слежавшегося груза актуальна [5–10].

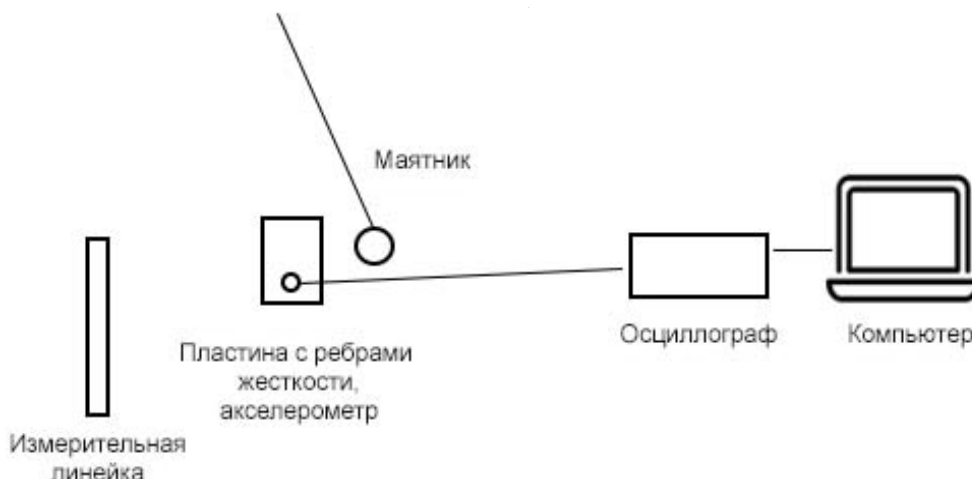


Рис. 1. Функциональная схема испытаний

В рамках научной темы при поддержке при поддержке Фонда содействия инновациям была изготовлена и апробирована на полигоне Красноярского института железнодорожного транспорта — установка очистки вагонов магнитоимпульсным способом [11–13].

Для решения поставленных задач по автоматизации имеющейся установки сформулированы такие критерии контроля разрушения как максимальные и минимальные значения ускорения и перемещения. Для подтверждения сформулированных критериев разрушения проведены следующие эксперименты и численное моделирование.

Экспериментальное исследование очистки пластины от примерзшего льда и гравия:

Функциональная схема испытаний представлена на рисунке 1. Для эксперимента к пластине примораживались последовательно лёд и гравий с толщинами 40мм, 60мм, 80мм (рис. 2–3).

На пластине был зафиксирован датчик ускорения, подключенный к осциллографу (рис. 3).

В качестве источника удара был применён маятник. При помощи металлического шара удары наносились по центру пластины. Металлический шар, закрепленный на упругой веревке, отводился на заданное фиксированное расстояние.

Удары наносились по центру пластины и проводились до полного разрушения льда и гравия. При каждом ударе снимались показания датчика ускорения. На рисунках 4 и 5 представлены показания осциллографа от акселерометра при нанесении ударов, когда лед плотно прилегает к пластине.

По результатам эксперимента была выявлена следующая зависимость.

Когда материал плотно прилегает к пластине ускорение пластины самое низкое, наибольшее значение ускорения возникает в момент удара шарика о пластину.

При появлении трещин на материале и его отставания от пластины ускорение возрастает.

На свободной пластине, без материала ускорение наибольшее. Такая зависимость ускорений характерна для обоих материалов.

По результатам натурального эксперимента были проведены расчеты, для получения исходных данных, необходимых для моделирования. А именно из расчетов были получены, сила импульса, развиваемая маятником при ударе о лёд 1,232 Нс, и при ударе о гравий 1,8 Нс.

Расчет максимальной скорости шарика маятника.

$$mgh = \frac{mv^2}{2}; \quad (1)$$

$$v = \sqrt{2gh}; \quad (2)$$

Расчет импульса маятника.

$$S = mv; \quad (3)$$

Имея все необходимые данные, было проведено моделирование удара о пластину в системе автоматизированного проектирования Creo с ребрами жесткости в свободном состоянии и с материалами льдом и гравием.

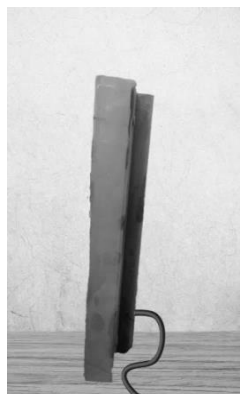


Рис. 2. Примерший материал



Рис.3. Лабораторный стенд

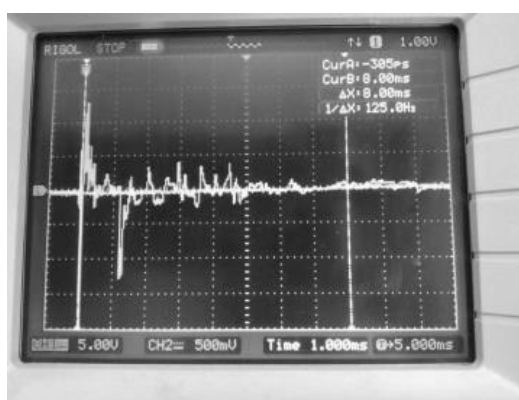


Рис.4.

Напряжение — лед толщиной 40мм (14В)



Рис.5.

Напряжение — лед толщиной 60мм (9В)

В рамках данного научного исследования были исследованы прочностные характеристики смерзшихся грузов, которые в значительной мере влияют на эффективность очистки вагона и описаны подходы к дальнейшей автоматизации готовой конструкции установки.

Для расчета пределов прочности материалов были проведены испытания образцов на определение предела прочности при сжатии.

В рабочую зону стенда между штоком цилиндра и опорной плитой помещается испытуемый образец. При помощи дросселя и кнопки управления регулируется скорость нарастания усилия на испытуемый образец. Контроль скорости набора давления и давления разрушения образца происходит при помощи цифрового манометра. В рабочем состоянии установка остается до разрушения испытуемого образца. После разрушения образца стенд возвращается в исходное положение. Для экспериментов и моделирования были использованы образцы прямоугольной формы.

В результате эксперимента рассчитаны пределы прочности для льда и замерзшего гравия (далее гравий). Предел прочности льда равен 1,73МПа, а предел прочности гравия 6,04МПа. Также по закону Гука был рассчитан модуль Юнга для гравия, он равен 6,5 ГПа. Коэффициент Пуассона был принят 0,3.

Так как рассчитанный предел прочности для льда соответствует известной прочности льда, то можно сказать, что рассчитанный предел прочности для гравия также верен. Результаты компьютерного моделирования льда в том же самом состоянии соответствуют эксперименту (рисунок 9), при заданном усилии 844кг лед достигает установленного предела прочности и разрушается.

Таким образом, можно сказать, что эксперимент и компьютерное моделирование проведены верно, и соответствуют друг другу, как для льда, так и для других материалов, исследованных при тех же условиях. В результате также установлено, что при достижении воздействия усилия 2870кг на гравий (рисунок 10) — образец разрушился.



Рис. 6. Модель льда с примесью гравия



Рис.7. Экспериментальный стенд

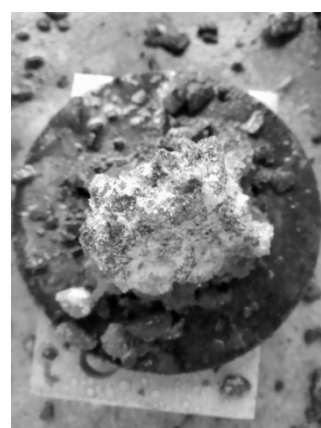


Рис.8. Лед с примесью гравия после разрушения

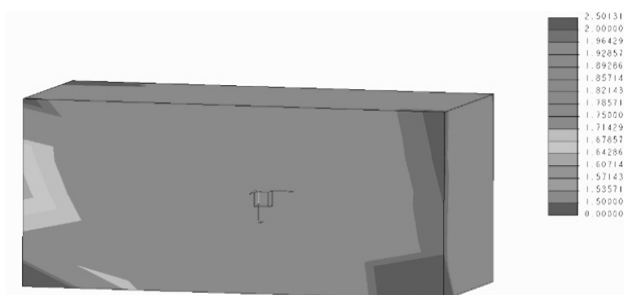


Рис. 9. Моделирование удара по льду площадью $S=47 \text{ см}^2$ и силой $F=844 \text{ кг}$ (Fig. 9. Simulation of impact on ice area $S = 47 \text{ cm}^2$ and force $F = 844 \text{ kg}$)

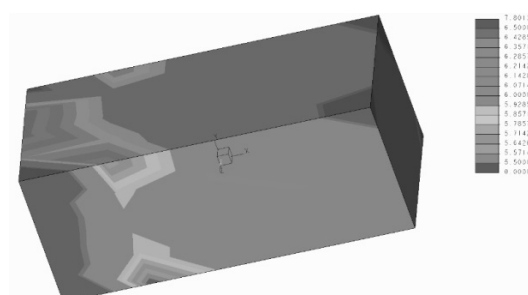


Рис. 10. Моделирование удара по льду с примесью гравия площадью $S=47 \text{ см}^2$ и силой $F=2870 \text{ кг}$ (Simulation of impact on ice with admixture of gravel area $S = 47 \text{ cm}^2$ and force $F = 2870 \text{ kg}$)

Математическое моделирование очистки пластины от примерзшего льда и гравия

Имея все необходимые данные были проведены моделирования ударов о пластину с ребрами жесткости в свободном состоянии и с материалами льдом и гравием, где все размеры и усилия соответствовали эксперименту.

Полученные результаты оказались близкими к эксперименту. Например для льда толщиной 40 мм ускорение 2800 м/с^2 (рис. 11), что соответствует 14В в эксперименте, для льда толщиной 60 мм 2000 м/с^2 , что близко к показаниям эксперимента 9,5В. Ускорение свободной пластины 8000 м/с^2 . Таким образом было доказано что физикомеханические свойства моделей материалов соответствует испытываемым образцам. На основании этих данных были проведены различные

моделирования, по результатам которых были получены графики.

Был проведён анализ изменения ускорения и перемещения пластины при ударе, по мере уменьшении высоты материала с постоянной силой импульса. В условиях данной работы это будет соответствовать уровню материала в вагоне, который при разгрузки изменяется.

Из приведённых графиков видно, что зависимость имеет не линейный характер. При уменьшении уровня материала более чем наполовину ускорение и перемещение резко возрастают, и могут привести к повреждению стенки вагона. Что бы этого не допустить по мере разгрузки материала сила импульса должна уменьшаться.

Для выявления зависимости ускорения от силы удара была проведена серия моделирований, где по модели пластины со льдом не изменой геометрии, произво-

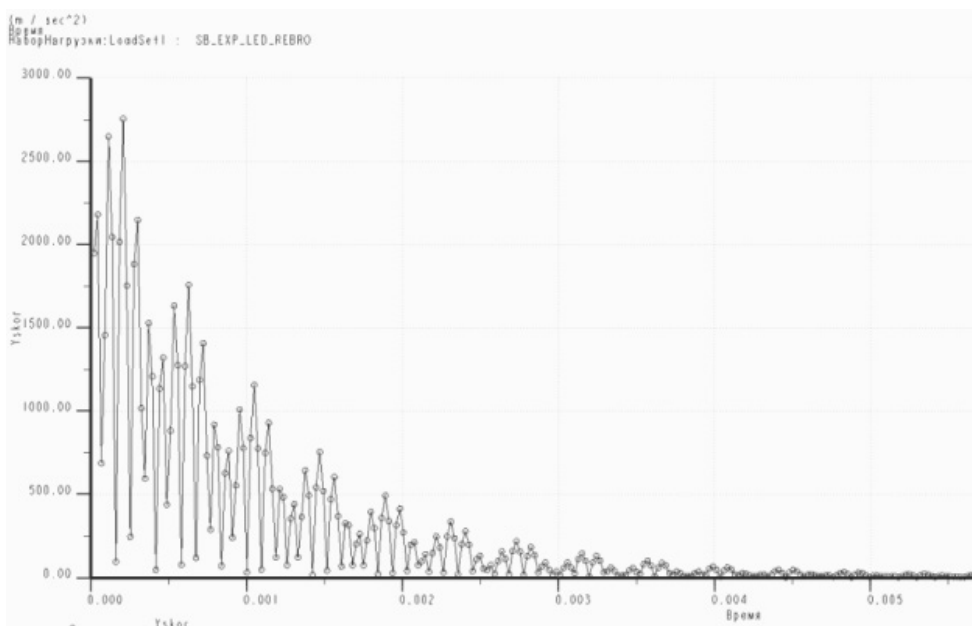


Рис. 11. Ускорение лед 40мм (2800 м/с²)

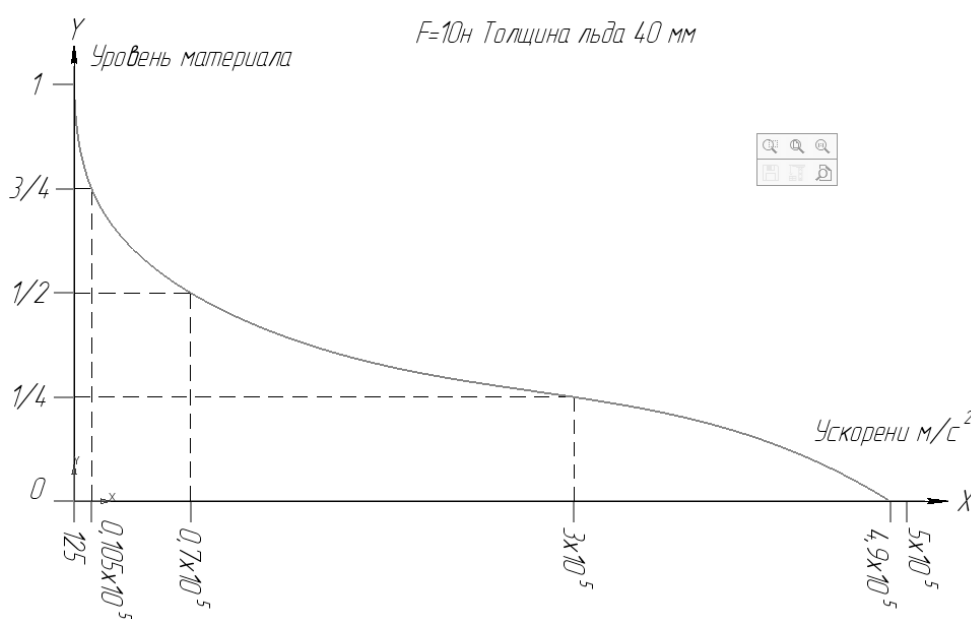


Рис. 12. Ускорение листа в зависимости от уровня материала

дилься удары с различной силой и снимались показания ускорения пластины.

Из графика видно, что изменение ускорения от силы импульса имеет близкую к линейной зависимость, которую можно выразить уравнением $F=k*a$

Где F-сила удара по пластине (н), а-ускорение стенки пластины, k-поправочный коэффициент. Для данной мо-

дели принимаем что ускорение не должно превышать значений, полученных в диапазоне от 1 до 1/2. Выразим этот участок графика уравнением $n=1/a$ для а диапазоне от 0 до m. Где n это уровень материала. Из этих двух уравнениях получаем уравнения усилия импульса в зависимости от уровня материала. $F=k*1/n$.

Таким образом зная уровень материала в вагоне, можно в автоматическом режиме рассчитываться силу

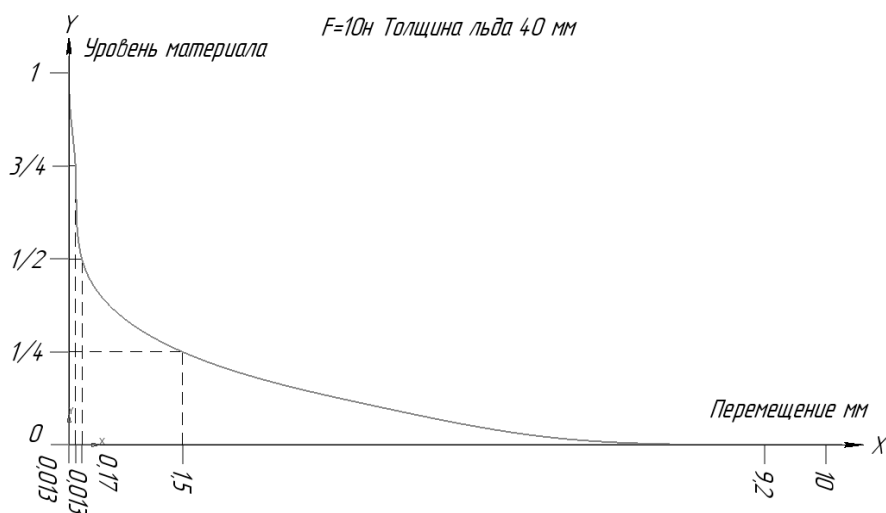


Рис. 13. Перемещение листа в зависимости от уровня материала

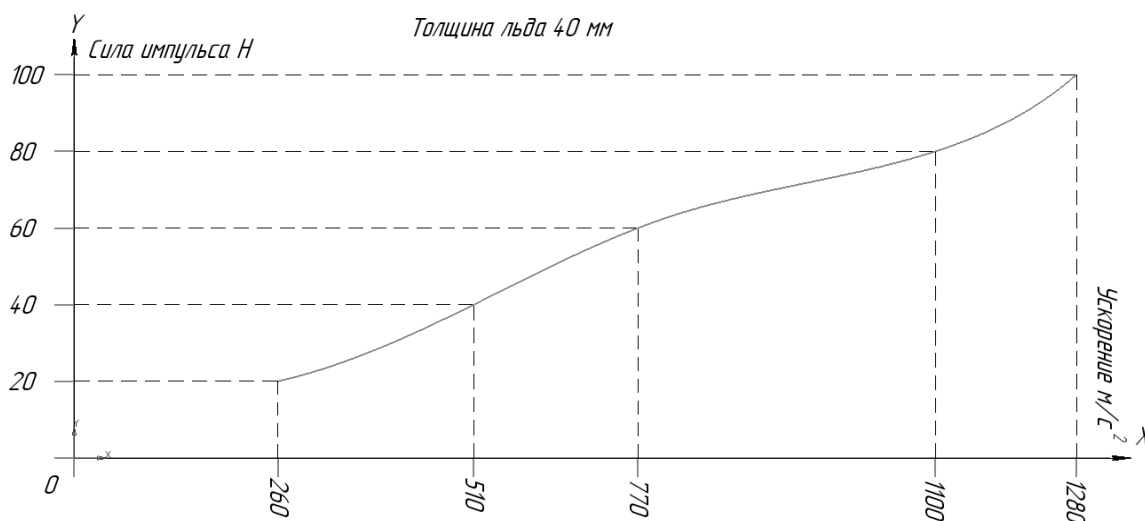


Рис. 14. Ускорение листа в зависимости от силы импульса

удара, которая не приведёт к повреждению стенки вагона.

И повторять такие циклы до полной очистки вагона.

Таким образом в работе проведены теоретические и экспериментальные исследования, которые позволяют обосновать технические решения в области автома-

тизации процесса очистки вагона от примёрзшей и слежавшейся магнитоимпульсным способом, внедрение которых позволит устранить недостатки существующих способов, в том числе сформулированы критерии разрушения намерзшего материала, проведены эксперименты по разрушению материалов и численное моделирование для подтверждения выдвинутых критериев, а также предложены решения по дальнейшей автоматизации имеющейся установки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МПС РФ от 5 апреля 1999 г. N20Ц «Об утверждении Правил перевозок смерзающихся грузов на железнодорожном транспорте».
2. M. Endres. Experimental study of two electro-mechanical de-icing systems applied on a wing section tested in an icing wind tunnel/ M. Endres, H. Sommerwerk, C. Mendig, M. Sinapius, P. Horst// Ceas Aeronautical Journal — 2017 — С. 429–439.

3. Ратушняк В.С. Обоснование необходимости разработки нового способа очистки проводов ЛЭП от гололедных отложений // Инновационные технологии на железнодорожном транспорте: труды XXI Межвузовской научно-практической конференции КриЖТ ИрГУПС (г. Красноярск, 07.11.2017 г.) / редкол.: В.С. Ратушняк (отв. ред.) [и др.]; КриЖТ ИрГУПС. — Красноярск: КриЖТ ИрГУПС, 2017. — 290 с. — С. 62–69.
4. Левенсон С.Я. Повышение эффективности выпуска смерзшегося угля из полувагонов // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). — 2010 — № 2
5. Е.С. Ильин. Об эксперименте применения магнитоимпульсного способа по очистке вагона от примерзшей массы/Е.С. Ильин, О.Ю. Вахрушева, В.С. Ратушняк// Современные технологии. Системный анализ моделирование — ИрГУПС — № 1, 2018 г. — С. 117–122.
6. Е.С. Ильин. Experience in the magnetic pulse installation model use to clean the gondola car from the frosted and packed cargo/Е.С. Ильин, О.Ю. Вахрушева, В.С. Ратушняк, А.В. Юрьев// Материалы The Sixth International Symposium on Innovation and Sustainability of Modern Railway, ISMR2018, ИрГУПС-2018г-С.237–245
7. Е.С. Ильин. Автоматизация процесса очистки вагона от примерзшей и слежавшейся массы магнитоимпульсным способом/ Е.С. Ильин, О.Ю. Вахрушева// Труды Всероссийской научно-практической конференции: 115 лет Железнодорожному образованию в Забайкальском Крае — ЗаБИЖТ — 2017 г. — С. 146–152.
8. Магнитоимпульсный способ очистки вагона. Результаты компьютерного моделирования / О.Ю. Вахрушева, Е.С. Ильин, В.С. Ратушняк, А.В. Лившиц // Молодая наука Сибири. — 2018. — № 1 (1). — С. 75–79.
9. Некоторые аспекты выбора средств борьбы с гололедными отложениями на ЛЭП / В.С. Ратушняк, В.С. Ратушняк, Е.С. Ильин, О.Ю. Вахрушева // Известия Транссиба. — 2019. — № 1 (37). — С. 102–111
10. Об эксперименте применения магнитоимпульсного способа по очистке вагона от примерзшей массы / Е.С. Ильин, О.Ю. Вахрушева, В.С. Ратушняк // Современные технологии. Системный анализ. Моделирование. — 2018. — № 1 (57). — С. 117–123.
11. Патент 2681621. Российская Федерация. Устройство очистки полувагона / Е.С. Ильин, А.В. Юрьев, В.С. Ратушняк. — Патент на изобретение RU2681621 С1, 11.03.2019. Заявка № 2017136368 от 16.10.2017.
12. Патент 2660260. Российская Федерация. Электрогидроимпульсный способ разрушения железобетонных изделий с применением пинч-эффекта / Ратушняк В.С., Юрьев А.В., Ильин Е.С., Трухина И.С. — Патент на изобретение RU2660260 С1, 05.07.2018. Заявка № 2017132206 от 15.09.2017.
13. Патент 2666225. Российская Федерация. Генератор импульсных токов для высоковольтных электрогидравлических технологий / В.С. Ратушняк, А.Е. Гаринин, А.В. Юрьев, Е.С. Ильин — Патент на изобретение RU2666225 С1, 06.09.2018. Заявка № 2017123323 от 03.07.2017.

© Топчиева Оксана Юрьевна (o-vahrusheva@bk.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



ПРИМЕНЕНИЕ КОМПИЛЯТОРОВ В КОНЦЕПЦИИ ЦИФРОВОГО ПРАВИТЕЛЬСТВА

APPLICATION OF COMPILATORS IN THE DIGITAL GOVERNMENT CONCEPT

**Yu. Shedko
A. Shedko**

Summary. It has been established that multi-agent technologies can be used to improve the multi-tier architecture of digital government. The main security problems in digital government are identified. A review of the literature on the use of compilers is given. It is concluded that organizational development and technical infrastructure development should be carried out in parallel.

Keywords: artificial intelligence, digital government, architectural modeling, information systems, compilers.

Шедько Юрий Николаевич

*Д.э.н., доцент, Финансовый университет при
Правительстве Российской Федерации
ynshedko@mail.ru*

Шедько Андрей Юрьевич

*Аспирант, Национальный Исследовательский
Ядерный Университет МИФИ, Москва*

Аннотация. Установлено, что при совершенствовании многоуровневой архитектуры цифрового правительства могут использоваться многоагентные технологии. Выявлены основные проблемы безопасности в цифровом правительстве. Дан обзор литературы по использованию компиляторов. Сделан вывод, что организационное развитие и развитие технической инфраструктуры должны осуществляться параллельно.

Ключевые слова: искусственный интеллект, цифровое правительство, архитектурное моделирование, информационные системы, компиляторы.

Исследование новых социально-экономических контекстов, порожденных широким внедрением искусственного интеллекта, весьма актуально в связи с далеко идущими последствиями этого явления, охватывающими практически все сферы жизни инновационного государства, в том числе и сферу государственного и муниципального управления [4]. На основе искусственного интеллекта и других технонаучных направлений (интернета вещей, больших данных, семантического веба, нейроинтерфейсов, гибридных экосред и «ware»-технологий (hard-, soft-, wet-, every-ware)), разработанных с учетом потенциала, который предоставляют нано-, био-, информационные и когнитивные технологии (NBIC-технологии) возможна существенная виртуализация электронных форматов «сообщений» и «носителей» [3].

Искусственный интеллект обеспечивает синергетическую связность науки и практики с учетом возможностей вычислимой реальности, помогает моделировать природные процессы (биологические, физические, космологические) и управленческие ситуации как в бизнес-практике, так и в сфере государственного и муниципального управления [2]. Возможно использование этого моделирования при реализации приоритетных инфраструктурных проектов, в том числе на основе государственно-частного партнёрства [14], в системе повышения квалификации [5, 6, 9]. Игроподобная среда, как платформа для онлайн-мероприятий, позволяет включать интеллектуальных виртуальных акторов

в ролях докладчика, модератора, тьютора. Когнитивная архитектура eVISA на основе семантической карты и моральных схем позволяет актерам использовать мимику, направление взгляда, интонацию и содержание речи для поддержания социально-эмоционального контакта с участником [8].

В России, как и в других развитых странах мира, использование искусственного интеллекта в работе органов власти реализуется в концепции цифрового правительства. Цифровое правительство — органы власти, осуществляющие принятие решений, оказание, оптимизацию, трансформацию государственных и муниципальных услуг на основе интеграции и перекрёстной обработки цифровых данных, накапливаемых во всевозможных информационных системах.

Значительную роль в становлении цифрового правительства играет архитектурная модель системы, которая отражает множество аспектов: юридических, организационных, семантических и технических представлений (программных компонентов, документации и стандартов).

Архитектурный подход при развитии электронного правительства предусматривает комплексный анализ и проектирование в соответствии с этапами:

- ◆ высокоуровневое рассмотрение электронного правительства;
- ◆ определение миссии (цели);

Компоненты электронного правительства	
Первая группа компонентов (используются для оценки и оптимизации архитектурных решений).	Вторая группа компонентов (развивают технологические и административно-операционные аспекты электронного правительства)
стратегическая миссия, цель, задачи, категории пользователей электронного правительства и их ценности, принципы формирования архитектуры	комплексы стандартов управления архитектурой электронного правительства, архитектурные модели, планы развития архитектуры электронного правительства

Рис. 1. Состав архитектуры электронного правительства

- ◆ установление основных задач, ценностей для пользователей;
- ◆ проектирование главных компонентов конкретных информационных систем, ресурсов и сервисов.

Архитектура электронного правительства Российской Федерации характеризуется многоуровневой федеративно-сегментной структурой.

Свойства архитектуры электронного правительства Российской Федерации:

- ◆ гибкость и адаптивность;
- ◆ поддержка самоорганизации пользователей;
- ◆ эффективность и результативность;
- ◆ безопасность и доверие;
- ◆ ориентация на отечественного производителя;
- ◆ прозрачность изменений.

Характеристики архитектуры цифрового правительства.

1. Взаимодействие и интеграция между данными и приложениями и с различными информационными системами.
2. Наличие безопасной архитектуры для обеспечения более высокой безопасности оборудования и программного обеспечения для укрепления доверия с пользователями.
3. Возможность адаптации к изменяющимся требованиям, которые могут иметь технические, социально-экономические, правовые и / или политический характер.
4. Гибкая интеграция компонентов архитектуры улучшить согласовать бизнес-процессы и технологии.
5. Возможность многократного использования компонентов более чем в одной системе.
6. Устойчивость к изменениям в среде обслуживания.
7. Совместимость архитектуры цифрового правительства с уже существующей инфраструктурой, такой как унаследованная система и интеграция нескольких государственных учреждений в различных средах.

8. Предоставление гражданам услуги единого входа (SSO) через стандартный интерфейс или единое окно для всех электронных услуг, предлагаемых государственным сектором.
9. Прослеживаемость системных операций, выполняемых конкретными пользователями системы.
10. Удобство использования.
11. Трансграничные характеристики, например, предоставление услуг цифрового правительства в международном контексте и управленческие настройки с точки зрения G2C и G2G.
12. Масштабируемость для размещения большого количества цифровых сервисов.
13. Законность, т.е. предоставление услуг цифрового правительства в соответствии с законодательством.
14. Рентабельность, т.е. архитектура должна быть реализована таким образом, чтобы развертывание и затраты на операционные ресурсы сведены к минимуму.
15. Технологическая нейтральность: архитектура должна гарантировать, что никакие компоненты, включенные в ее определение сторонников конкретных поставщиков.
16. Независимость от платформы: архитектура не зависит от конкретной технологической платформы.
17. Минимальные временные затраты на обучение государственных служащих для внедрения и использования архитектуры.
18. Понимаемость. Архитектура должна быть четко определенной и понятной со стратегической точки зрения.
19. Ориентация на гражданина. Архитектура должна поддерживать укрепление отношения между гражданами и властью.

Ориентированность на пользователя, как характеристика архитектуры цифрового правительства, включает защиту конфиденциальности пользователей, доступность для всех сегментов пользователей, мобильность (т.е. гражданин может получить доступ к услугам цифрового правительства без изменения своего географического положения). Достичь взаимодействия и клиентоориентированности для получения всех цифровых

публичных услуг в одном месте через общие ресурсы ИТ-инфраструктуры позволяют облачные вычисления.

В большинстве архитектур (90%) отсутствуют подробное архитектурное описание конструкции, структурных свойств и спецификаций компонентов. SOA-подход (SOA-сервис-ориентированная архитектура), ориентированный на поставщиков и технологии, характеризуется отсутствием технологической нейтральности, технологической привязкой, зависимостью от поставщиков, существенными проблемами взаимодействия.

На практике используются следующие модели цифрового правительства:

- ◆ G2C (Government-to-Citizen) Государство — Население (улучшаются и упрощаются процессы взаимодействия между населением и органами власти);
- ◆ G2B (Government-to-Business) Государство — Бизнес (обеспечивается снижение временных издержек и упрощение процедур взаимодействия между бизнес-структурами и органами власти);
- ◆ G2G (Government-to-Government) Государство — Государство (обеспечивается повышение эффективности взаимодействия между государственными учреждениями, сокращаются затраты на содержание органов власти).
- ◆ G2E (Government-to-Employees) Государство — Государственные служащие (обеспечивается сокращение бумажного документооборота, временных издержек и других расходов).

Большая часть схем цифрового правительства за рубежом реализует модели G2G и G2C, и большинство из них (59%) используют сервис-ориентированную архитектуру или веб-службы. Семантические веб-сервисы, интегрированное и функционально совместимое цифровое правительство и многоуровневые схемы являются наиболее распространёнными современными архитектурами цифрового правительства. Большая часть архитектур цифрового правительства за рубежом обеспечивает высокую степень зрелости интеграции (включая горизонтальную или вертикальную). Свыше 40% архитектур цифрового правительства за рубежом используют архитектурные стандарты, которые позволяют повторно использовать принципы проектирования.

В Европейской эталонной архитектуре взаимодействия уделяется особое внимание взаимодействию с целью оказания цифровых государственных услуг, сервис-ориентированному архитектурному дизайну, который охватывает структурные, поведенческие и управленческие аспекты функциональной совместимости. При

этом не используются схемы, которые не фокусируются на взаимодействии¹. Архитектурные решения, соответствующие требованиям Евросоюза, предусматривают безопасное международное цифровое взаимодействие между гражданами, предприятиями и органами государственного управления.

В экономически развитых странах Европы появляются централизованные цифровые агентства для максимизации межсекторального сотрудничества и инноваций, такие как Агентство государственного управления и электронного правительства (Difi) в Норвегии, Агентство цифровой Италии (AgID) и Агентство по оцифровке (Digst) в Дании. На уровне Евросоюза разработаны инициативы, программы и приоритеты, такие как Connecting Europe Facility (CEF) для содействия развитию высококачественных цифровых услуг путём создания многократно используемых цифровых схем, а также единый цифровой рынок для устранения препятствий на пути к онлайн-товарам и услугам. Единый цифровой рынок Евросоюза направлен на создание благоприятной среды для процветания цифровых сетей и услуг. Это достигается не только путём установления нормативных условий, но и путём предоставления трансграничных цифровых инфраструктур и услуг. При этом пользователи и заинтересованные стороны участвуют в разработке системы, государственные учреждения тесно сотрудничают с бизнесом и общественностью при создании программных решений.

Успех использования архитектуры в цифровом правительстве можно оценить с помощью архитектурных образцов — наборов соглашений, руководящих принципов и ограничений для их использования с целью формирования структуры системы.

Отметим, что веб-службы, являющиеся основой систем цифрового правительства, имеют ряд ограничений: ручное обнаружение, управление транзакциями, состав услуг, масштабируемость, надёжность и устойчивость.

Рассмотрим канадский опыт применения искусственного интеллекта в органах власти. Правительство Канады в феврале 2019 года выпустило директиву об автоматизированном принятии решений. Директива предусматривает:

- ◆ оценку алгоритмического воздействия на права, здоровье или благосостояние отдельных лиц или общин; экономические интересы отдельных лиц, организаций или общин; а также постоянную устойчивость экосистем;

¹ Официальный сайт Евросоюза URL: Код доступа: ec.europa.eu/cedigital/wiki/display/CEFDIGITAL/Service+Offering+Canvas+Playbook (дата обращения: 19.04.2021)

- ◆ применение стандартов прозрачности и обеспечение доступа к программным компонентам экосистем;
 - ◆ обеспечение качества системы в форме: тестирования на предвзятость перед развертыванием системы; мониторинга результатов, получаемых системой; обеспечения точности и актуальности используемых данных; обеспечения обзора системы; создания потенциала внутреннего надзора и грамотности; проведения оценок рисков и планирования действий в чрезвычайных ситуациях;
 - ◆ предоставление вариантов регресса для оспаривания административных решений;
 - ◆ публикация регулярных отчетов об эффективности системы [13].

Исследование позволило выделить следующие ловушки (логические ошибки, нарушающие взаимодействия между техническими и социальными системами):

- ◆ кадровая ловушка — неспособность смоделировать всю систему, в отношении которой будет применяться такой социальный критерий, как справедливость;
- ◆ ловушка портативности — неспособность понять, как повторное использование алгоритмических решений рассчитаны на одного социального контекста может ввести в заблуждение, неточным или иным образом причинить вред при применении в различных условиях;
- ◆ ловушка формализма — неспособность ИИ учесть весь смысл социальных понятий, например, таких как справедливость;
- ◆ ловушка волнового эффекта — неспособность понять, как внедрение технологии в существующую социальную систему изменяет поведение и встроенные ценности уже существующей системы;
- ◆ ловушка солиюционизма — неспособность признать возможность того, что лучшее решение проблемы может и не включать технологию.

Минимизировать последствия этих ловушек целесообразно на основе использования институционально-синергетического подхода с учетом сочетания субъективного и объективного начал [10]. При этом требуется адекватная задачам формирования цифрового правительства система управления кадрами [11]. Можно предположить, что органы власти будут играть доминирующую роль в цифровом обществе и обеспечат использование потенциала высоких технологий, а возможные негативные последствия будут контролироваться и предотвращаться.

При совершенствовании многоуровневой архитектуры цифрового правительства могут использоваться

многоагентные технологии для поддержки адекватного разделения функций между следующими компонентами цифрового правительства: уровень доступа, уровень данных, уровень электронного правительства, уровень электронного бизнеса. Вместе с тем, использование многоуровневых и сервисно-ориентированных архитектур, сочетающих повторно используемые сервисные модули, успешно решает проблемы гибкости и совместимости, снижает сложность, стоимость разработки и коммуникаций, уменьшает время внедрения модели.

Основные проблемы безопасности в цифровом правительстве — это секретность и целостность, управление идентификацией, аутентификация и авторизация, а также предотвращение отказа. Отсутствие системной интеграции, единых стандартов описания информации, гибкости, адаптивности, совместимость, масштабируемость, возможность повторного использования, производительность, подробные архитектурные описания, структурные свойства, спецификации компонентов, технологическая нейтральность и доверие заинтересованных сторон — это основные встречающиеся проблемы в существующих архитектурах.

Следует отметить отечественные и зарубежные достижения по решению этих проблем на основе использования компиляторов — программ, преобразующих написанный на языке высокого уровня исходный текст в текст на низкоуровневом языке, близком к машинному коду. В компиляторе реализуются такие дополнительные возможности по повышению производительности как использование профиля и автоматическое распараллеливание.

В ходе исследования проведен обзор литературы по использованию компиляторов.

Классический учебник «Компиляторы: принципы, технологии и инструментарий», также известный как «The Dragon Book» («Книга с драконом») посвящен основным принципам разработки компиляторов, лексическому и синтаксическому анализу, генерации кода, а также их детальному рассмотрению [1].

В труде Харольда Абельсона и Джеральда Суссмана «Структура и Интерпретация Компьютерных программ» (SICP, Structure and Interpretation of Computer Programs) содержится описание применения функционального подхода и метапрограммирования с использованием макросов в мультипарадигменном языке программирования для решения широкого круга учебных и практических задач [12].

Растущая популярность языков программирования XXI века обусловлена привлекательной методикой за-

действия параллелизма при многоядерных и облачных вычислениях. Авторы Odersky M., Zenger M. определяют три абстракции языка программирования для создания повторно используемых компонентов: элементы абстрактного типа, явные самотипы и модульную композицию миксинов. Совместное использование этих абстракций позволяет преобразовать произвольную сборку статических частей программы с жесткими ссылками между ними в систему многократно используемых компонентов. Преобразование сохраняет структуру исходной системы. Этот подход наблюдается в двух тематических исследованиях: структура субъект / наблюдатель и интерфейс компилятора [15].

Работа Постнова С.С. посвящена принципам JIT-компиляции («just-in-time»); эволюции технологий динамической компиляции программ в разных языках программирования; анализу реализации технологии JIT-компиляции программ в виртуальных машинах Java; классификации JIT-компиляторов. Описывается базовая технология компиляции «just-in-time», её особенности и примеры её реализации в компиляторах для языка Java. Определены потенциально достижимая сложность и степень оптимизации порядка компиляции, анализируются уязвимости JIT-компиляторов в отношении атак внедрения и переиспользования кода. Описываются меры противодействия атакам данного типа. Дается обзор современных принципов разработки JIT-компиляторов, в том числе с использованием методов машинного обучения [7].

В работе Вольфенгагена В. и др. предлагается подход к построению вычислительной модели, в которой информационные процессы представлены в рамках теорий без типов, а они, в свою очередь, рассматриваются как особые части типизированных теорий. При этом информационные процессы соответствуют параметризованным объектам метаданных, которые представляют собой конструкции переменной области. Преобразования переменных областей соответствуют распространению процесса, а направленное преобразование обеспечивает создание целей метаданных в форме параметризованных концепций [16].

Как пример импортозамещения интересен отечественный опыт разработки и поддержки Московским центром Спарк технологий (МЦСТ) современной компиляторной инфраструктуры и процессорной архитектуры E2K (Эльбрус 2000), основанного на VLIW (very large instruction word) подходе к проектированию процессора¹.

¹ Официальный сайт МЦСТ Код доступа: www.mcst.ru/ (Дата обращения 19.04.2021)

Университет Иннополис сообщил, что совместно с компаниями «Аэрофлот» и BitFury создает первую в России полностью верифицированную блокчейн-платформу. Технология основана на специализированном языке программирования, разработанном в Университете Иннополис, верифицированном компиляторе, криптографических методах и протоколах, методах верификации свойств программ. Главное преимущество инновации — возможность ускоренного внедрения в практику оказания государственных и муниципальных услуг².

Отсутствие гибкости и замедление реакции на изменения в экосистемах требуют запуска сложных ИТ-проектов. Тем не менее, многие задачи, с которыми сталкиваются ИТ-отделы, имеют стандартные решения, которые можно выразить в форме полужормализованных переносимых практик и рекомендаций.

Авторы предлагают модель бизнес-процесса для государственного и муниципального управления, обогащенную семантической разметкой, которая позволяет представить рекомендации в виде полностью формализованных высокоуровневых описаний процессов. Из этих описаний можно создать конкретные модели бизнес-процессов. Авторы предлагают использовать формальные методы поиска соответствующих высокоуровневых описаний, а также рейтинг и оценку сгенерированных моделей на основе комплекса критериев.

Можно сделать вывод, что организационное развитие и развитие технической инфраструктуры должны осуществляться параллельно. В будущем новые институциональные нормы и современные технологии будут увеличивать влияние на взаимодействия, спецификации, новые услуги и улучшение существующих услуг.

Недостатки организационного дизайна и нереалистичное планирование — наиболее частые причины снижения эффективности проекта «Цифровое правительство». В связи с этим существует необходимость в проектировании эталонной архитектуры, чтобы предоставить органам власти лучшие практические знания об уже существующих архитектурах цифрового правительства, принципах их функционирования.

В заключение отметим атрибуты, которые необходимы для проектирования архитектуры цифрового правительства: безопасность, надежность, удобство использования и обслуживания, производительность, инвестиции с разумным соотношением затрат и выгод,

² Объем продаж российских разработчиков в области IoT и блокчейна к 2024 году вырастет до 54,3 млрд. и 230,9 млрд. рублей соответственно Код доступа: media.innopolis.university/news/iot-blockchain-rostec/ (Дата обращения 19.04.2021)

рационализация, стандартизация, функциональная совместимость, реализуемость на рынке, технологическая нейтральность, гибкость, прослеживаемость, масштаби-

руемость, законность, простота обучения, конфиденциальность, доступность, прозрачность, мобильность и ответственность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альфред В. Ахо, Моника С. Лам, Рави Сети, Джеффри Д. Ульман. Компиляторы: принципы, технологии и инструментарий = Compilers: Principles, Techniques, and Tools. — 2 изд. — М.: Вильямс, 2008. — 1184 с.
2. Лещёв С.В. Технонаука и моделируемая реальность / С.В. Лещёв // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение*. 2018. — № 6. — С. 61–62.
3. Лещев С.В. Электронная культура и виртуальная реальность: третья цифровая волна НБИК-парадигмы // *Вестник гуманитарного факультета Ивановского государственного химико-технологического университета*. — 2014. — Т 7. — С. 5–9.
4. Методы и инструменты материального и морального стимулирования участников проектной деятельности в государственных органах исполнительной власти // Под редакцией Прокофьева С.Е. и Паниной О.В. — Общество с ограниченной ответственностью «Центркаталог», 2019. — 192 с. Сер. Научный фонд.
5. Миндлин Ю.Б. Моделирование программного развития профессионализма персонала в условиях цифровой экономики / Крекова М.М., Киселева Е.М., Миндлин Ю.Б. // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Экономика и право*. 2018. № 12. С. 47–49.
6. Попадюк, Н.К. Новации во внутренней организации государственных органов: место бизнеса в их внедрении и развитии / Н.К. Попадюк, О.С. Семкина // *Экономика и предпринимательство*. — 2014. — № 7(48). — С. 300–303.
7. Постнов С.С. Обзор технологий JIT-компиляции // *International Journal of Open Information Technologies*. — 2020. — Т. 8. — № 9. — с. 8–19.
8. Самсонович А.В. Виртуальный конференц-центр: интеллектуальная платформа с использованием когнитивной архитектуры EBICA для проведения конференций и дистанционного обучения с использованием технологий VE/VR / Самсонович А.В., Чубаров А.А., Эйдлин А.А., Шедько А.Ю. // В сборнике: *Восемнадцатая Национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием КИИ-2020. Труды конференции*. Под ред. В.В. Борисова, О.П. Кузнецова. Москва, 2020. — С. 203–212.
9. Шедько Ю.Н. Влияние цифровой экономики на развитие государства, бизнеса и общества: проблемы и перспективы / Ю.Н. Шедько, М.Н. Власенко, Н.В. Унижаев // *Финансовая экономика*. — 2018. — № 7 (ч. 20). — С. 2475–2478.
10. Шедько Ю.Н. Факторы и условия устойчивости развития региона: синергетика взаимодействия / Ю.Н. Шедько // *Вестник МГОУ. Серия: «Экономика»*. — 2014. — № 4. — С. 49–55.
11. Шедько Ю.Н. Антикоррупционная устойчивость государственных и муниципальных служащих в системе устойчивого развития региона / Ю.Н. Шедько // *Современные проблемы науки и образования*. — 2014. — № 6. — С. 385; Код доступа: www.science-education.ru/120-15432 (дата обращения: 19.04.2021)
12. Abelson H., Sussman G.J. Structure and interpretation of computer programs. — The MIT Press, 1996. — 688 с.
13. M. Kuziemski, G. Misuraca. AI governance in the public sector: Three tales from the frontiers of automated decision-making in democratic settings. *Telecommunications Policy*. 44. (2020). 101976.
14. Morkovkin, D. Problems and Trends in Innovative Transformation of Russian Economy and Infrastructure Development / D. Morkovkin, S. Shmanev, L. Shmaneva // *Proceedings of the 3rd International Conference on Economics, Management, Law and Education (EMLE2017), Zhengzhou, 25–26 ноября 2017 года*. — Zhengzhou: Atlantis Press, 2017. — P. 10–13. — DOI 10.2991/emle-17.2017.3.
15. Odersky M., Zenger M. Scalable component abstractions // *Proceedings of the 20th annual ACM SIGPLAN conference on Object-oriented programming, systems, languages, and applications*. — 2005. — С. 41–57.
16. Wolfengagen, V. Capturing information processes with variable domains / V. Wolfengagen, L. Ismailova, S. Kosikov // *Procedia Computer Science: Postproceedings of the 10th Annual International Conference on Biologically Inspired Cognitive Architectures, BICA 2019, Seattle, WA, 15–19 августа 2019 года*. — Seattle, WA: Elsevier B.V., 2020. — P. 276–283. — DOI 10.1016/j.procs.2020.02.177.
17. Zaviyalova V.V., Norkina A.N., Mindlin Y.B. Visualization of working versions of balanced scorecard strategy maps in managing regional competitiveness // *Life Science Journal*. 2014. Т. 11. № 11s. С. 547–549.

ВНЕДРЕНИЕ ЦИФРОВЫХ ВОДЯНЫХ ЗНАКОВ В ИЗОБРАЖЕНИЕ С ПОВЫШЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПОВОРОТАМ НА ФИКСИРОВАННЫЕ УГЛЫ

DIGITAL WATERMARK IMPLEMENTATION IN IMAGE WITH INCREASED RESISTANCE TO TURNS AT FIXED ANGLES

**A. Shoberg
S. Chepurko**

Summary. The proposed algorithm is used to obtain partial turning resistance. The traditional method of implementation of the watermark is described. The proposed method for the implementation of the watermark is described. In the proposed method, the Arnold transform is excluded and the coefficients at which the watermark is applied are changed. The results of the comparison of the traditional and the proposed methods for the introduction of watermark are presented. The cross-correlation coefficient (between two square matrices) was calculated. The proposed method has characteristics in terms of resistance to turns and reflections higher than the traditional one.

Keywords: image processing, digital watermarks, discrete wavelet transform, discrete cosine transform, frequency domain.

Шоберг Анатолий Германович

*К.т.н, доцент, Тихоокеанский государственный университет (Хабаровск)
shoberg@rambler.ru*

Чепурко Сергей Александрович

*Аспирант, Тихоокеанский государственный университет (Хабаровск)
chepurkojm@gmail.com*

Аннотация. Предлагается модификация алгоритма внедрения цифрового водяного знака в изображение для повышения устойчивости к повороту. Описывается традиционный способ внедрения. В предлагаемой модификации исключается преобразование Арнольда и изменяются коэффициенты преобразования, используемые для внедрения. Приведены результаты сравнения, традиционного и предлагаемого способов внедрения цифрового водяного знака. Предлагаемая модификация имеет характеристики устойчивости к поворотам выше, чем традиционный алгоритм.

Ключевые слова: обработка изображений, цифровые водяные знаки, дискретное вейвлет-преобразование, дискретное косинусное преобразование, частотная область.

Введение

Один из популярных методов защиты мультимедийной информации заключается во встраивании меток — цифровых водяных знаков (ЦВЗ) в данные. Цифровые водяные знаки — это технология, предназначенная для внедрения идентификационной информации [1–3]. ЦВЗ тем или иным способом позволяет контролировать использование авторских материалов. Они используются для защиты от копирования и несанкционированного использования. Примерами могут служить различные фотографии, аудио и видеозаписи. В отличие от обычных водяных знаков, ЦВЗ могут быть не только видимыми, но и невидимыми. Невидимые ЦВЗ анализируются специальным декодером, который выносит решение про их корректность. ЦВЗ могут вмещать в себя некоторый аутентичный код, информацию о владельцах и др. [4,5].

Значительное количество методов внедрения ЦВЗ основано на идее обработки изображений в частотной области, переход в которую осуществляется, как правило, с использованием дискретного косинусного преоб-

разования (ДКП) или дискретного вейвлет-преобразования (ДВП) [6,7].

В традиционном методе предлагается производить внедрение в заданный частотный поддиапазон амплитудно-частотного спектра (АЧС) исходного изображения, полученного с помощью ДКП и ДВП. Использование ДВП позволяет повысить энергию в используемом частотном диапазоне. Переход в частотную область обеспечивает высокую устойчивость алгоритма к таким атакам, как низкочастотная фильтрация изображения и JPEG сжатие. Также, при переходе с помощью обратного ДКП и ДВП в пространственную область энергия ЦВЗ распределяется по всему изображению, что позволяет уменьшить ее значение. В результате снижения уровня энергии ЦВЗ на основе коэффициента внедрения уменьшается степень искажения исходного изображения [8,9].

Большинство методов встраивания ЦВЗ являются неустойчивыми к геометрическим преобразованиям, таким как поворот изображения. Даже небольшие геометрические преобразования могут привести к невозможности извлечения ЦВЗ [10–13]. Для снижения влияния

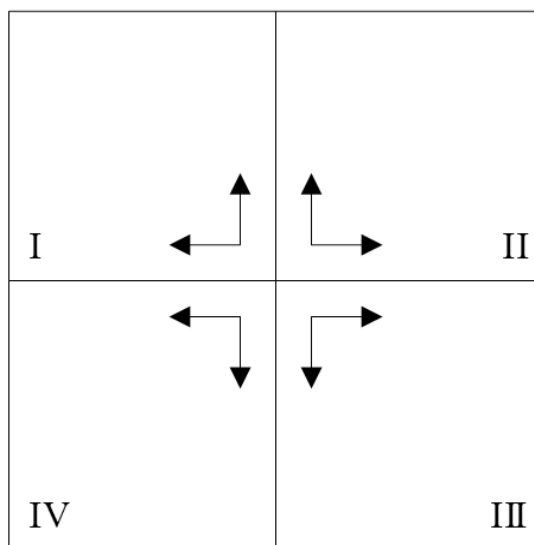


Рис. 1. Направления обработки при внедрении ЦВЗ

ряда аффинных преобразований предлагаются различные методы [14,15].

Исходный алгоритм внедрения ЦВЗ

Алгоритм внедрения ЦВЗ был предложен в статье [16]. Алгоритм основан на расширении спектра методом прямой последовательности [15,16]. Он предполагает выполнение соотношения размера стороны изображения-контейнера к размеру стороны квадратной матрицы изображения ЦВЗ равное 16. Таким образом, для встраивания ЦВЗ размера 32x32 необходим контейнер размера 512x512. Внедрение происходит в коэффициенты средних частот блока ДКП.

Алгоритм внедрения ЦВЗ содержит следующие шаги. Первоначально осуществляется декомпозиция исходного изображения с помощью одноуровневого ДВП. Далее используется только низкочастотный поддиапазон. Этот LL поддиапазон разбивается на блоки размером 8x8 пикселей. К каждому такому блоку применяется ДКП. Далее производится скремблирование водяного знака с помощью десяти итераций преобразования Арнольда [19,20] и его перевод в одномерную последовательность битов.

На следующем шаге производится генерация двух псевдослучайных последовательностей seq_0 и seq_1 на основе секретного ключа Key . Множество значений $\{1,0\}$, из элементов которого состоят псевдослучайные последовательности seq_0 и seq_1 , отображается во множество $\{-1,1\}$. Соответственно, $1 \rightarrow (-1)$ $0 \rightarrow 1$. Для внедрения ЦВЗ используются следующие формулы:

$$L' = L + (\alpha \times seq_1),$$

если внедряемый бит ЦВЗ равен единице;

$$L' = L + (\alpha \times seq_0),$$

если внедряемый бит ЦВЗ равен нулю. Здесь α – коэффициент внедрения, а L' и L — значения интенсивности пиксела до и после внедрения. После внедрения следует восстановить изображение путем выполнения обратного ДКП для каждого блока размера 8x8 и применением обратного ДВП ко всему изображению.

Модификация алгоритма

Модифицированный алгоритм предполагает выполнение соотношения к размеру ЦВЗ в два раза большее, чем было в исходном алгоритме. Следовательно, для встраивания ЦВЗ размера 32x32 необходим контейнер размера 1024x1024. Внедрение происходит в эмпирически подобранные коэффициенты средних и высоких частот блока ДКП. Общее количество используемых коэффициентов — 26.

Для повышения устойчивости к поворотам исходное изображение разбивается на 4 части [21,22]. В исходном алгоритме направления обработки традиционные (слева направо и сверху вниз). В предлагаемой модификации направления обработки изменяются, как показано на рис. 1. Это эквивалентно следующим действиям. К полученным частям применяются следующие преобразования: часть 1 — отражение по горизонтали, затем отражение по вертикали; часть 2 — отражение по вертикали; часть 3 — отражение по горизонтали; часть 4 — без преобразований. При записи осуществляются обратные действия.

Таблица 1. Варианты аффинных преобразований изображения-контейнера

Изображение контейнер	Без изменений				Отражение (горизонталь)			
	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰
Угол поворота	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰
N	0	1	2	3	4	5	6	7
Изображение контейнер	Отражение (вертикаль)				Отражение (горизонталь и вертикаль)			
Угол поворота	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰
N	8	9	10	11	12	13	14	15
Изображение контейнер	Транспонирование				Транспонирование относительно вспомогательной диагонали			
Угол поворота	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰	0 ⁰	90 ⁰	180 ⁰	270 ⁰
N	16	17	18	19	20	21	22	23

$N = 0$ — исходное изображение — контейнер; извлеченный водяной знак сравнивается с оригиналом на основе коэффициента взаимной корреляции, если значение этого коэффициента меньше 0.8 последовательно осуществляются отражения и транспонирования с поворотами на углы кратные 90⁰; если ни разу коэффициент не был больше 0.8, выбирается максимальный.

$N = 1$ — исходное изображение — контейнер подается повернутым на 90⁰ против часовой стрелки, далее как в предыдущем случае.

Таблица 2. Значения пикового соотношения сигнал / шум

Преобразование	Среднее значение PSNR		Изменение PSNR, %
	Традиционный	Модифицированный	
Без преобразования	100,000	100,000	0,0
Поворот на 90 ⁰	53,521	54,224	1,3
Поворот на 180 ⁰	49,393	100,000	50,6
Поворот на 270 ⁰	54,309	54,224	-0,2
Отражение по горизонтали	49,465	100,000	50,5
Отражение по вертикали	48,860	100,000	51,1
Транспонирование относительно главной диагонали	54,175	54,224	0,1
Транспонирование относительно вспомогательной диагонали	54,442	54,224	-0,4

Все последующие шаги выполняются над получившимися частями исходного изображения, отдельно над каждой частью. Эти шаги совпадают последовательностью действий при традиционном алгоритме за исключением использования преобразования Арнольда. Оно не применяется к внедряемому ЦВЗ. Все последующие шаги выполняются над получившимися частями исходного изображения, отдельно над каждой частью.

Для извлечения ЦВЗ выполняются следующие шаги: разделение исходного изображения на 4 части; поворот полученных частей изображения по алгоритму, описанному выше; применение одноуровневого ДВП к маркированному изображению; разбиение LL поддиапазона на блоки размера 8x8; применение ДКП к каждому блоку,

полученному на предыдущем шаге; вычисление корреляции между псевдослучайными последовательностями seq_0 и seq_1 и коэффициентами блоков ДКП.

Результаты моделирования

После внедрения ЦВЗ сравнивался оригинал с полученными изображениями с использованием традиционного и модифицированного методов. Вычислялся коэффициент взаимной корреляции (между двумя квадратными матрицами). Проверялись влияние поворотов, отражений и транспонирования матриц изображений на коэффициент взаимной корреляции между оригинальным ЦВЗ и полученным из сохраненного изображения-контейнера.

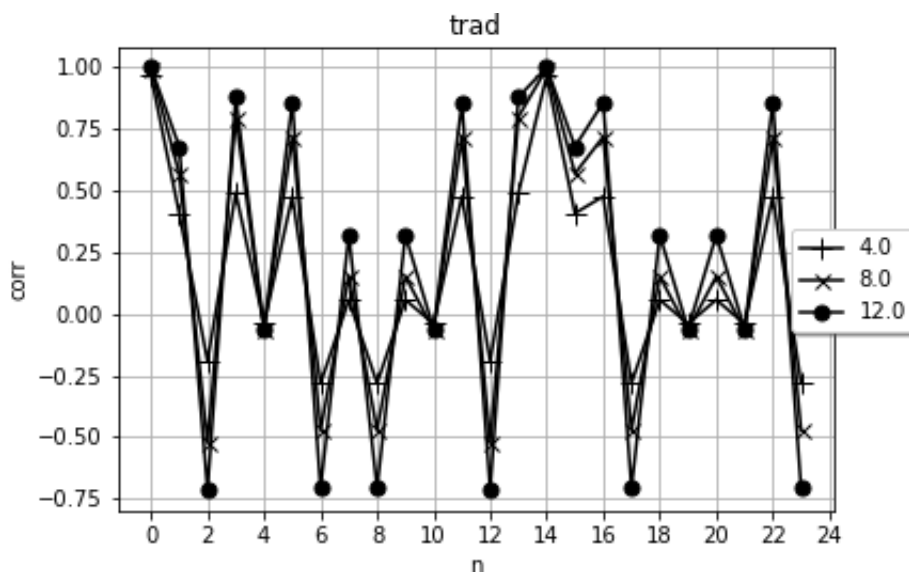


Рис. 2. Коэффициенты взаимной корреляции для оригинального и извлеченного ЦВЗ (традиционный метод)

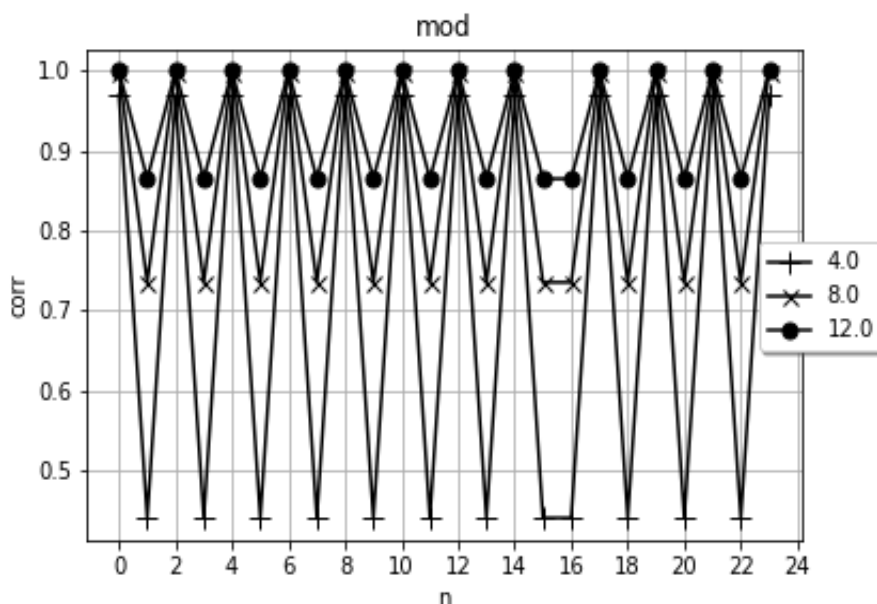


Рис. 3. Коэффициенты взаимной корреляции для оригинального и извлеченного ЦВЗ (предлагаемый метод)

В изображения внедрялись ЦВЗ на основе исходного и предлагаемого алгоритмов. Из каждого полученного изображения после извлечения ЦВЗ производилось сравнение между ЦВЗ оригиналом и извлеченным на основе коэффициента взаимной корреляции. Корреляция вычислялась многократно с выполнением ряда аффинных преобразований. Каждому варианту присваивался номер. Все трансформации сведены в табл. 1. Последовательность действий для вариантов следующая. Два первых номера описаны ниже.

Для измерения уровня искажения изображения использовалось пиковое отношение сигнала к шуму (PSNR), вычисляемое в децибелах. Сравнивались значения PSNR между оригинальным внедренным изображением и полученным из сохраненного контейнера для традиционного и модифицированного методов.

В табл. 2 представлены значения соотношения сигнал / шум и изменение данного измеряемого коэффициента.

Предлагаемый модифицированный алгоритм позволяет извлекать ЦВЗ в большинстве случаев с более высоким качеством. В двух случаях наблюдается незначительное ухудшение.

При исследовании взаимной корреляции для и его извлеченной копии рассматривались получаемые изображения на основе трех значений коэффициента внедрения — 4, 8, 12. Значения коэффициента взаимной корреляции для традиционного метода представлены на рис. 2.

Для традиционного метода: среднее значение—0.201547, стандартное отклонение —0.520198. В связи с наличием отрицательных значений коэффициента взаимной корреляции вычислены абсолютные значения: среднее — 0.462448, стандартное отклонение — 0.312041.

На рис. 3 представлены графики для предлагаемого метода.

В данном случае среднее значение — 0.834917, стандартное отклонение — 0.199608.

Полученные результаты показывают, что предлагаемый модифицированный метод имеет лучшие характе-

ристики устойчивости к поворотам и отражениям, чем традиционный.

Заключение

Предлагается модифицированный алгоритм внедрения цифровых водяных знаков на основе использования ДКП и ДВП. Было разработано программное обеспечение и проведено моделирование разработанного алгоритма. Сравнение производилось на основе коэффициента взаимной корреляции и пикового отношения сигнал / шум. Традиционный и предлагаемый алгоритмы имеют практически одинаковые характеристики внедрения водяных знаков по вычислительной сложности и времени выполнения. Предлагаемый метод имеет повышенную устойчивость водяного знака к поворотам и отражениям изображения-контейнера. Предлагаемый метод позволяет извлечь цифровой водяной знак с ориентацией 0 и 90 градусов против часовой стрелки при выполнении 8 основных вращений и отражений изображения контейнера, что сокращает время автоматического сравнения исходного и извлеченного цифровых водяных знаков.

Предполагается дальнейшее исследование предложенного алгоритма и улучшение его характеристик, связанное, в частности, с изменением набора используемых частотных составляющих ДКП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грибунин В.Г., Оков И.Н., Туринцев И.В. Цифровая стеганография. — М.: Солон-Пресс, 2009. — 265 с.
2. Конахович Г.Ф., Пузыренко А.Ю. Компьютерная стеганография. Теория и практика. — К.: МК-Пресс, — 2006. — 288 с.
3. Lu C.-S. Multimedia security: Steganography and digital watermarking techniques for protection of intellectual property — Hershey: Idea Group Publishing, — 2005. — 255 p.
4. Аграновский А.В., Балакин А.В., Грибунин В.Г., Сапожников С.А. Стеганография, цифровые водяные знаки и стеганоанализ — М.: Вузовская книга, — 2009. — 220 с.
5. Cox I.J., Miller M.L., Bloom J.A. Digital Watermarking and Steganography — Oxford: Morgan Kaufmann, — 2002. — 594 p.
6. Xia X.G., Boncelet C.G., Arce G.R. Wavelet transform based watermark for digital images // Optics Express. — 1998. — Vol. 3. — № 12. — P. 497–511.
7. Zhu W., Xiong Z., Zhang Y.Q. Multiresolution watermarking for images and video // IEEE transactions on circuits and systems for video technology. — 1999. — Vol. 9. — № 4. — P. 545–550.
8. Asatrian D.G. Combined Spatial and Frequency Domain Watermarking // Proc. Of 7-th Int.Conf. on Computer Science and Information Technologies. — 2009. — P. 323–326.
9. Deb K., Sajib Al-Seraj M., Hoque H., Sarker I. Combined DWT-DCT based digital image watermarking technique for copyright protection // 7-th International Conference on Electrical & Computer Engineering. — 2012. — P. 458–461.
10. Anfinogenov S., Korzhik V., Morales-L. G. Robust digital watermarking system for still images // Proc. of FedCSIS. — 2012. — C. 685–689.
11. Ruanaidh J.A secure robust digital image watermark // Electronic Imaging: Processing and Publishing in Color, Proc. SPIE, Zurich, Switzerland. — 1997. — Vol. 59. — № 1. — P. 39–47.
12. Земцов А.Н. Робастный метод цифровой стеганографии на основе дискретного косинусного преобразования // Серия «Актуальные проблемы управления, вычислительной техники и информатики в технических системах». — Вып. 12: межвуз. сб. науч. ст. — ВолгГТУ. — 2011. — № 11. С. 141–144.
13. Liu H., Liu J., Huang J., Huang D., Shi Y.Q. A robust DWT-based blind data hiding algorithm //Proceedings IEEE International Symposium on Circuits and Systems. — 2002. — Vol. 2. — P. 672–675.
14. Bas P., Chassery J.M., Macq B. Geometrically invariant watermarking using feature points // IEEE transactions on image Processing. — 2002. — Vol. 11. — № 9. — P. 1014–1028.

15. O'Ruanaidh J.-J.K., Pun T. Rotation, scale and translation invariant digital image watermarking // Proceedings., International Conference on Image Processing.— 1997.— vol. 1.— P. 536–539.
16. Liu P.F., Liang B.Z., Peng C. A DWT-DCT Based Blind Watermarking Algorithm for Copyright Protection // 3rd IEEE International Conference on Computer Science and Information Technology.— 2010.— Vol. 7.— P. 455–458.
17. Cox I.J., Kilian J., Shamoon T. Secure spread spectrum watermarking for multimedia // IEEE transactions on image processing.— 1997.— Vol. 6.— № 12.— P. 1673–1687.
18. Fridrich J. Combining low-frequency and spread-spectrum watermarking // Mathematics of Data/Image Coding, Compression, and Encryption.— International Society for Optics and Photonics,— 1998.— Vol. 3456.— P. 2–13.
19. Kuang T.L. Image Encryption Using Arnold Transform Technique and Hartley Transform Domain // Ninth International Conference on Intelligent Information Hiding and Multimedia Signal Processing.— 2013.— P. 84–87.
20. Бахрушина Г.И., Коржавин В.А. Использование дискретных преобразований при разработке устойчивых алгоритмов цифрового маркирования изображений // Ученые заметки ТОГУ.— 2016.— Т. 7.— № 4.— С. 7–24.
21. Shoberg A.G., Shoberg K.A. A data representation based on block wavelet transform in modified form // International multi-conference on industrial engineering and modern technologies (FarEastCon).— 2018.— P. 1–4.
22. Shoberg A.G., Shoberg K.A. Influence of execution of orthogonal block transform types and results of comparison // International Conference «Information Technologies in Business and Industry», Journal of Physics: Conference Series.— 2018.— Vol. 1015.— P. 1–4.

© Шоберг Анатолий Германович (shoberg@rambler.ru), Чепурко Сергей Александрович (chepurkojm@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Тихоокеанский государственный университет

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Авдеев Игорь Викторович

К.м.н., главный врач, Центр психосуггестивного
программирования СЕРСО, г. Москва
avdiv1@yandex.ru

THE INFLUENCE OF GENETICALLY DETERMINED ALIMENTARY- CONSTITUTIONAL OBESITY ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: LITERATURE REVIEW

V. Avdeev

Summary. The article discusses the relationship of obesity and cardiovascular pathology. The risk of developing cardiovascular diseases directly depends on the presence of obesity and overweight in the patient. The main prospects of the study are associated with the study of the influence of genetic and molecular genetic factors for the development of obesity. In some studies, it is indicated for a significant role of genetic factors in the development of obesity and for the presence of a close relationship of genetically determined obesity with cardiovascular pathology. Genetically determined alimentary-constitutional obesity is a separate obesity form, which causes complex biochemical and metabolic violations, leads to the development of numerous complications. It is practically not amenable to treatment, therefore, paramount importance should be given to prevention. Violations of the normal state of the SCCs can manifest themselves both structural and functional changes. As obesity progressing, these disorders are transformed into heart failure. Hemodynamic violations caused by obesity as the main trigger. Most often we are talking about hypercoagulation, increasing peripheral vascular resistance. This is accompanied by an increase in cardiac output, and according to an increase in the mass of myocardium.

Keywords: cardiovascular pathology, obesity, alimentary-constitutional obesity, genetic factors, hypercoagulation.

Аннотация. В статье рассматривается взаимосвязь ожирения и сердечно-сосудистой патологии. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний напрямую зависит от наличия у пациента ожирением и избыточной массы тела. Основные перспективы исследования связаны с изучением влияния генетических и молекулярно-генетических факторов развития ожирения. В отдельных исследованиях указывается на значимую роль генетических факторов в развитии ожирения и на наличие тесной связи генетически обусловленного ожирения с сердечно-сосудистой патологией. Генетически обусловленное алиментарно-конституциональное ожирение представляет собой отдельную форму ожирения, которое вызывает сложные биохимические и метаболические нарушения, приводит к развитию многочисленных осложнений. Оно практически не поддается лечению, поэтому первостепенная значимость должна уделяться профилактике.

Нарушения нормального состояния ССС могут проявляться как структурными, так и функциональными изменениями. По мере прогрессирования ожирения указанные нарушения трансформируются в сердечную недостаточность. В качестве основного триггера выступают гемодинамические нарушения, обусловленные ожирением. Чаще всего речь идет о гиперкоагуляции, повышении периферического сосудистого сопротивления. Это сопровождается увеличением сердечного выброса, и соответственно увеличением массы миокарда.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, ожирение, алиментарно-конституциональное ожирение, генетические факторы, гиперкоагуляция.

Актуальной проблемой современной медицины и здравоохранения является проблема профилактики и лечения патологий сердечно-сосудистой системы. Этой проблеме уделяется огромное внимание как со стороны практического здравоохранения, так и со стороны фундаментальной медицины. Благодаря усилиям отечественной и зарубежной медицинской науки, удалось достичь определённых успехов в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Тем не менее, несмотря на наличие успехов в этой сфере, процент сердечно-сосудистой патологии до сих пор остается высоким и сохраняет тенденцию к росту [1; 2; 3; 5; 19; 20].

Российская Федерация по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является не только

медицинской, но и социально-экономической проблемой, поскольку влечет за собой существенные материальные затраты [5].

В последние годы резко возрастает число инсультов, инфарктов, гипертонических кризов, сердечно-сосудистой смерти. Указанные патологии свойственны преимущественно лицам трудоспособного возраста, что не может не отразиться на экономике, социальной сфере. Почти все рассматриваемые сердечно-сосудистые патологии связаны с необходимостью экстренной госпитализации, существенными затратами на лечение и реабилитацию [8].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний напрямую зависит от наличия у пациента ожирением и избыточной массы тела. В настоящее время ведутся многочисленные исследования, направленные на лечение и профилактику ожирения [10]. Основные перспективы исследования связаны с изучением влияния генетических и молекулярно-генетических факторов развития ожирения. По данным ВОЗ, в мире отмечается 1,7 млрд. человек, страдающих ожирением, что составляет примерно 30% жителей планеты [11, с.40].

Не вызывает сомнения тот факт, что ожирение — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это подтверждено рядом литературных источников. Вместе с тем, в отдельных исследованиях указывается на значимую роль генетических факторов в развитии ожирения и на наличие тесной связи генетически обусловленного ожирения с сердечно-сосудистой патологией [15]. Генетически обусловленное алиментарно-конституциональное ожирение представляет собой отдельную форму ожирения, которое вызывает сложные биохимические и метаболические нарушения, приводит к развитию многочисленных осложнений, негативно сказывается на состоянии других функциональных систем организма, в т.ч. сердечно-сосудистой системы, практически не поддается лечению [10; 11; 15; 17; 18].

Цель исследования — рассмотреть особенности влияния генетически обусловленного алиментарно-конституционального ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ожирение представляет собой хроническое заболевание, для которого характерно нарушение процессов липидного обмена, и как следствие — избыточное накопление жировой ткани в различных структурах организма. Преимущественно жировая ткань накапливается в области подкожно-жировой клетчатки. Ожирение является серьезной угрозой здоровью и рассматривается как основной фактор риска развития различных сопут-

ствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания [12, с.43–47].

Ожирение рассматривается либо как самостоятельное заболевание, либо как один из синдромов, развивающихся на фоне других сопутствующих заболеваний. Ожирение зачастую связано с метаболическими нарушениями и приводит к развитию многочисленных осложнений. В первую очередь стоит отметить негативное воздействие ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы. Ведущая роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с ожирением, отводится висцеральному жиру, который окружает стенки внутренних органов, в том числе и сердца [9, с.54].

Результаты многочисленных исследований указывают на то, что повышение массы тела на 1 кг связано с резким увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, повышение массы тела на 1 кг, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых патологий на 3,1%. Риск развития сахарного диабета второго типа возрастает на 4,5–9% с каждым килограммом избыточной массы тела. Результаты исследований, проведенных различными авторами, указывают, на то, что каждый килограмм избыточной массы тела приводит к повышению систолического артериального давления на 4 мм.рт.ст.

Нарушения нормального состояния ССС могут проявляться как структурными, так и функциональными изменениями. Из структурных изменений в первую очередь обращает на себя внимание гипертрофия различных отделов желудочков, предсердий. Также наблюдается дилатация полостей сердца. Это влечет за собой развитие функциональных нарушений, таких, как систолическая и диастолическая дисфункция.

По мере прогрессирования ожирения указанные нарушения трансформируются в сердечную недостаточность. Как правило, нарушение деятельности сердца и сосудов является интегральным ответом на множественные гемодинамические и воспалительные нарушения, которые развиваются на фоне нарушений липидного обмена. Затем происходит морфологическая перестройка организма, которая затрагивает различные отделы сердца. Это связано с тем, что сердце и сосудистая система испытывают избыточное давление за счёт увеличения общего объема крови.

В результате возрастает нагрузка на сердце. Поэтому возрастает конечное диастолическое давление в области левого желудочка, расширяется левый желудочек, что влечет за собой увеличение левого предсердия, а затем — аорты. Постепенно происходит расширение правого желудочка и правого предсердия. Структурно-функциональные изменения затрагивают миокард.

Хронические нарушения трансформируются в хроническую сердечную недостаточность, которая является причиной смерти пациента. Некоторые авторы выделяют отдельный клинический синдром, развивающийся в результате расширения полости сердца, который получил название кардиомиопатия.

В качестве основного триггера выступают гемодинамические нарушения, обусловленные ожирением. Чаще всего речь идет о гиперкоагуляции, повышении периферического сосудистого сопротивления.

Это сопровождается увеличением сердечного выброса, и соответственно увеличением массы миокарда. Увеличение сердечного выброса при ожирении связано с необходимостью удовлетворить возросшие метаболические потребности организма, в частности, жировой ткани. Огромную роль играет необходимость обеспечить достаточный уровень оксигенации избыточной жировой ткани, которая потребляет большое количество кислорода. Все это существенно увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему в целом, и на сердце, в частности [6, с.31–32].

Ожирение не является патологией, связанной с определенным возрастом. Эта патология одинаково часто наблюдается как у лиц молодого возраста, так и у лиц зрелого возраста. После 40 лет риск развития ожирения возрастает у женщин. У лиц старше 50 лет ожирение зачастую связано с гиперхолестеринемией, что влечет за собой развитие сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. Также это существенно увеличивает риск развития артериальной гипертензии. Также есть исследования, которые указывают на распространение ишемической болезни сердца у мужчин старше 50 лет. На фоне ожирения риск развития ишемической болезни возрастает примерно в 3 раза. Во многом это объясняется тем, что в молодом возрасте многие негативные факторы нивелируются за счет адаптационного потенциала организма. Однако с возрастом адаптационные потенциал снижаются, компенсаторные механизмы разрушаются, что увеличивает риск развития патологий [7, с.1035].

Результаты исследования, проведенные Махсудовой Х.Ф. [12], указывают на то, что ожирение приводит к тому, что многие заболевания, которые раньше были свойственны преимущественно лицам молодого и старческого возраста, резко помолодели. Сегодня патологии ССС наблюдаются даже у лиц молодого возраста. Резко возрастает число пациентов подросткового юношеского возраста, увеличивается процент детей с патологией ССС, ассоциированной с ожирением. При этом ведущая роль в развитии сопутствующих заболеваний отводится генетически обусловленному алиментарно-конституциональному ожирению. Такое ожирение не поддается

лечению консервативными методами, связано с выраженными метаболическими нарушениями, что влечет за собой нарушение основных биохимических, иммунологических, гуморальных показателей, резко снижает адаптационный потенциал, защитные механизмы организма, нарушает компенсаторные механизмы [12, с.44].

В качестве основных факторов развития патологии ССС рассматривают гиперхолестеринемия, артериальную гипертензию. Также ведущая роль в патогенезе отводится наследственности, гиподинамии, ожирению. Активная профилактика, в том числе, здоровый образ жизни, позволяет несколько улучшить прогноз, снизить риск развития осложнений и смертности. Тем не менее, генетически обусловленное ожирение не значительно поддается профилактике и лечению. Профилактика должна быть направлена не столько на устранение ожирения, сколько на профилактику нарушений со стороны сердца и сосудов [14, с.73].

На связь ожирения и сердечно-сосудистой патологии указывают исследования, проведенные Мечёвой Т.В. и Протопоповой Н.А. [13]. Так, авторами было показано, что у лиц с ожирением в 95% случаев наблюдается повышение артериального давления. Частота и тяжесть артериальной гипертензии прямо пропорциональна степени ожирения. У пациентов с ожирением отмечается нарушение циркадного ритма сердца, гипертензия проявляется преимущественно ночью, резко возрастает ЧСС, нередко наблюдается аритмия [13, с. 1216].

Развитие нарушений сердечно-сосудистой системы на фоне ожирения основано на непосредственных органах или совокупности патогенетических механизмов, действующих через не прямое повреждение сосудов, дисфункцию эндотелия и артериальное упрочнение [4, с.85].

Определенный интерес представляют исследования, проведенные Юдицкой Т.А. [16]. Так, автор приходит к выводу о том, что за последние 10 лет сопутствующая патология встречается у детей и подростков с ожирением в среднем на 12–21% чаще. 2. Частота и тяжесть сопутствующей патологии увеличивается с ростом избыточного веса и длительностью ожирения. 3. При гендерном сравнении среди мальчиков частота любой сопутствующей патологии выше. 4. В стандарты оказания помощи детям с ожирением должны быть обязательно включены обследования для выявления и лечения сопутствующей патологии [16, с.241].

Доказано, что существует взаимосвязь между ожирением и воспалением стенок кровеносных сосудов, а также между провоспалительными цитокинами, продуцируемыми висцеральной жировой тканью, и ХСН.

В проспективных исследованиях показано, что С-реактивный белок (СРБ) является фактором риска развития ССЗ и интеграции процессов, лежащих в основе формирования атеросклеротической бляшки [6, с.34].

Махсудовой Х.Ф. [12] обосновано включение в протокол обследования детей и подростков с л висцеральным ожирением (независимо от возраста и величины ИМТ, кг/м) в сочетании с АГ, повышенной вариабельностью АД в течение суток, гиперурикемией и гиперинсулинемией определение уровня лептина с целью своевременного формирования групп риска развития МС и ранней структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы.

Доказана целесообразность включения в план диспансерного наблюдения детей и подростков с избыточным отложением жира, осложненного АГ, гиперурикемией и гиперлептинемией, проведение эхокардиографии с целью выявления начальных морфометрических из-

менений миокарда и ГЛЖ и последующим решением вопроса о проведении своевременной медикаментозной органопротективной терапии [12, с.47].

Заключение

Ожирение является мощным фактором риска развития ССЗ. При ожирении имеет место прямое липотоксическое повреждение миокарда. Кроме того, метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения ведут к значительным структурным и функциональным изменениям сердца. Сердечной недостаточностью и прогрессирующей миокардиодистрофией можно считать нарушения сердечного ритма, которые обнаруживаются практически у каждого тучного пациента и многие из которых являются потенциально опасными в отношении развития острого ИМ, угрожающих жизни аритмий и внезапной смерти. В настоящее время отмечается омоложение патологии ССС, ассоциированной с алиментарно-конституциональным ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабян И.Р. и др. Изучение состояния кардиоваскулярной системы при ХОБЛ // Достижения науки и образования. — 2019. — № 10 (51). — С. 121–125.
2. Агабабян И.Р. и др. Метаболический синдром как один из основных факторов развития артериальной гипертензии // Достижения науки и образования. — 2019. — № 10 (51). — С. 112–114.
3. Агабабян И.Р., Искандарова Ф.И., Мухтаров С.Н. // Роль маркеров воспаления жировой ткани как основных факторов развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом. Приоритеты мировой науки: эксперимент и научная дискуссия: Материалы XXI международной научной конференции. Моррисвилль, 2019. — С. 25–29.
4. Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Рузиева А.А. Хроническая сердечная недостаточность у молодых пациентов с ожирением на фоне хронической обструктивной болезни легких // Достижения науки и образования. — 2020. — № 3(57). — С. 84–87.
5. Аметов А.С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Терапевт. — 2011. — № 8. — С. 69–72.
6. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Ожирение и сердечно-сосудистая система // Клиническая медицина. — 2017. — № 95(1). — С. 31–35.
7. Груздева О.В., Паличева Е.И., Максимов С.А., Дылева Ю.А., Жияева Т.П., Макаров С.А. Метаболические факторы риска развития болезней системы кровообращения в разных возрастных группах // Клиническая медицина. — 2017. — № 95 (11). — С. 1035–1041.
8. Груздева О.В., Паличева Е.И., Максимов С.А., Жияева Т.П., Дылева Ю.А., Макаров С.А. Гендерные и возрастные особенности концентрации глюкозы и общего холестерина как факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы по результатам диспансеризации // Лабораторная служба. — 2016. — № 5(2). — С. 15–21.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр // Ожирение и метаболизм. — 2018. — № 15(1). — С. 53–70.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — № 1. — С. 5–99.
11. Киреева В.В., Лепехова С.А. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // Евразийский Союз Ученых. — 2020. — № 7(76). — С. 39–44.
12. Махсудова Х.Ф., Султанова Ф.Х. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением // RE-HEALTH JOURNAL. — 2020. — № 3. — Ч. 2. — С. 43–47.
13. Мечева Т.В., Протопопова Н.А. Анализ показателей мониторинга сердечной деятельности детей с ожирением // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. — 2017. — Т. 7. — № 6. — С. 1216.
14. Скотникова Ю.В. Избыточная масса тела и гиподинамия как факторы риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Вестник новых медицинских технологий. — 2016. — Т. 23. — № 1. — С. 71–75.
15. Стародубова А.В., Кисляк О.А. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы // Фарматека. — 2015. — № (17). — С. 28–34.
16. Юдицкая Т.А., Власенко Н.Ю. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с избыточной массой тела и ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — № 62(4). — С. 241.

17. Gokce N., Keaney J.F. Jr., Hunter L.M., Watkins M.T., Nedeljkovic Z.S., Menzoian J. Oetal. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (10):1769–1775.
18. Yeboah J., Sutton-Tyrrell K., Mcburnie M.A., Burke G.L., Herrington DM, Crouse JR. Association between brachial artery reactivity and cardiovascular disease status in an elderly cohort: The cardiovascular health study. *Atherosclerosis.* 2008; 197: 768–776.
19. Shechter M., Issachar A., Marai I., Koren-Morag N., Freinark D., Shahar Y. et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol.* 2009; 134 (1): 52–58.
20. Lo J.C., Chandra M., Sinaiko A., Daniels S.R., Prineas R.J., MaringBlnt J. et al. Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension. *PediatrEndocrinol.* 2014;2014(1):3.

© Авдеев Игорь Викторович (avdiv1@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИСТОРИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЕРАТОПЛАСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

HISTORICAL VIEW ON THE DEVELOPMENT AND MODERN POSSIBILITIES OF KERATOPLASTY (LITERATURE REVIEW)

**S. Aksenova
O. Vasilyeva
A. Matyeva**

Summary. Blindness due to corneal abnormalities is one of the main causes of reversible blindness that can be treated with keratoplasty. This is the most successful organ transplant in the human body, since the cornea is devoid of the vasculature, which minimizes the risk of transplant rejection. The first successful transplant was performed in 1905 and since then corneal transplant has undergone significant changes. This has been made possible by the tireless efforts of researchers and increased knowledge of corneal anatomy, improved instruments and technological advances. Keratoplasty has come a long way from the first operations, when the entire thickness of the cornea was replaced, to the present day, when only a single affected layer can be transplanted.

Keywords: cornea, keratoplasty, graft.

Аксенова Светлана Владимировна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
aksenovamed@mail.ru

Васильева Ольга Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; Врач-офтальмолог, ООО «Клиника доктора Куренкова»
olga11vasilyeva@gmail.com

Матяева Ангелина Дмитриевна

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
matyeva.lina@yandex.ru

Аннотация. Слепота вследствие патологий роговицы — одна из основных причин обратимой слепоты, с которой можно справиться с помощью кератопластики. Это наиболее успешная трансплантация органов в организме человека, поскольку роговица лишена сосудистой сети, что сводит к минимуму риск отторжения трансплантата. Первая успешная трансплантация была проведена в 1905 году, и с тех пор трансплантация роговицы претерпела значительные изменения. Это стало возможным благодаря неустанным усилиям исследователей и увеличению знаний об анатомии роговицы, совершенствованию инструментов и технологическим достижениям. Кератопластика прошла долгий путь со времени первых операций, когда заменялась вся толща роговицы, до наших дней, когда может быть трансплантирован только отдельный пораженный слой.

Ключевые слова: роговица, кератопластика, трансплантат.

В Российской Федерации велика частота встречаемости офтальмопатологии, а именно — около 11 тысяч человек на 100 тысяч населения страдают заболеваниями глаза. На основании данных Нероева В.В. число слабовидящих и слепых в России составляет 218 тысяч человек, причем, 103 тысячи человек являются абсолютно слепыми. В мировой статистике по причине патологий роговицы слепота стоит на 4-м месте (5,1%) [4].

Роговица — довольно уязвимая структурная часть глаза, её прозрачность нарушается вследствие многих воздействующих факторов и заболеваний [3]. Даже интенсивные консервативные методы лечения часто бывают неэффективны, что ведет к образованию бельма различной степени интенсивности и стойкому снижению

зрения. Трансплантация роговицы является практически единственным способом лечения данной патологии [5, 6].

Кератопластика представляет собой вид пластической операции, заключающийся в замене патологически изменённой роговицы или её части трансплантатом [2].

Первую успешную операцию сквозной пересадки роговицы при сохранении остроты зрения 0,3 у пациента, потерявшего зрение вследствие ожога обоих глаз, осуществил Эдуард Цирм 7 декабря 1905 года в городе Оломоуц (Чехия) [1].

Развитие кератопластики в России связано с именем академика Владимира Петровича Филатов, кото-

рый является основателем наиболее известной отечественной офтальмологической школы. Важные заслуги В.П. Филатова: открытие метода сохранения роговицы от трупа человека во влажной камере при температуре +2–4°C, разработка новых технологий пересадки роговицы и инструментов, которые позволили выполнить данные операции. Владимир Петрович первым предложил для фиксации трансплантата, укрывать его участком слизистой оболочки склеры, выкроенной в верхнем отделе глазного яблока в форме ленты [60, 61].

Позже, В.П. Филатов совместно с конструктором А.П. Марциновским разработали ряд трепанов. ФМ-1, ФМ-3, ФМ-4 получили наиболее широкое распространение.

Кроме того, В.П. Филатовым, при помощи Д.Г. Бушмица, разработана классификация помутнений роговиц, отражающая степень их пригодности для пересадки, и включает 5 категорий.

Заслуги академика В.П. Филатова не только оказали огромное влияние на развитие кератопластики во всем мире, но и позволили отечественной офтальмологии занять передовые рубежи по пересадке роговицы [62, 63].

Существуют различные анатомические и клинические параметры, которые необходимо оценить перед планированием типа трансплантации роговицы. В настоящее время существует несколько целей трансплантации роговицы: оптическая (восстановление или улучшение зрения), лечебная (обратное развитие или прекращение патологического процесса в роговице), косметическая (косметический эффект без улучшения зрения), тектоническая (восстановление целостности роговицы), мелиоративная (перед оптическими операциями для «укрепления» роговицы) [5, 7].

Существуют следующие виды кератопластики: сквозная и послойная. Методика сквозной кератопластики применяется лишь в тех случаях, когда имеются грубые необратимые изменения стромы. Эта техника одна из наиболее травматичных, к тому же сопровождается высоким риском развития тяжелых осложнений. Поэтому, в настоящее время идет активное развитие методик послойных операций, позволяющих минимизировать операционные риски и создавать условия сохранения прозрачности роговицы. Этот метод выборочной замены пораженной части имеет много преимуществ с точки зрения меньшего количества интраоперационных осложнений, сохранения целостности глазного яблока и меньших шансов отторжения трансплантата в послеоперационном периоде, поскольку трансплантируется меньшее количество ткани по сравнению со сквозной

кератопластикой [10–12]. Таким образом, трансплантация роговицы в широком смысле классифицируется как сквозная (ПК), передняя и задняя послойная кератопластика. Передняя послойная кератопластика подразделяется на SALK (Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty — Передняя послойная кератопластика), DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty — Глубокая передняя послойная кератопластика). Заднюю кератопластику подразделяют на DSAEK (Descemet Stripping Automated Endotelial Keratoplasty — Задняя автоматизированная послойная кератопластика) и DMEK (Descemet Membrane Endotelial Keratoplasty — Эндотелиальная кератопластика десцеметовой оболочки) [13–15]. Классификация в зависимости от размера заменяемого участка роговицы следующая: частичная кератопластика (4,5–6,0 мм в диаметре), субтотальная кератопластика (6,5–9,0 мм в диаметре), тотальная кератопластика (9,5–12,0 мм в диаметре) [8].

Послойная (передняя и задняя) кератопластика подразумевает хирургическую замену только пораженной ткани роговицы при сохранении здоровой ткани роговицы хозяина. Селективная кератопластика предлагает несколько преимуществ по сравнению с проникающей кератопластикой, например, более низкая вероятность отторжения трансплантата, меньшая потеря эндотелиальных клеток, более быстрая зрительная адаптация. Эти новые хирургические процедуры быстро становятся предпочтительным вариантом терапии специфических дисфункций роговицы, затрагивающих эпителий и строму (SALK, DALK) или эндотелий роговицы (DSAEK, DMEK). В течение последнего десятилетия непрерывное совершенствование хирургических методов и разработка инновационных инструментов значительно улучшили методику трансплантации роговицы. Послойная кератопластика облегчает операцию на роговице, обеспечивает превосходные результаты и может успешно восстановить зрение при слепоте, связанной с патологией роговицы [16].

Передняя послойная кератопластика может выполняться практически во всех случаях помутнения роговицы, при наличии интактного эндотелия [17].

Передняя послойная кератопластика (SALK) впервые была описана Кауфманом и др. в 2003 году. Она используется для лечения помутнений роговицы, затрагивающих передние 30–40% роговицы. Основными показаниями являются поверхностные рубцы, возникшие в результате заживления кератита, трахома, травмы, поверхностные дистрофии или дегенерации роговицы [18,19].

DALK показана при более глубоких поражениях роговицы, чем SALK и применяется при наличии помутнения в средних слоях роговицы, решетчатой и пятнистой дис-

трофии роговицы, рецидивирующем птеригиуме, дермоиде, неоплазме [22].

С развитием науки в области передней послыной кератопластики появилось много техник проведения данных операций: прямая открытая диссекция, описанная Anwar в 1974 году [28]; диссекция с интрастромальной инъекцией воздуха по Archila и Deer (1985 г.) [23]; рассечение гидроделаминарованием, изобретенное Sugita и Kondo [24, 25]; закрытая диссекция (1999 г.) и рассечение роговицы с использованием вискоэластиков (2000 г.) по Melles и др. [26, 27]; диссекция с использованием техники «big bubble», открытая Anwar и Teichmann (2002 г.) [20, 21]; кератопластика с использованием микрокератома LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis) [29–31]; послынная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера [32, 33].

Задняя послынная кератопластика используется для замены глубоких слоев роговицы и лечения состояний, при которых поражен только эндотелий, а остальная часть роговицы здорова. Следовательно, показаниями для задней послынной кератопластики являются: эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса, задняя полиморфная дистрофия роговицы, наследственная врожденная эндотелиальная дистрофия роговицы, иридокорнеальный эндотелиальный синдром, вирусная эндотелиальная дисфункция, афакичная и псевдофакичная буллезная кератопатия [35, 36].

Положительные стороны задней послынной кератопластики заключаются в применении современных микроинвазивных технологий, позволяющих создать тонкий срез донорской роговицы и свести к минимуму возможность развития серьезных осложнений. Кроме того, при данных технологиях гораздо реже возникает отторжение трансплантата, создаются более благоприятные условия для приживления донорского материала.

Описания метода задней послынной кератопластики появились в 1956 г. Первым трансплантацию эндотелия и задних слоев стромы роговицы осуществил С.W. Tillet [37]. В ходе операции был выполнен лимбальный разрез длиной 12 мм, через который проводилось расслаивание роговицы. Затем, задние слои были отсечены ножницами. В образованное ложе был уложен трансплантат и зафиксирован швами. Швы накладывались и в области лимба.

J.I. Barraquer в 1972 г. разработал новый способ задней кератопластики [38]. Операция проводилась по методике «открытого неба». Первый этап — создание кератомом поверхностного лоскута роговицы на ножке. Второй этап — трепанация задних слоев роговицы и помещение в образованное ложе трансплантата. Затем

проводилась фиксация швами донорского материала и поверхностного роговичного лоскута. Данная методика имеет ряд недостатков, в частности наличие вертикального рубца всех слоев роговицы [39–43].

В 1998 г. G.R. Melles модернизировал операцию С.W. Tillet [44]. Лимбальный разрез он сократил до длины 9 мм. Следующий этап — расслаивание роговицы на глубине 2/3 толщины стромы, когда в сформированный карман помещался специализированный трепан, с помощью которого выкраивались задние слои роговицы. Затем вводился трансплантат и расправлялся путем введения воздуха в переднюю камеру глаза. При данной операции швы накладывались только на лимбальный разрез, трансплантат фиксировался благодаря насосной функции эндотелия, выпоту фибрина и стромальной регенерации [45, 46]. Позднее, G.R. Melles усовершенствовал методику путем сложения трансплантата в дубликатуру, что позволило сократить лимбальный разрез до 5 мм [47]. В 2004 г. тем же автором была предложена техника выполнения десцеметорексиса с целью сохранения стромы при повреждениях только десцеметовой мембраны и эндотелия [48]. Полноценная строма сохраняет трофику и иннервацию роговицы, что способствует благоприятному и быстрому восстановлению после операции, а также обеспечивает более высокие зрительные функции.

Новый способ трансплантации при помощи микрокератома был предложен в 2006 г. M. Gorovoy. Данная методика была названа DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty), она позволяет создать ультратонкий трансплантат, тем самым снижая вероятность возникновения неблагоприятных последствий [49]. В России первая операция DSAEK была проведена в 2013 г. Б.Э. Малюгиным [50].

В 2008 г. M. Bursin разработал глайд (Bursinglide), который позволил имплантировать трансплантат через разрез 4 мм. В инструмент воронковидной формы укладывается трансплантат эндотелием вверх, затем устройство переворачивается и кончик его вводится в переднюю камеру глаза. С противоположной стороны производится парацентез, через него вводится микропинцет, который вытягивает трансплантат из глайда [51].

В 2006 г. G.R. Melles предложил технику изолированной трансплантации десцеметовой мембраны, названной DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty) [52, 53]. В России данный вид операции был проведен впервые в 2008 г. в НИИ им. Гельмгольца г. Москва [54].

В связи с проблемой неравномерности толщины трансплантата B. Seitz с соавт. в 2003 г. предложил методику фемтолазерной диссекции стромы роговицы

[55]. Впервые данная техника была выполнена в 2007 г. Y.Y. Cheng, он провел заднюю послойную кератопластику с выкраиванием донорского трансплантата с помощью фемтосекундного лазера (FS-DSEK) [56].

Последней инновацией в ламеллярной хирургии является PDEK (pre-Descemet's endothelial keratoplasty). Новая техника возникла в связи с открытием в 2013 году в структуре роговицы слоя Дуа, находящегося между стромой и десцеметовой мембраной [57, 58]. В феврале 2017 г. Dua с соавт. представили инструмент для проведения пневмодиссекции роговицы в условиях операции PDEK [59].

За последние несколько лет наука совершила большой шаг в исследовании проблем кератопластики и соз-

дании новых способов пересадки роговицы. Послойная трансплантация дает большие преимущества и устраняет основные риски, связанные со сквозной кератопластикой. Но и ламеллярная кератопластика имеет ряд неблагоприятных нюансов. В связи с чем, необходимо дальнейшее изучение проблемы.

Таким образом, в связи с постоянно увеличивающимся количеством пациентов, которым необходимо хирургическое вмешательство в виде кератопластики, которая становится в большинстве случаев единственной возможностью возвращения пациенту нормального зрения, поднимается вопрос о постоянном усовершенствовании технологий оперативного лечения, разработке новых методов с использованием нано- и биотехнологий.

ЛИТЕРАТУРА

- Zirm E.K. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg.* 1989; 5:258–61.
- Аветисов С.Э., Офтальмология. Национальное руководство / под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 752.
- Жабоедов Г.Д. Офтальмология / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, Т.В. Баран. — К.: ВСИ «Медицина», 2011. — 448 с.
- Vajpayee R.B. [et al.] One donor cornea for 3 recipients: a new concept for corneal transplantation surgery // *Arch. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 125, № 4. — P. 552–554.
- Кобаева В.Г. Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник — М.: Медицина, 2012. — 560 с.
- Данилова Д.И. Оптическая кератопластика. Бюллетень медицинских интернет-конференций — 2016. Т. 6. № 5. — С. 78.
- Кристофер Дж. Рапано. Роговица. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 320 с.
- Бирич Т.А. Офтальмология. Учебник для студентов медицинских вузов. — Минск: Выш. шк., 2007. — 555 с.
- Gain P., Jullienne R., He Z., Aldossary M., Acquart S., Cognasse F., et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:167–73.
- Dhanda R.P., Kalevar V. Historical review. *International ophthalmic clinics.* Boston, MA: Little Brown Co;1972. Corneal surgery; pp. 7–12.
- Von Hippel A. Eine neue methode der horn haut transplantation. *Arch Ophthalmol.* 1888; 34:108–30.
- Trevor Roper P.D. The history of corneal grafting. London: Butterworth; 1972. pp. 1–5.
- Rycroft B.W., Romanes G.J. Lamellar corneal grafts clinical report on 62 cases. *Br J Ophthalmol.* 1952; 36:337–51.
- Sugar A., Sugar J. Techniques in penetrating keratoplasty: a quarter century of development. *Cornea*, 2000, vol. 19, no. 5, pp. 603–610.
- Hjortdal J. Switzerland: Springer; 2015. Corneal Transplantation.
- George D. Kymionis, Dimitrios G. Mikropoulos, Dimitra M. Portaliou, Kostantinos G. Boboridis, Irini C. Voudouragkaki, Nikolaos D. Dragoumis, Anastasios G.P. Konstas New perspectives on lamellar keratoplasty. *Adv. Ther.* 2014 May; 31(5):494–511.
- Soliman A. Al-Kharashi, Majed M. Al-Obailan, Mansour Almohaimeed, Abdullah A. Al-Torbak. Deep anterior lamellar Keratoplasty. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2009) 23, 203–209.
- Kaufman H.E. The correction of aphakia. XXXVI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol.* 1980; 89:1–10.
- Kaufman H.E., Insler M.S., Ibrahim-Elzembely H.A, Kaufman S.C. Human fibrin tissue adhesive for sutureless lamellar keratoplasty and scleral patch adhesion: A pilot study. *Ophthalmology.* 2003; 110:2168–72.
- Anwar M., Teichmann K.D. Deep lamellar Keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar Keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. 2002; 21, 374–383.
- Anwar M., Teichmann K.D. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar Keratoplasty. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002; 28, 398–403
- Marchini G., Mastropasqua L., Pedrotti E., et al. Deep lamellar Keratoplasty by intracorneal dissection. *Ophthalmology* 2006; 113, 1289–1300.
- Archila E.A., Deep L.K. Dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* 1985; 3, 217–218.
- Sugita J., Kondo J. Deep lamellar Keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br.J. Ophthalmol.* 1997; 81, 184–188.
- Senoo T., Chiba K., Terada O., et al. Deep lamellar Keratoplasty by deep parenchyma Detachment from the corneal limbs. *Br.J. Ophthalmol.* 2005; 89, 1597–1600.
- Melles G.R.J., Lander F., Rietveld F.J.R., et al. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar Keratoplasty. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83, 327–333.
- Melles G.R.J., Remeijer L., Geerards A.J.M., et al. A quick surgical technique for deep, anterior lamellar Keratoplasty using viscodissection. *Cornea* 2000; 19, 427–432.
- Anwar, M. Technique in lamellar Keratoplasty. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 1974; 94, 163–171.

29. Teichmann K.D. Lamellar Keratoplasty — a come back? Middle East J. Ophthalmol. 1999; 7, 59–60.
30. Patel S.V., Hodge D.O., Bourne W.M. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating Keratoplasty. Am.J. Ophthalmol. 2005; 139, 311–319.
31. Wong T.Y., Chan C.M.L., Lim L., et al. Changing indications for penetrating Keratoplasty: a newly developed country's experience. Aust. NZ J. Ophthalmol. 1997; 25, 145–150.
32. Durie D.S., Kezirian G.M. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis. J. Cataract Refract. Surg. 2005; 31, 120–126.
33. Durie D.S., Kezirian G.M. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. J. Cataract Refract. Surg. 2005; 31, 120–126.
34. Tan D.T., Mehta J.S. Future directions in lamellar corneal transplantation. Cornea 2007; 26 (9 Suppl. 1), 21–28.
35. Tillett C.W. Posterior lamellar keratoplasty. Am J Ophthalmol. 1956; 41: 530–3.
36. Barraquer J. Special methods in corneal surgery. In: King J.H., Mc Tighe J.W, editors. The cornea world congress. Washington, D.C: Rutterworths; 1965. pp. 586–604.
37. Tillett C.W. Posterior lamellar keratoplasty. Am.J. Ophthalmol. 1956. V. 41. No 3. P. 530–533.
38. Barraquer J.I. Lamellar keratoplasty (special techniques). Ann. Ophthalmol. 1972. V. 4. P. 437–469.
39. Волков В.В., Дронов М.М. К разработке хирургического метода лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // 1 съезд офтальмологов республик Закавказья. Сухуми, 1976.
40. Бойко А.В. Задняя частичная послойная кератопластика при посттравматических изменениях переднего отрезка: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1978. 20 с.
41. Гундорова Р.А., Бойко А.В. Пересадка задних слоев роговицы при посттравматическом врастании эпителия // Материалы 3 научной конференции офтальмологов Грузии. Тбилиси, 1974. С. 241–274.
42. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В. Автоматизированная задняя послойная кератопластика в лечении буллезной кератопатии // Бюллетень СОРАМН. 2009. No 4. С. 37–39.
43. Busin M., Arffa R.C., Sebastiani A. Endokeratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty for the surgical treatment of diseased endothelium: initial results // Ophthalmology. 2000. V. 107. No 11. P. 20770–2082.
44. Melles G.R.J., Egging F.A., Lander F. et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty // Cornea. 1998. V. 17. No 6. P. 618–626.
45. Melles G.R., Binder P.S., Anderson J.A. Variation in healing throughout the depth of long-term, unsutured, corneal wounds in human autopsy specimens and monkeys // Arch Ophthalmol. 1994. V. 112. No 1. P. 100–109.
46. Melles G.R., Binder P.S. Wound healing in sutured and unsutured corneal wound // Arch. Ophthalmol. 1990. V. 108. P. 1460–1469.
47. Melles G.R., Lander F., Nieuwendaal C.P. The future of lamellar keratoplasty // Curr. Opin. Ophthalmol. 1999. V. 10. P. 253–259.
48. Melles G.R., Wijdb R.H., Nieuwendaal C.P. A technique to excise the Descemet's membrane from a recipient cornea (descemetorhexis) // Cornea. 2004. V. 23. P. 286–288.
49. Gorovoy M. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty // Cornea. 2006. V. 25. No 8. P. 886–889.
50. Малюгин Б.Э., Мороз З.И., Борзенко С.А., Дроздов И.В., Айба Э.Э., Паштаев А.Н. Первый опыт и клинические результаты задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) с использованием предварительно выкроенных консервированных ультратонких роговичных трансплантатов // Офтальмохирургия. 2013. No 3. С. 12–16.
51. Bursin M., Bhatt P.R., Scordia V.A. Modified technique for Descemet membrane stripping automated endothelial keratoplasty to minimize endothelial cell loss // Arch. Ophthalmol. 2008. V. 126. P. 1133–1137.
52. Melles G.R., Lander F., Rievelde F. Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision // Cornea. 2002. V. 21. No 4. P. 415–418.
53. Melles G.R., Ong T.S., Ververs B., van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) // Cornea. 2006. V. 25. No 8. P. 987–990.
54. Оганесян О.Г., Гундорова Р.А., Воробьева М.А. Первый опыт трансплантации изолированной десцеметовой мембраны // Oftalmologijas Zurnals. 2008. No 9. P. 40–43.
55. Seitz B., Langenbuecher A., Hofmann-Rummelt C., Schlotzer-Schreberdt U., Naumann G.O. Non-mechanical posterior lamellar keratoplasty using the femtosecond laser (femto-PLAK) for corneal endothelial de-compensation // Am.J. Ophthalmol. 2003. V. 136. P. 769–772.
56. Cheng Y.Y., Pels E., Nuijts R.M. Femtosecond-laser-assisted Descemet's stripping endothelial keratoplasty // J. Cataract Refract. Surg. 2007. V. 33. P. 152–155.
57. Dua H.S., Faraj L.A., Said D.G., Gray T., Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer) Ophthalmology. 2013; 120:1778–85.
58. Agarwal A., Dua H.S., Narang P., Kumar D.A., Agarwal A., Jacob S., et al. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK) Br J. Ophthalmol. 2014; 98:1181–5.
59. Dua H.S., Said D.G. Pre-Descemets endothelial keratoplasty: The PDEK clamp for successful PDEK. Eye (Lond) 2017; 31:1106–10.
60. В.П. Филатов. Круглый стебель в офтальмологии / М.: Медгиз, 1943. — 28 с. — (Восстановительная хирургия; вып. 2).
61. В.П. Филатов. Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия / М.: Медгиз, 1945. — 231 с., 6 л. ил.: ил.
62. В.П. Филатов. Возвращение зрения: Стенограмма публичной лекции, прочит. в Центр. лектории О-ва в Москве / Всесоюз. о-во по распространению полит. и науч. знаний. — Москва: [Правда], 1950 (тип. им. Сталина). — 39 с.: ил.
63. В.П. Филатов. Мои пути в науке / Одесса: Одес. обл. изд-во, 1955. — 160 с.

© Аксенова Светлана Владимировна (aksenovamed@mail.ru),

Васильева Ольга Александровна (olga11vasilyeva@gmail.com), Матяева Ангелина Дмитриевна (matyaeva.lina@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-19 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ДЕМЕНЦИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

NEUROLOGICAL ASPECTS OF COVID-19 AND ITS IMPACT ON THE FORMATION OF DEMENTIA IN THE ELDERLY

**E. Vishneva
N. Vesnina**

Summary. Coronavirus infection (COVID-19) caused by Coronavirus 2 Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) has spread rapidly around the world and has had an unprecedented impact on health systems, economies and societies. The clinical picture of COVID-19 primarily affects the respiratory system, causing bilateral pneumonia, but the infection is increasingly recognized as a systemic disease, and neurological manifestations are noted not only in patients with mild symptoms, but more often in patients in serious condition. Elderly people are at high risk of developing severe forms of COVID-19 due to factors associated with aging of all body systems and a higher prevalence of comorbidities, and, therefore, they are more vulnerable to possible severe neuropsychiatric and cognitive impairments. Several cases described such manifestations as insomnia, depressed mood, anxiety, post-traumatic stress disorder and cognitive impairment in a subset of patients after hospital discharge. The potential mechanisms underlying these symptoms are not fully understood, but are likely multifactorial, including the direct neurotrophic effect of SARS-CoV-2, the consequences of prolonged stay in the intensive care unit, the use of mechanical ventilation and sedatives, brain hypoxia, systemic inflammation, secondary effects of drugs used to treat COVID-19 and peripheral organ dysfunction. Chronic diseases such as dementia are of particular concern, not only because they are associated with higher hospital admissions and mortality rates, but also because COVID-19 further exacerbates the vulnerability of people with cognitive impairments. In patients with dementia, COVID-19 often has an atypical picture with changes in mental status that make early detection of cases difficult. COVID-19 has had a huge impact on rehabilitation facilities, where infection and death rates are very high. Measures taken to slow the spread of the virus have forced social distancing and withdrawal of cognitive rehabilitation programs, which may have contributed to loneliness, behavioral symptoms, and cognitive decline in dementia patients. COVID-19 survivors should be periodically assessed using comprehensive cognitive and neuropsychiatric assessments, and special mental health and cognitive rehabilitation programs should be provided for those with delayed cognitive and psychiatric consequences.

Keywords: COVID-19, bilateral pneumonia, cognitive impairment, neurotrophic effect, dementia, mental status, cognitive rehabilitation, Alzheimer's disease.

Вишнева Елена Михайловна

*Д.м.н., доцент, врач-кардиолог высшей категории,
ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский
Университет», главный врач, сеть клиник
ООО «Семейная клиника», г. Екатеринбург
e.m.vishneva@mail.ru*

Веснина Наталья Сергеевна

*Врач-невролог, ГАУЗ СО «Городская клиническая
больница № 14», г. Екатеринбург
vesninans@mail.ru*

Аннотация. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), быстро распространилась по всему миру и оказала беспрецедентное воздействие на системы здравоохранения, экономику и общество. Клиническая картина COVID-19 в первую очередь влияет на дыхательную систему, вызывая двустороннюю пневмонию, однако инфекция все чаще признается системным заболеванием, при этом неврологические проявления отмечаются не только у пациентов с легкими симптомами, но чаще всего у пациентов в тяжелом состоянии. Пожилые люди подвержены высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 из-за факторов, связанных со старением всех систем организма, и более высокой распространенности сопутствующих заболеваний, а, следовательно, они более уязвимы для возможных тяжелых психоневрологических и когнитивных нарушений. В нескольких наблюдениях описывались такие проявления, как бессонница, подавленное настроение, беспокойство, посттравматическое стрессовое расстройство и когнитивные нарушения у части пациентов после выписки из больницы. Потенциальные механизмы, лежащие в основе этих симптомов, полностью не изучены, но, вероятно, являются многофакторными, включая прямой нейротрофический эффект SARS-CoV-2, последствия длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции легких и седативных препаратов, гипоксию мозга, системное воспаление, вторичные эффекты лекарств, используемых для лечения COVID-19 и дисфункции периферических органов. Хронические заболевания, такие как деменция, вызывают особую озабоченность не только потому, что они связаны с более высокими показателями госпитализации и смертности, но и потому, что COVID-19 еще больше усугубляет уязвимость людей с когнитивными нарушениями. У пациентов с деменцией COVID-19 часто имеет нетипичную картину с изменениями психического статуса, затрудняющими раннее выявление случаев. COVID-19 оказал огромное влияние на реабилитационные учреждения, где уровень инфицирования и смертности очень высок. Меры, принятые для замедления распространения вируса, вынудили к социальному дистанцированию и отмене программ когнитивной реабилитации, что, возможно, способствовало возникновению одиночества, поведенческих симптомов и ухудшению когнитивных функций у пациентов с деменцией. Лица, пережившие COVID-19, должны периодически проходить оценку с помощью комплексных когнитивных и нейропсихиатрических оценок, а для тех, кто страдает отсроченными когнитивными и психиатрическими последствиями, долж-



В конце декабря 2019 года Китай сообщил о группе случаев пневмонии, вызванной новым коронавирусом, тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), названную в последующем коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). Инфекция SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, вызывая лихорадку и кашель — два из наиболее распространенных острых симптомов среди всех симптомов [1], около 20% людей могут страдать опасными для жизни респираторными осложнениями [2]. COVID-19 все чаще признается системным заболеванием, поражая другие системы органов. О множественных неврологических проявлениях сообщалось примерно в 35,6% случаев [3]. Они включают неспецифические симптомы, в основном головную боль и миалгию, а также гипосмию и дисгевзию, но есть данные и о более серьезных осложнениях: нейровоспалительные синдромы, энцефалопатии, ишемические инсульты или синдром Гийена-Барре [4]. Эти неврологические проявления чаще наблюдаются у тяжелобольных пациентов [5]. В большой когорте из 841 пациента, госпитализированных из-за COVID-19 из двух клинических центров в Испании, неврологические симптомы присутствовали в 54,7% случаев, у пациентов с тяжелой инфекцией в 64,7% [6]. Измененные уровни сознания были наиболее частым неврологическим проявлением в этой же группе [6]. Легкие нарушения сознания наряду с очаговыми неврологическими нарушениями явились причиной обращения у 2,5% пациентов, а неврологические осложнения стали основной причиной смерти у 4,1% от общего числа умерших.

Пандемия в большей степени затрагивает пожилое население. Уровень госпитализации и смертности резко возрастает после 65 лет [7]. Текущие данные указывают на пожилой возраст, а также на мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, как факторов плохого прогноза и более высокий риск смерти [8]. Более того, у пожилых людей с хроническими заболеваниями, такими как деменция, в начале заболевания COVID-19 часто наблюдаются атипичные симптомы, такие как изменение психического статуса (включая спутанность сознания, возбуждение, дезориентацию, отказ от помощи, потерю аппетита) [9]. Такое атипичное проявление может отсрочить своевременный диагноз и лечение и, следовательно, ухудшить прогноз и выживаемость.

ны быть предусмотрены специальные программы психического здоровья и когнитивной реабилитации.

Ключевые слова: COVID-19, двусторонняя пневмония, когнитивные нарушения, нейротрофический эффект, деменция, психический статус, когнитивная реабилитация, болезнь Альцгеймера.

Таким образом, пожилые люди не только чаще страдают более тяжелым течением заболевания COVID-19, но и более уязвимы для стойкого формирования инвалидизации. Осложнения у выживших пациентов в настоящее время неизвестны. Однако, как это было замечено при аналогичной вирусной инфекции и выживших после критического состояния заболевания, у некоторых из этих пациентов в ближайшие месяцы и годы могут появиться неврологические последствия в виде стойких психоневрологических и когнитивных нарушений [10]. Бессонница, тревога, симптомы посттравматического стресса, психоз и расстройства настроения, описаны в нескольких источниках [11, 12, 13, 14, 6, 15]. Исследование, в ходе которого были получены данные с глобальной базы, в которую вошли медицинские записи о 40 469 случаях заражения COVID-19, в основном из Соединенных Штатов (США) (76%), показало, что 22,5% имели неврологические и / или психиатрические проявления и тревожные расстройства [13].

Наблюдательное исследование в Великобритании показало, что 39 случаев из когорты из 125 госпитализированных пациентов с COVID-19 с неврологическими проявлениями имели измененный психический статус, 16 с энцефалопатией и 23 с нервно-психическими синдромами, в основном с впервые возникшими психозами ($n = 10$) или другими связанными психическими расстройствами ($n = 7$) [16]. В соответствии с этими доказательствами, в ретроспективном описательном исследовании, проведенном в больнице в Мадриде, Испания, 10 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 и впервые появившимися психотическими симптомами были выявлены среди 10 000 пациентов с симптомами, совместимыми с оценкой COVID-19, с марта по апрель 2020 года в отделении неотложной помощи [17]. Их средний возраст составлял 54,1 года, психиатрические симптомы включали бред, нарушения ориентации в месте и времени, нарушение внимания и слуховые галлюцинации (в 10, 6 и 4 случаях соответственно), данные симптомы появились в основном после первых типичных симптомов COVID-19 и разрешились в течение менее 2 недель [17]. Эти эпизоды считались атипичными, поскольку пациенты не имели в анамнезе ранее психических расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, имели атипичный возраст начала и быстро выздоравливали [17]. Авторы предположили, что эти атипичные психотические эпизо-

ды могут быть объяснены системными воспалительными реакциями, основанными на результатах аналитических и дополнительных тестов, или побочными эффектами, связанными с лечением COVID-19 [17].

Тяжелобольные пациенты с COVID-19, которым требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), также наиболее подвержены риску развития делирия, тяжелой деменции, которые еще больше усугубляются частой потребностью в высоких дозах седативных средств, пожилым возрастом и наличием множественных сопутствующих заболеваний [18]. В обсервационном исследовании, проведенном во Франции, 40 из 58 (69%) пациентов с COVID-19, посещенных в отделении интенсивной терапии, демонстрировали агитацию, а у 26 из них было выявлено состояние спутанности сознания [19]. Нейровизуализация головного мозга выявила двустороннюю лобно-височную гипоперфузию у 11 пациентов и большие лептоменингеальные пространства у 8 из них [19].

Также имеются данные о преобладании депрессивных симптомов у тех, кто уже вылез из COVID-19 [20, 21, 22]. Исследование 126 выживших после COVID-19 выздоравливающих из Шэньчжэня, Китай, показало, что тревога и депрессия, о которых сообщали сами пациенты, были обычным явлением после выписки из больницы [20], и, кроме того, депрессивные симптомы были связаны с подавлением иммунной системы, основанным на увеличении количества лейкоцитов и воспалительных факторов [21].

Несмотря на эти предварительные данные, большинство результатов было получено на основе самооценки шкал без клинических и диагностических оценок, т.е., необходимы дальнейшие обследования и последующие наблюдения больных, чтобы определить не только то, связаны ли эти симптомы с самой инфекцией, вторичными иммунными реакциями, побочными действиями лечения или психологическими стрессами, но также, улучшаются, сохраняются или ухудшаются они с течением времени.

Существует очень мало исследований, сообщающих о когнитивных симптомах, связанных с COVID-19. Данные 431051 участника проспективного исследования в Великобритании показывают, что несколько психосоциальных факторов были связаны с риском госпитализации из-за COVID-19, но после учета других значимых переменных (социально-демографические, социально-экономические, психологические факторы, факторы образа жизни и сопутствующие медицинские заболевания), единственным значимым фактором, связанным с риском заражения, была изначально более низкая когнитивная функция [23]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Чикаго, США, среди 50 госпитализированных пациентов

с COVID-19, которые поступили в неврологическое отделение или имели неврологические симптомы, 24% из них имели кратковременную потерю памяти [24]. Наблюдательное исследование в Великобритании показало, что 6 случаев из когорты из 125 госпитализированных пациентов с COVID-19 с неврологическими проявлениями имели нейрокогнитивное расстройство [16].

Также есть предварительные наблюдения когнитивных нарушений после выписки из больницы. В этом ключе в обсервационном исследовании, проведенном во Франции, более одной трети (15/45) пациентов продемонстрировали когнитивные нарушения при выписке из отделения интенсивной терапии, особенно в форме дизэксективного синдрома, характеризующегося невнимательностью, дезориентацией и плохо организованными движениями в ответ на команды [19]. В серии случаев из 4 пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым потребовалась госпитализация в ОИТ, когнитивные нарушения, идентифицированные как дефицит памяти и фронтальный синдром, были обнаружены после выписки, но были восстановлены через 5 дней терапии иммуноглобулином [25]. Кроме того, в выборке из 71 госпитализированного пациента с COVID-19 те, у кого был диагностирован делирий во время госпитализации (42%), имели более низкие когнитивные показатели при телефонном скрининговом собеседовании в течение 4 недель после выписки, хотя межгрупповое сравнение не дало результатов статистической значимости ($p = 0,06$) [26].

Отсутствие более точной информации о когнитивных симптомах у пациентов с COVID-19 можно объяснить влиянием пандемии на системы здравоохранения, а также, в тяжелых случаях, трудностью проведения комплексной нейропсихологической оценки. Однако эта информация будет иметь большое значение для выявления факторов риска, связанных с острыми когнитивными симптомами, связанными с этим заболеванием, как у людей с предшествующими когнитивными нарушениями, так и без них, а также для того, чтобы пролить свет на лежащие в их основе механизмы. Также необходимо предложить нейропсихологическую реабилитацию тем, кто в ней нуждается. Важно и безотлагательно свести к минимуму потенциальное негативное воздействие на когнитивные и психосоциальные функции, а так же качество жизни.

Отсроченные осложнения у тех пациентов, которые пережили болезнь, в настоящее время неизвестны, но ожидается, что они появятся в ближайшие месяцы и годы, как это наблюдалось в прошлых пандемиях, вызванных гриппом или аналогичными коронавирусами, такими как MERS-CoV и SARS-CoV [14, 27], а также у переживших критическое состояние, которым требовалась поддержка в отделении интенсивной терапии [28, 29, 30].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном [14] в отношении острых нейропсихиатрических проявлений коронавирусных инфекций и после перенесенных болезней было оценено 72 исследования, включая SARS-CoV (n = 47), MERS-CoV (n = 13) и текущий SARS-CoV-2 (n = 12), возраст госпитализированных пациентов колебался от 12 до 68 лет [14]. SARS-CoV и MERS-CoV были связаны с преобладающими нейропсихиатрическими симптомами как в острой фазе, так и после выздоровления [14]. Результаты проведенного метаанализа показали, что после выздоровления расчетная распространенность посттравматического стрессового расстройства составляла 32,2% (средний период наблюдения 33,6 месяца), а распространенность тревожных и депрессивных расстройств составляла 15% (средний период наблюдения 11,6 и 22,6 месяца) соответственно [14]. Показатели качества жизни были значительно ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой, и 76,9% вернулись к работе в среднем через 3 года наблюдения [14]. Результаты одного из исследований, включенных в этот обзор, с выборкой из 181 человека, инфицированного SARS-CoV-1, показали, что, хотя только 3,3% пациентов имели в анамнезе психические расстройства до вирусной инфекции, после среднего периода наблюдения в 3,4 года 42,5% соответствовали клиническим критериям как минимум одного психического заболевания, при этом посттравматическое стрессовое расстройство было наиболее распространенным расстройством (54,5%), за которым следовала депрессия (39%) [10]. Аналогичным образом, у 70,8% подтвержденных случаев SARS-CoV развились психиатрические симптомы, и 40% из них были поставлены во время госпитализации, в то время как ни один из подозреваемых случаев, которые были помещены в карантин, но дал отрицательный результат теста на вирус, не продемонстрировал каких-либо психиатрических симптомов [31]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о возможной роли коронавирусных инфекций в индукции изменений мозга, связанных с этими психиатрическими симптомами.

Кроме того, госпитализация в ОИТ и инвазивные методы лечения, такие как вентиляция и седация, после острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) являются факторами риска снижения когнитивных функций [32]. В рамках текущей пандемии, вызванной SARS-CoV-2, ретроспективное исследование серии случаев с участием 1591 пациента с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии в Италии, показало, что 88% нуждались в механической вентиляции легких [33], а в меньшем исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии в Вашингтоне, США, у 71% из 21 тяжелобольного пациента развился ОРДС и потребовалась искусственная вентиляция легких [34]. Данные об отдаленных результатах у взрослых, которым требовалась искусственная вентиляция легких, показали когнитивные нарушения

внимания, памяти, беглости речи, скорости обработки информации или управляющих функций у 78 и 47% пациентов после 1 и 2 лет выписки соответственно [35,36]. В общей сложности 15 пациентов в этом исследовании также прошли томографию головного мозга, и, по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола, у них были значительно большие объемы желудочков мозга [36]. Даже после 5 лет наблюдения у 20% выживших после ОРДС наблюдались когнитивные последствия в самых разных когнитивных областях [29].

Основные причины этих симптомов, связанных с COVID-19, и механизмы, участвующие в нарушениях, в настоящее время полностью не изучены, но, вероятно, имеют многофакторный характер. Эти факторы включают прямую вирусную инфекцию нервной системы, системную воспалительную реакцию, цереброваскулярную ишемию из-за эндотелиальной дисфункции или тяжелой коагулопатии, ОРДС, проявляющийся в тяжелых случаях, использование инвазивной вентиляции и седативных средств наряду с побочными эффектами применяемых лекарственных средств для лечения COVID-19 и дисфункции периферических органов [32, 37, 38].

SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, проявляет определенный нейротропизм. Были выдвинуты два возможных пути внутричерепного распространения коронавирусов: прямая гематогенная атака и ретроградное восхождение через периферические нервные волокна верхних дыхательных путей [39]. SARS-CoV-2 использует белки SPIKE, расположенные на его поверхности, для связывания рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 на клетках-хозяевах млекопитающих [40]. Было обнаружено, что рецептор АПФ2 широко экспрессируется в нейронах и глиальных клетках [41]. Имеются доказательства гибели нейронов после заражения мозга SARS-CoV-1 через обонятельную луковицу в моделях на животных [42].

На сегодняшний день существует мало свидетельств прямого воздействия инфекции на мозг, связанной с COVID-19. Результаты анализов полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией образцов спинномозговой жидкости (ЦСЖ), проведенные в нескольких случаях COVID-19 с неврологическими проявлениями, были отрицательными для SARS-CoV-2 [25,29].

Доступны немногочисленные нейропатологические данные о случаях COVID-19, которые в основном показывают гипоксические изменения и демиелинизирующие поражения [43, 44, 45]. Серия патологоанатомических вскрытий, проведенная в Германии, выявила вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в головном мозге, почках, печени, сердце и крови [46]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, вызваны ли эти поражения ин-

фекцией SARS-CoV-2 или вторичными состояниями, связанными с болезнью. Недавний систематический обзор, который включал 26 исследований нейровизуализации, большинство из которых были сериями случаев пациентов с COVID-19, которые прошли визуализацию головного мозга из-за неврологических симптомов, обнаружил что в 34% (124 из 361) случаев наблюдались поражения головного мозга, вероятно, связанные с COVID-19, и среди них наиболее частой находкой были диффузные подкорковые аномалии и аномалии глубокого белого вещества. Другими частыми находками, хотя и менее распространенными, были микрокровоизлияния, кровоизлияния и инфаркты [47].

Даже при отсутствии прямой инфекции головного мозга тяжелая системная реакция также может быть связана с ускорением нейровоспалительных реакций, которые могут способствовать последующему повреждению ткани мозга [48, 49, 50]. В тяжелых случаях вирус может вызвать усиленный и дисрегулируемый ответ организма, так называемый «цитокиновый шторм», который включает в себя повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-6 (IL-6). Если этот ответ сохраняется в течение долгого времени, он создает состояние системного воспаления, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и повреждению нервных и глиальных клеток, что может быть связано с формированием отсроченных последствий у выживших. Текущие данные, относящиеся к SARS-CoV-2, показывают, что обычно у наиболее сильно пораженных пациентов наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов [51, 52, 53].

Хроническое системное воспаление также изучалось как один из основных патогенетических механизмов, вовлеченных в нейродегенеративное заболевание, такое как болезнь Альцгеймера (БА) [54]. В выборке из 12 336 участников со средним возрастом 56,8 года системное воспаление было изучено с использованием совокупной оценки биомаркеров крови, и результаты показали значительную связь между исходным воспалением и ускоренным снижением когнитивных функций после последующего наблюдения в течение 20 лет [55]. Воспаление, связанное с вирусной инфекцией, значительно ухудшает патологию, связанную с тау-белком, и приводит к ухудшению памяти [56]. Гиппокамп, область, участвующая в формировании памяти, особенно уязвима для респираторных вирусных инфекций [57]. Кратковременное ухудшение зависимого от гиппокампа обучения и снижение долгосрочной потенции, связанное с нарушением пространственной памяти, наблюдались у мышей, инфицированных вирусом гриппа [58]. Кроме того, в присутствии провоспалительных цитокинов микроглиальные клетки теряют свою способность фагоцитировать β -амилоид, что может быть

связано с накоплением амилоидных бляшек, одним из отличительных признаков БА [59].

Было обнаружено, что аллель гена APOE- ϵ 4, самый сильный генетический фактор риска БА, связан с повышенным риском инфекции и смертности из-за COVID-19, хотя биологические механизмы, участвующие в этой ассоциации, остаются неизвестными [60]. Однако, как сообщается, экспрессия АПФ2 снижается в средней части лобной ткани головного мозга у пациентов с БА, особенно у пациентов, несущих аллель APOE ϵ 4, и это снижение отрицательно коррелирует с патологией A β и фосфорилированного тау-белка [61]. Таким образом, вирусная инфекция может быть отягчающим фактором нейродегенерации у людей с чувствительными генетическими вариантами.

Несмотря на эти предварительные доказательства, связанные с COVID-19, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить основные причины этих симптомов и механизмы, участвующие в потенциальных длительных нарушениях, а также, может ли этот коронавирус вызывать или обострять нейродегенеративные заболевания.

У пожилых людей с хроническими заболеваниями, такими как деменция, развиваются более серьезные и часто летальные формы COVID-19 [9, 62, 63]. Люди с деменцией, скорее всего, не смогут следовать рекомендациям по снижению передачи вируса (таким как самоизоляция, соблюдение дистанции, частое мытье рук и использование масок для лица) [64], т.е., формируя более высокую вероятность заражения. Обзор 627 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной медицинской помощи с пневмонией COVID-19 в Италии, показал, что у пациентов с деменцией ($n = 82, 13,1\%$) уровень смертности был значительно выше, чем у пациентов с когнитивными нарушениями (62,2% против 26,2%, $p < 0,001$) [9]. В самой большой популяции в исследовании, проведенном на сегодняшний день и включающем 17 278 392 вероятных случаев COVID-19 из Англии, предыдущий анамнез инсульта или деменции был связан с повышенным риском смерти через 90 дней [2, 16 65]. Точно так же в учреждении ухода, расположенном в Вашингтоне, США, среди 101 жителя, положительного на COVID-19, коэффициент летальности был чрезвычайно высоким (33,7%) [66]. Следует принять во внимание то, что, учитывая быстрое развитие случаев COVID-19, которые требовали медицинской помощи, есть опасения, что пожилые люди с деменцией могли быть в значительной степени исключены из таких ресурсов, как госпитализация и / или доступ к отделениям интенсивной терапии в пользу более молодых людей с меньшим количеством сопутствующих заболеваний. Это может частично объяснить высокий уровень смертности в этой популяции,

особенно в учреждениях ухода и домах престарелых [66].

Более того, у пациентов с деменцией часто наблюдаются атипичные симптомы, такие как измененное психическое состояние (включая спутанность сознания, возбуждение, дезориентацию, отказ от помощи и потерю аппетита), как начальное проявление COVID-19, даже без лихорадки и кашля [64, 68], наряду с ухудшением исходного функционального статуса [9]. Таким образом, ожидание появления типичных респираторных симптомов приводит к отсрочке своевременной диагностики и лечения.

При лечении COVID-19 у пациентов, страдающих БА, следует учитывать лекарственные взаимодействия [69]. Уровни ингибиторов холинэстеразы могут увеличиваться во время лечения хлорохином, гидроксихлорохином и лопинавиром / ритонавиром из-за воздействия на цитохром P450. Побочные эффекты со стороны сердца могут быть связаны как с азитромицином, так и с хлорохином, гидроксихлорохином, поэтому рекомендуется частый мониторинг электрокардиографии. Мемантин имеет низкий риск фармакокинетических взаимодействий и может быть более безопасной альтернативой при использовании лекарств для лечения COVID-19 у пациентов с БА. Нейролептики и антидепрессанты, часто используемые при деменции, потенциально могут взаимодействовать с азитромицином, хлорохином, гидроксихлорохином и лопинавиром / ритонавиром. Наконец, тоцилизумаб, рибавирин и фавипиравир не проявляют потенциально взаимодействия с лечением БА [69, 70].

Пандемия COVID-19 еще больше усугубляет уязвимость пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, особенно тех, чей ежедневный уход зависит от семьи или опекунов. Это связано с увеличением заболеваемости и смертности, вызванными инфекцией, а также с косвенным воздействием пандемии на систему здравоохранения, от которой они зависят [71]. По данным зарубежных источников, люди с деменцией рискуют прекратить лечение во время изоляции, особенно те, кто зависит от внешней помощи [71].

Большинство смертей, связанных с COVID-19, произошло в учреждениях длительного ухода, где пациенты с деменцией составляют значительную часть и нуждаются в тесном контакте для оказания помощи в повседневном уходе [72,73]. Blackman et al. сообщили о быстром развитии COVID-19 в учреждении длительного ухода на 150 коек для людей с деменцией, где, несмотря на разработанные профилактические меры, в течение 3 недель после первого подтвержденного случая COVID-19 30 человек умерли и более 50 были подтвержденными случаями или имели симптомы, совместимые с этим заболеванием. Таким образом, крайне важно оборудовать такие учреж-

дения соответствующими профилактическими мерами и возможностями быстрого обнаружения, чтобы избежать передачи и максимально защитить это и без того уязвимое население.

Многие центры за рубежом приняли меры и внедрили телемедицинские консультации для продолжения оказания помощи пациентам во время пандемии, как для запланированных последующих посещений, так и для срочных консультаций [74, 75, 76]. Такой постоянный уход во время пандемии был особенно важен для пациентов и лиц, осуществляющих уход, в более экстренной ситуации. С клинической точки зрения необходимо решить проблемы безопасности и правовые вопросы, связанные с конфиденциальностью и защитой данных, и некоторые тесты из нейропсихологических батарей пришлось адаптировать для выполнения их виртуальным способом [77]. После этого опыта вполне вероятно, что телемедицина продолжит играть важную роль в оценке пациентов с когнитивными нарушениями даже после сдерживания пандемии COVID-19.

Меры общества, принятые для замедления распространения COVID-19, вынудили к социальному дистанцированию и самоизоляции, и это могло способствовать возникновению поведенческих изменений у пациентов с когнитивными нарушениями [78]. Значительная часть пациентов с деменцией проживает в учреждениях для длительного ухода и в домах престарелых, которые во многих странах закрыты на карантин, что запрещает членам семьи посещать жителей или им выходить на улицу. Такие факторы, как социальная изоляция не следует недооценивать, поскольку было установлено, что они связаны с повышенным риском возникновения проблем со здоровьем, включая сердечно-сосудистые заболевания, депрессию или слабоумие [79, 80], и более высокий риск смертности, даже после учета соответствующих переменных, таких как состояние здоровья [81].

Исследование, проведенное отделением когнитивных расстройств в Испании, с участием 40 пациентов с легкой деменцией и легкими когнитивными нарушениями, посещающих программу когнитивной стимуляции, показало, что их психоневрологические симптомы значительно ухудшились после 5 недель изоляции (ведущими симптомами были апатия, тревога, возбуждение) [82]. Аналогичным образом, исследование о 139 пациентах с деменцией и субъективным снижением когнитивных функций из центра деменции в Риме показал ухудшение или начало поведенческих нарушений у 54,7% (в основном возбуждение / агрессия, апатия и депрессия) после 1 месяца изоляции [78]. В 7,2% случаев эти симптомы требовали коррекции или введения фармакологических методов лечения, в основном нейролептиков [78]. В выборке из 93 пожилых людей с когнитивными нарушениями или легкой деменци-

ей те, кто живет один, сообщили о значительном ухудшении своего самочувствия, повышенном беспокойстве и проблемах со сном [83]. Кроме того, в исследовании с меньшей выборкой из 32 человек с лобно-височной долевыми деменцией из центра лечения деменции в Триказе (Италия) лица, осуществляющие уход, были опрошены по телефону с использованием структурированной клинической оценки и сообщили, что по сравнению с их последним посещением (среднее значение 6,78 месяцев), 53% пациентов показали значительное ухудшение когнитивной функции, особенно памяти, наряду с ухудшением поведения и языковой функцией во время изоляции по поводу COVID-19 [84].

Еще одна проблема — это влияние, которое пандемия может оказать на людей, находящихся на доклинической стадии деменции, или на тех, кто испытывает незначительные когнитивные изменения. Профилактика является наиболее важной стратегией в потенциально замедлении прогрессирования нейродегенеративных расстройств, и, учитывая повышенный риск негативных последствий для здоровья у пожилых людей, важно изучить и определить, может ли COVID-19 запускать или усугублять нейродегенеративные процессы в этой уязвимой группе.

Основные лаборатории, проводящие экспериментальные исследования в области болезни Альцгеймера, также пострадали от COVID-19, поскольку внезапная нехватка персонала из-за изоляции вынудила прекратить текущие эксперименты, что привело к потере ценных данных [85].

Пандемия COVID-19 вынудила приостановить большинство текущих клинических испытаний в области когнитивных нарушений на несколько месяцев, что безусловно повлияло на набор участников [86]. Это привело к значительным сбоям в управлении клиническими испытаниями, вызвав необходимость внесения поправок в протокол для устранения недостающих данных, отклонений, потери участников и разрешения использования телемедицины. В Соединенных Штатах Управление по санитарному надзору и качеству пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило 2 апреля 2020 документ, озаглавленный «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий во время пандемии COVID-19» (FDA, 2020 г.), призывая спонсоров руководствоваться здравым смыслом, чтобы принять решение о продолжении клинического испытания во время пандемии. Наконец, срыв клиниче-

ских испытаний особенно повлиял на пациентов и их семьи в личном плане, поскольку они доверились фармакологическим исследованиям в борьбе с этим заболеванием, столкнулись с большой неуверенностью и беспомощностью в отношении своего будущего, но в целом стремились продолжить лечение, как только оно было безопасно [87].

Следует учитывать необходимость проведения ПЦР SARS-CoV-2 до начала лечения, как только участникам будет разрешено возобновить свое участие в клинических испытаниях, поскольку некоторые новые препараты, тестируемые против болезни Альцгеймера, обладают иммуноопосредованными механизмами [88].

Заключение

Пандемия COVID-19 оказывает значительное влияние на многие аспекты здоровья, в том числе экономические и социальные аспекты во всем мире. Пожилое население, и особенно люди с сопутствующими заболеваниями, деменцией являются уязвимой группой, подверженной риску заражения этим заболеванием и имеющей более тяжелые формы и худшие исходы, включая смертность. На этом этапе крайне важно провести последующие исследования выживших после COVID-19 с использованием комплексных когнитивных и нейропсихиатрических оценок вместе с визуализацией мозга, если это необходимо, особенно для тех, кто перенес тяжелые формы заболевания на уровне отделения интенсивной терапии и интенсивной терапии для оценки неврологических проявлений в острой фазе. Необходимо выяснить отсроченные последствия и обеспечить поддержку психического здоровья и когнитивную реабилитацию, чтобы минимизировать потенциальные негативные последствия для психосоциального функционирования и качества жизни выживших. Учитывая повышенный риск негативных последствий для пожилых людей, важно изучить и определить, может ли COVID-19 вызвать или усугубить нейродегенеративные процессы в этой уязвимой группе, поскольку ранняя диагностика и вмешательство являются наиболее важными стратегиями замедления прогрессирования заболевания и нейродегенеративных расстройств. Важно отметить, что научные и клинические исследования, связанные с COVID-19, должны быть спланированы таким образом, чтобы обеспечить включение пожилых людей и возможности обеспечения их медикаментозной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borges Do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M., Von Groote T.C., Jayarajah U., et al. (2020). Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 9:941.
2. Wu Z., McGoogan J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 323 1239–1242. 10.1001/jama.2020.2648

3. Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. (2020). The neurologic manifestations of Coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front. Neurol.* 11:498. 10.3389/fneur.2020.00498
4. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., et al. (2020). Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 19 767–783. 10.1016/S1474–4422(20)30221–0
5. Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B., Al Jody A., Nunsio P.N. (2020). Neurologic characteristics in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 11:565. 10.3389/fneur.2020.00565
6. Romero-Sanchez C.M., Diaz-Maroto I., Fernandez-Diaz E., Sanchez-Larsen A., Layos-Romero A., Garcia-Garcia J. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology.* 95 e1060–e1070. 10.1212/WNL.0000000000009937
7. Centers for Disease Control and Prevention (2020). COVIDView: A Weekly Surveillance Summary of US COVID-19 activity. Key updates for week, 29.
8. Lu L., Zhong W., Bian Z., Li Z., Zhang K., Liang B., et al. (2020). A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 81 e18–e25. 10.1016/j.jinf.2020.07.002
9. Bianchetti A., Rozzini R., Guerini F., Boffelli S., Ranieri P., Minelli G., et al. (2020). Clinical presentation of COVID19 in Dementia patients. *J. Nutr. Health Aging* 24 560–562. 10.1007/s12603–020–1389–1 Lam M.H., Wing Y K., Yu M.W., Leung C.M., Ma R.C., Kong A.P., et al. (2009). Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* 169 2142–2147. 10.1001/archinternmed.2009.384
10. Dinakaran D., Manjunatha N., Naveen Kumar C., Suresh B.M. (2020). Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: a selective review. *Asian J. Psychiatr.* 53:102188. 10.1016/j.ajp.2020.102188 Liguori C., Pierantozzi M., Spanetta M., Sarmati L., Cesta N., Iannetta M. (2020). Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav. Immun.* 88 11–16. 10.1016/j.bbi.2020.05.037
11. Nalleballe K., Reddy Onteddu S., Sharma R., Dandu V., Brown A., Jasti M., et al. (2020). Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 88 71–74. 10.1016/j.bbi.2020.06.020
12. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., Mcguire P., Fusar-Poli P., et al. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 7 611–627. 10.1016/s2215–0366(20)30203–0
13. Vindegaard N., Benros M.E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun.* 10.1016/j.bbi.2020.05.048 [Epub ahead of print].
14. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 7 875–882. 10.1016/S2215–0366(20)30287-X
15. Parra A., Juanes A., Losada C.P., Alvarez-Sesmero S., Santana V.D., Marti I., et al. (2020). Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res.* 291:113254. 10.1016/j.psychres.2020.113254
16. Cipriani G., Danti S., Nuti A., Carlesi C., Lucetti C., Di Fiorino M. (2020). A complication of coronavirus disease 2019: delirium. *Acta Neurol Belg.* 120 927–932. 10.1007/s13760–020–01401–7
17. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., et al. (2020). Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 382 2268–2270. 10.1056/nejmc2008597
18. Cai X., Hu X., Otte E.I., Wang J., An Y., Li Z., et al. (2020). Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am.J. Geriatr. Psychiatry* 28 1030–1039. 10.1016/j.jagp.2020.07.003
19. Yuan B., Li W., Liu H., Cai X., Song S., Zhao J. (2020). Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 88 39–43. 10.1016/j.bbi.2020.05.062
20. Zhang J., Lu H., Zeng H., Zhang S., Du Q., Jiang T., et al. (2020). The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav. Immun.* 87 49–50. 10.1016/j.bbi.2020.04.031
21. Batty G.D., Deary I.J., Luciano M., Altschul D.M., Kivimaki M., Gale C.R. (2020). Psychosocial factors and hospitalisations for COVID-19: prospective cohort study based on a community sample. *Brain Behav. Immun.* 10.1016/j.bbi.2020.06.021 [Epub ahead of print].
22. Pinna P., Grewal P., Hall J.P., Tavaréz T., Dafer R.M., Garg R. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J. Neurol. Sci.* 415:116969. 10.1016/j.jns.2020.116969
23. Chaumont H., San-Galli A., Martino F., Couratier C., Joguet G., Carles M., et al. (2020). Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 10.1007/s00415–020–09986-y [Epub ahead of print].
24. McLoughlin B.C., Miles A., Webb T.E., Knopp P., Eyres C., Fabbri A., et al. (2020). Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur. Geriatr. Med.* 10.1007/s41999–020–00353–8 [Epub ahead of print].
25. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 87 34–39. 10.1016/j.bbi.2020.04.027
26. Desai S.V., Law T.J., Needham D.M. (2011). Long-term complications of critical care. *Crit. Care Med.* 39 371–379. 10.1097/ccm.0b013e3181fd66e5
27. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., Hopkins R.O., Rice T.W., Bienvenu O.J., et al. (2016). Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 42 725–738. 10.1007/s00134–016–4321–8
28. Marra A., Pandharipande P.P., Girard T.D., Patel M.B., Hughes C.G., Jackson J.C., et al. (2018). Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. *Crit. Care Med.* 46 1393–1401. 10.1097/ccm.0000000000003218
29. Kim H.C., Yoo S.Y., Lee B.H., Lee S.H., Shin H.S. (2018). Psychiatric findings in suspected and confirmed middle east respiratory syndrome patients quarantined in hospital: a retrospective chart analysis. *Psychiatry Investig.* 15 355–360. 10.30773/pi.2017.10.25.1

30. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. (2019). Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care* 23:352. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323 1574–1581. 10.1001/jama.2020.5394
31. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M., et al. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 323 1612–1614. 10.1001/jama.2020.4326
32. Hopkins R.O., Gale S.D., Weaver L.K. (2006). Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Brain Inj.* 20 263–271. 10.1080/02699050500488199
33. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., Parkinson R.B., Chan K.J., Orme J.F., Jr. (2005). Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 171 340–347. 10.1164/rccm.200406–763oc
34. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 12:69.
35. Ogier M., Andeol G., Sagui E., Bo G.D. (2020). How to detect and track chronic neurologic sequelae of Covid-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav. Immun. Health* 5:100081. 10.1016/j.bbih.2020.100081
36. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the Coronaviruses in the age of Coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 77 1018–1027. 10.1001/jamaneurol.2020.2065
37. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181 271–280.e8.
38. Xia H., Lazartigues E. (2008). Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J. Neurochem.* 107 1482–1494. 10.1111/j.1471–4159.2008.05723.x
39. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 82 7264–7275. 10.1128/jvi.00737–08
40. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S. (2020). Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology* 95 e2016–e2027. 10.1212/WNL.0000000000010116
41. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. (2020). Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 140 1–6. 10.1007/s00401–020–02166–2
42. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S., et al. (2020). Neuropathological features of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383 989–992. 10.1056/NEJMc2019373
43. Puelles V.G., Lutgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 383 590–592. 10.1056/NEJMc2011400
44. Rita Egbert A., Cankurtaran S., Karpiak S. (2020). Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review. *Brain Behav. Immun.* 10.1016/j.bbi.2020.07.014 [Epub ahead of print].
45. Frank-Cannon T.C., Alto L.T., McAlpine F.E., Tansey M.G. (2009). Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol. Neurodegener.* 4:47. 10.1186/1750–1326–4–47
46. Dantzer R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 98 477–504. 10.1152/physrev.00039.2016
- Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., Mcnerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. (2018). Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front. Immunol.* 9:586. 10.3389/fimmu.2018.00586
47. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 130 2620–2629. 10.1172/jci137244
48. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395 497–506.
49. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F. (2020). Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146 119–127.e4.
50. Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cole G.M., et al. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 21 383–421.
51. Walker K.A., Gottesman R.F., Wu A., Knopman D.S., Gross A.L., Mosley T.H., et al. (2019). Systemic inflammation during midlife and cognitive change over 20 years: the ARIC Study. *Neurology* 92 e1256–e1267.
52. Sy M., Kitazawa M., Medeiros R., Whitman L., Cheng D., Lane T.E., et al. (2011). Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice. *Am.J. Pathol.* 178 2811–2822. 10.1016/j.ajpath.2011.02.012
53. Jacomy H., Fragoso G., Almazan G., Mushynski W.E., Talbot P.J. (2006). Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology* 349 335–346. 10.1016/j.virol.2006.01.049
54. Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., Gerhauser I., Baumgartner W., Geffers R., et al. (2018). Long-term neuroinflammation induced by Influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J. Neurosci.* 38 3060–3080. 10.1523/jneurosci.1740–17.2018
- Koenigsnecht-Talboo J., Landreth G.E. (2005). Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J. Neurosci.* 25 8240–8249. 10.1523/jneurosci.1808–05.2005
55. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., et al. (2020). ApoE e4e4 genotype and mortality with COVID-19 in UK Biobank. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 75 1801–1803. 10.1093/gerona/glaa169

56. Kehoe P.G., Wong S., Al Mulhim N., Palmer L.E., Miners J.S. (2016). Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid-beta and tau pathology. *Alzheimers Res. Ther.* 8:50.
57. Hwang J.M., Kim J.H., Park J.S., Chang M.C., Park D. (2020). Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neurol. Sci.* 41 2317–2324. 10.1007/s10072–020–04541-z
58. Miyashita S., Yamada T., Mikami T., Miyashita H., Chopra N., Rizk D. (2020). Impact of dementia on clinical outcomes in elderly patients with coronavirus 2019 (COVID-19): an experience in New York. *Geriatr. Gerontol. Int.* 20 732–734. 10.1111/ggi.13942
59. Suzuki M., Hotta M., Nagase A., Yamamoto Y., Hirakawa N., Satake Y. (2020). The behavioral pattern of patients with frontotemporal dementia during the COVID-19 pandemic. *Int. Psychogeriatr.* 10.1017/S104161022000109X [Epub ahead of print].
60. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. (2020). OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 584 430–436.
61. Cipriani G., Fiorino M.D. (2020). Access to care for dementia patients suffering from COVID-19. *Am.J. Geriatr. Psychiatry* 28 796–797. 10.1016/j.jagp.2020.04.009
- Isaia G., Marinello R., Tibaldi V., Tamone C., Bo M. (2020). Atypical presentation of Covid-19 in an older adult with severe Alzheimer disease. *Am.J. Geriatr. Psychiatry* 28 790–791. 10.1016/j.jagp.2020.04.018
62. Ward C.F., Figiel G.S., Mcdonald W.M. (2020). Altered mental status as a novel initial clinical presentation for COVID-19 infection in the elderly. *Am.J. Geriatr. Psychiatry* 28 808–811. 10.1016/j.jagp.2020.05.013
63. Balli N., Kara E., Demirkan K. (2020). The another side of COVID-19 in Alzheimer's disease patients: drug-drug interactions. *Int. J. Clin. Pract.* 74: e13596.
64. University of Liverpool (2020). COVID-19 Drug Interactions.
65. Brown E.E., Kumar S., Rajji T.K., Pollock B.G., Mulsant B.H. (2020). Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. *Am.J. Geriatr. Psychiatry* 28 712–721. 10.1016/j.jagp.2020.04.010
66. Blackman C., Farber S., Feifer R.A., Mor V., White E.M. (2020). An illustration of SARS-CoV-2 dissemination within a skilled nursing facility using heat maps. *J. Am. Geriatr. Soc.* 10.1111/jgs.16642 [Epub ahead of print].
- Cordasco F., Scalise C., Sacco M.A., Bonetta C.F., Zibetti A., Cacciatore G., et al. (2020). The silent deaths of the elderly in long-term care facilities during the Covid-19 pandemic: the role of forensic pathology. *Med. Leg. J.* 88 66–68. 10.1177/0025817220930552
67. Benaque A., Gurruchaga M.J., Abdelnour C., Hernandez I., Canabate P., Alegret M., et al. (2020). Dementia care in times of COVID-19: experience at Fundacio ACE in Barcelona. Spain. *J. Alzheimers Dis.* 76 33–40. 10.3233/jad-200547
68. Ousset P.J., Vellas B. (2020). Viewpoint: impact of the Covid-19 outbreak on the clinical and research activities of memory clinics: an Alzheimer's disease center facing the Covid-19 crisis. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 7 197–198.
69. Padala S.P., Jendro A.M., Orr L.C. (2020). Facetime to reduce behavioral problems in a nursing home resident with Alzheimer's dementia during COVID-19. *Psychiatry Res.* 288:113028. 10.1016/j.psychres.2020.113028
70. Bilder R.M., Postal K.S., Barisa M., Aase D.M., Cullum C.M., Gillaspay S.R. (2020). InterOrganizational practice committee recommendations/guidance for teleneuropsychology (TeleNP) in response to the COVID-19 pandemic. *Clin. Neuropsychol.* 10.1080/13854046.2020.1767214 [Epub ahead of print].
71. Canevelli M., Valletta M., Toccaceli Blasi M., Remoli G., Sarti G., Nuti F., et al. (2020). Facing dementia during the COVID-19 outbreak. *J. Am. Geriatr. Soc.* 68 1673–1676. 10.1111/jgs.16644
72. Holwerda T.J., Deeg D.J., Beekman A.T., Van Tilburg T.G., Stek M.L., Jonker C., et al. (2014). Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 135–142. 10.1136/jnnp-2012–302755
73. Courtin E., Knapp M. (2017). Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. *Health Soc. Care Community* 25 799–812. 10.1111/hsc.12311
74. Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M., Harris T., Stephenson D. (2015). Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect. Psychol. Sci.* 10 227–237. 10.1177/1745691614568352
75. Lara B., Carnes A., Dakterzada F., Benitez I., Pinol-Ripoll G. (2020). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur. J. Neurol.* 10.1111/ene.14339
76. Goodman-Casanova J.M., Dura-Perez E., Guzman-Parra J., Cuesta-Vargas A., Mayoral-Cleries F. (2020). Telehealth home support during COVID-19 confinement for community-dwelling older adults with mild cognitive impairment or mild dementia: survey study. *J. Med. Internet Res.* 22: e19434. 10.2196/19434
77. Capozzo R., Zoccollella S., Frisullo M.E., Barone R., Dell'abate M.T., Barulli M.R., et al. (2020). Telemedicine for delivery of care in frontotemporal lobar degeneration during COVID-19 pandemic: results from Southern Italy. *J. Alzheimers Dis.* 76 481–489.
78. Bostanciklioglu M. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 is penetrating to dementia research. *Curr. Neurovasc. Res.* 10.2174/156720261766620052220509 [Epub ahead of print].
79. Weinberg M.S., Patrick R.E., Schwab N.A., Owoyemi P., May R., Mcmanus A.J., et al. (2020). Clinical trials and tribulations in the COVID-19 era. *Am.J. Geriatr. Psychiatry* 28 913–920. 10.1016/j.jagp.2020.05.016
80. Geerts H., van der Graaf P.H. (2020). Salvaging CNS Clinical Trials Halted Due to COVID-19. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 9 367–370. 10.1002/psp4.12535
81. Perez-Grijalba V., Romero J., Pesini P., Sarasa L., Monleon I., San-Jose I. (2019). Plasma Abeta42/40 ratio detects early stages of Alzheimer's disease and correlates with CSF and neuroimaging biomarkers in the AB25 study. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 6 34–41.

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

RISK FACTORS FOR DEATH IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

**E. Vishneva
E. Yegorova
A. Kalabina
V. Redkina**

Summary. Community-acquired pneumonia of bacterial etiology is of great epidemiological and medical significance even against the background of a changed epidemiological situation in the world due to the widespread spread of SARS-CoV-2 viral pneumonia. Despite the possibility of establishing an accurate etiological diagnosis and effective antibiotic therapy, morbidity and mortality rates associated with community-acquired pneumonia remain high. Most of the risk factors for mortality from community-acquired pneumonia have long been identified; they include conditions such as respiratory failure, the presence of certain concomitant diseases, social adaptation of patients, but there are also a number of specific points for each region. Our article was to assess local risk factors for mortality from CAP and to carry out a comparative analysis of the data with literature sources.

Keywords: community-acquired pneumonia, mortality, risk factors.

Вишнева Елена Михайловна

*Д.м.н., доцент, врач-кардиолог высшей категории, ФГБОУ ВПО «Уральский Государственный Медицинский Университет»; главный врач, сеть клиник ООО «Семейная клиника», г. Екатеринбург
e.m.vishneva@mail.ru*

Егорова Екатерина Александровна

*Врач УЗИ, ГАУЗ СО ГКБ № 14, г. Екатеринбург
kaat333@mail.ru*

Калабина Арина Сергеевна

*ФГБОУ ВПО «Уральский Государственный Медицинский Университет», г. Екатеринбург
arina.kalabina@yandex.ru*

Редькина Виктория Павловна

*ФГБОУ ВПО «Уральский Государственный Медицинский Университет», г. Екатеринбург
vika.redkina.1999@mail.ru*

Аннотация. Внебольничная пневмония бактериальной этиологии представляет большую эпидемиологическую и медицинскую значимость даже на фоне изменившейся ситуации в мире из-за широкого распространения вирусной пневмонии SARS-CoV-2. Несмотря на возможность установки точного этиологического диагноза и эффективную антибактериальную терапию, показатели заболеваемости и смертности, связанные с внебольничной пневмонией, сохраняются высокими. Большинство факторов риска смертности от внебольничной пневмонии давно определены, к ним можно отнести такие состояния как респираторная недостаточность, наличие некоторых сопутствующих заболеваний, социальная адаптация пациентов, но есть и ряд специфических моментов для каждого региона.

Нашей задачей являлась оценка локальных факторов риска смертности от ВП и проведение сравнительного анализа данных с литературными источниками.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, летальность, факторы риска.

В условиях текущей эпидемиологической ситуации, связанной с массовым инфицированием вирусом SARS-CoV-2, широкое распространение получила вирусная COVID-19-ассоциированная пневмония, в связи с чем множество лечебных учреждений были переоборудованы для приема данных пациентов. Однако внебольничная пневмония (ВП) бактериальной этиологии все еще представляет большую эпидемиологическую и медицинскую значимость, и было бы ошибкой не уделять внимания данной нозологии.

В Российской Федерации заболеваемость ВП в 2018 году составила 491,67 на 100 тыс. населения, в 2019–518,9 на 100 тысяч при среднемноголетней заболеваемости 401,7 на 100 тысяч (2014–2018). Показатель смертности от ВП в среднем по стране в 2018 году составил 4,25 на 100 тыс. населения, в 2019–3,73 на 100 тыс. [2].

В Свердловской области заболеваемость ВП на 2019 год составила 814,5 на 100 тысяч населения, что выше уровня 2018 года на 37,7%, 2017 — на 55,9% и по-

казателя заболеваемости по РФ на 57,4%. Смертность в 2019 году составила 7,9 на 100 тысяч населения, что ниже показателя 2018 года — на 26,9%, 2017 — на 32,3% и среднемноголетнего уровня на 46%. Согласно статистическим данным, показатель смертности формируется преимущественно за счет взрослого населения (99,1%) [3, 9].

Таким образом, несмотря на возможность установки точного этиологического диагноза и эффективную антибактериальную терапию, показатели заболеваемости и смертности, связанные с внебольничной пневмонией, сохраняются высокими.

Учитывая широкую распространенность ВП, несколькими центрами был проведен анализ по выявлению предикторов летального исхода на фоне данного заболевания. Согласно данным канадских исследователей на основании оценки 1343 случаев ВП с клиническими и рентгенологическими признаками, факторами, независимо связанными со смертностью от пневмонии, были гипотермия, изменение психического статуса, повышенный уровень азота мочевины в сыворотке крови, хронические заболевания печени, лейкопения и гипоксемия [7]. К факторам, которые определяли прогноз при ВП, относились тип возбудителя пневмонии, привычные интоксикации, а также наличие сопутствующей патологии. Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), иммунодефицит, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность и ревматические болезни [7, 10].

Согласно данным Харькова Е.И. были получены следующие результаты при определении факторов риска смертности у пациентов с ВП: к основным состояниям, приводящим к летальному исходу, относились в первую очередь дыхательная недостаточность (ДН) II–III степени, которая встречалась у 94% пациентов, инфекционно-токсический шок (зарегистрирован в 27,6% случаев), экссудативный плеврит у 9,8% пациентов, и пневмоторакс у 2% [6].

В исследовании Поваляевой Л.В. при оценке сроков оказания медицинской помощи пациентам с ВП было определено среднее время от момента госпитализации до смерти, что составило $6,5 \pm 2,5$ суток, при этом 30% пациентов умерли в течение первых суток после госпитализации [4]. То есть, одним из факторов смертности данной когорты пациентов, являлась в том числе и скорость оказания первичной медицинской помощи.

При анализе социального статуса было выявлено, что среди умерших больных было достоверно больше

неработающих лиц, в том числе неработающих лиц трудоспособного возраста; потребителей инъекционных и неинъекционных наркотиков; лиц, регулярно употребляющих алкоголь; курящих; ВИЧ-инфицированных; людей, проживающих в многонаселенной квартире, бараке или общежитии [4, 9]. Наиболее распространенной сопутствующей патологией умерших пациентов с ВП являлись ССЗ (30%), хронические заболевания легких (15,5%) и СД (9%) [4, 11].

В исследовании Eric M. Mortensen в качестве основных причин смерти у пациентов с ВП были дыхательная недостаточность и септический шок с последующей полиорганной недостаточностью, а также наличие сопутствующих ССЗ [8]. В то же время ряд осложнений, которые многие клиницисты связывают с ВП, включая сепсис, бактериемию и полиорганную недостаточность, редко приводили к смерти в этой когорте. Независимые факторы, связанные со смертностью от ВП, были определены как пожилой возраст, измененное психическое состояние при поступлении в стационар, полисегментарная пневмония, септический шок на момент поступления, пневмококковая бактериемия и несовместимая эмпирическая антибактериальная терапия [8, 11].

То есть, большинство факторов в представленных выборках являются общими, но есть и ряд специфичных моментов для каждого региона.

Нашей задачей являлась оценка локальных факторов риска смертности от ВП и проведение сравнительного анализа данных с литературными источниками.

Проведен ретроспективный одномоментный анализ случаев ВП с летальным исходом на базе терапевтического отделения ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 14» города Екатеринбурга, произошедших в 2019 году с целью выявления возможных факторов риска смертности.

Для сравнения различий в социально-демографических и клинических характеристиках пациентов использовалась одномерная статистика. Причины смерти в зависимости от тяжести пневмонии и времени смерти были проанализированы с использованием простых описательных методов.

В данную выборку вошли 20 пациентов — 15 мужчин и 5 женщин (75% и 25% соответственно), из которых 35% в возрасте старше 70 лет, 35% — в возрасте от 30 до 39 лет, 15% — от 40 до 49 лет, 15% — от 50 до 65 лет.

Социальный статус больных был представлен различными категориями: пенсионерами являлись 8 чело-

век (40%), временно или постоянно не работающими — 13 человек (65%), работающими — 2 человека (10%).

В анамнезе часто фигурировал факт хронической интоксикации алкоголем (у 50% пациентов), наркотическими веществами (10% случаев), при этом 15% наркозависимых пациентов являлись ВИЧ-инфицированными.

Проявление первых симптомов заболевания отмечалось у пациентов в среднем за 5 дней до госпитализации. Все пациенты начали получать антибактериальную терапию в течение часа с момента госпитализации.

У всех пациентов была диагностирована полисегментарная пневмония, из них односторонняя локализация пневмонии имела место у 10% пациентов, а двусторонняя — у 90%.

При анализе сопутствующей патологии выявлены хронические заболевания печени у 55% пациентов, цереброваскулярная патология у 30%, ожирение в 15% случаев. Также среди сопутствующей патологии встречались: хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, СД 2 типа, онкологические заболевания (по 10%).

Все пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В 100% случаев течение ВП осложнялось ДН II–III степени, в 95% — отеком легких, в 35% — плевритом, в 35% — абсцедированием и в 20% — инфекционно-токсическим шоком. 60% пациентов умерли в течение суток после госпитализации, 20% — на 2–3 сутки и 20% — позднее 3 суток.

Согласно полученным данным, к некорректируемым факторам риска в нашей выборке пациентов относятся мужской пол, возраст старше 65 лет, отсутствие постоянной работы, алкоголизм, отклонение от нормы индекса массы тела, сопутствующие ССЗ и хронические заболевания легких, двусторонний характер пневмонии.

Корректируемыми факторами риска в данном случае являются отсутствие амбулаторного лечения на ранних этапах развития симптоматики, госпитализация более 5 дней от начала заболевания и позднее первичное обращение за медицинской помощью (более 4 дней от появления первых симптомов).

Среди осложнений ВП, повлекших неблагоприятный исход, чаще всего развивались дыхательная недостаточность, отек легких, плеврит, абсцесс легкого.

Сравнительный анализ данных литературы и результатов исследования выявил совпадение факторов риска смертности при ВП. К ним относятся наличие у пациентов с ВП заболеваний ССЗ, хронические заболевания легких и СД, а также социальный статус пациентов.

На базе нашего учреждения основным фактором, определяющим прогноз пациента, стало развитие дыхательной недостаточности и отека легких, следующими по значимости являлись инфекционно-токсический шок и плеврит.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют повысить настороженность врачей в отношении неблагоприятного исхода у определенных категорий пациентов и при осложненном течении заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеева Н.В. Особенности тяжелого течения и летальных исходов внебольничных пневмоний на примере Красноярского края / Демко И.В., Корчагин Е.Е., Соловьева И.А. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2019. -№ 74. — С. 26–33.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 300 с.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, 2020. — 254 с.
4. Поваляева Л.В. Факторы риска смерти пациентов с внебольничной пневмонией в современных условиях / Л.В. Поваляева, Б.Е. Бородулин, Е.А. Бородулина, Г.Ю. Черногаева // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 5. — С. 816–820.
5. Хамитов Р.Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода. // Пульмонология. — 2014 — № 1 — С. 23–26.
6. Харьков Е.И. Анализ летальности от внебольничной пневмонии в КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича за 2012–2016 года / Харьков Е.И., Козлов Е.В., Бочкарева В.О., Бочкарев Д.В., Обухова И.А. // Здоровье и образование в XXI веке. — 2018. — № 4. — С. 76–78.
7. Thomas J. Marrie,1 Keumhee C. Carriere,2 Yan Jin,4 and David H. Johnson3 Factors Associated with Death among Adults 55 Years of Age Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia Critical Care Medicine, University of Alberta, Research and Evidence, Alberta Health and Wellness, Edmonton, Alberta, Canada. Major Article ID2003:36
8. Eric M. Mortensen, MD, MSc; Christopher M. Coley, MD; Daniel E. Singer, MD; et alThomas J. Marrie, MD; D. Scott Obrosky, MSc; Wishwa N. Kapoor, MD, MPH; Michael J. Fine, MD, MSc Causes of Death for Patients With Community-Acquired Pneumonia Results From the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study Arch Intern Med. 2002;162(9):1059–1064. doi:10.1001/archinte.162.9.1059

9. C. Garcia-Vidal, N. Ferná ndez-Sabe, J. Carratala, V. Diaz, R. Verdaguer, J. Dorca, F. Manresa, F. Gudiol Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors Eur Respir J 2008; 32: 733–739 DOI: 10.1183/09031936.00128107 Copyright ERS Journals Ltd 2008
10. Sidnei Ferreira, Clemax C. Sant'Anna, Maria de Fátima B.P. Marcha Lethality by pneumonia and factors associated to death Secretaria Municipal de Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil Recebido em 22 de fevereiro de 2013; aceito em 15 de maio de 2013
11. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Health Education Division November 2015 Trends in Pneumonia and Influenza Morbidity and Mortality

© Вишнева Елена Михайловна (e.m.vishneva@mail.ru), Егорова Екатерина Александровна (kaat333@mail.ru),
Калабина Арина Сергеевна (arina.kalabina@yandex.ru), Редькина Виктория Павловна (vika.redkina.1999@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Уральский государственный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СУДАКСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ ЗА ПЕРИОД 2018–2020 ГГ.

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND PREVALENCE OF THYROID DISEASES IN THE SUDAKSKY DISTRICT OF THE REPUBLIC OF CRIMEA FOR THE PERIOD 2018–2020

A. Zayaeva
A. Klimchuk
G. Koshukova
E. Sereda
D. Enzel

Summary. The purpose of this study was to study the structure and dynamics of thyroid diseases in the Sudak district of the Republic of Crimea. Materials and methods. Data on the morbidity of the population of the Sudak district of the Republic of Kazakhstan were provided by the State Medical Institution of the Republic of Kazakhstan "Sudakskaya GB". Results. In the period 2018–2020, the increase in thyroid diseases was: in Russia — 2.5%, in the Crimea—8.4%, in the Sudak district—1.9%. The structure of the thyroid gland morbidity is dominated by a decrease in its function-hypothyroidism (34%), which is also due to iodine deficiency in this area. The mortality rate of patients diagnosed with hypothyroidism in the hospital of the therapeutic department of the State Medical Institution of the Republic of Kazakhstan "Sudakskaya GB" in the period 2018–2020 increased by 11.69% as a result of myxedematous coma (64%), as well as ischemic heart disease, acute myocardial infarction against the background of congenital hypothyroidism with diffuse goiter (36%). According to the results of the study in the period 2018–2020. in patients with hypothyroidism, more often than in patients with other thyroid diseases, cardiovascular pathologies were observed, namely: coronary heart disease, acute myocardial infarction, which is due to a lack of thyroid hormones.

Keywords: thyroid pathologies; hypothyroid conditions; endemic areas; acute purulent thyroiditis; myxedematous coma; ischemic heart disease; Sudak district of the Republic of Crimea.

Заяева Анна Анатольевна

К.м.н., доцент, Медицинская Академия
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Климчук Анастасия Васильевна

К.м.н., ассистент, Медицинская Академия
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Кошукова Галина Николаевна

Д.м.н., профессор, Медицинская Академия
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

СерEDA Элизавета Владимировна

Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь

Энзель Дарья Анатольевна

Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь
darya.enzel@yandex.ru

Аннотация. Целью настоящего исследования было изучение структуры и динамики заболеваний щитовидной железы в Судакском районе Республики Крым. Материалы и методы. Данные по заболеваемости населения Судакского района РК были предоставлены ГБУЗ РК «Судакская ГБ». Результаты. В период 2018–2020 гг. прирост заболеваний щитовидной железы составил: в России — 2,5%, в Крыму — 8,4%, в Судакском районе — 1,9%. В структуре заболеваемости щитовидной железы преобладает снижение ее функции — гипотиреоз (34%), что обусловлено также дефицитом йода в данном районе. Смертность пациентов с диагнозом гипотиреоз в стационаре терапевтического отделения ГБУЗ РК «Судакская ГБ» в период 2018–2020 гг. выросла на 11,69% в результате микседематозной комы (64%), а также ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда на фоне врожденного гипотиреоза с диффузным зобом (36%). По результатам исследования в период 2018–2020 гг. у пациентов с гипотиреозом чаще, чем у пациентов с другими заболеваниями щитовидной железы наблюдались сердечно-сосудистые патологии, а именно: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, что обусловлено недостатком гормонов щитовидной железы.

Ключевые слова: тиреоидные патологии; гипотиреоидные состояния; эндемичные районы; острый гнойный тиреоидит; микседематозная кома; ишемическая болезнь сердца; Судакский район Республики Крым.

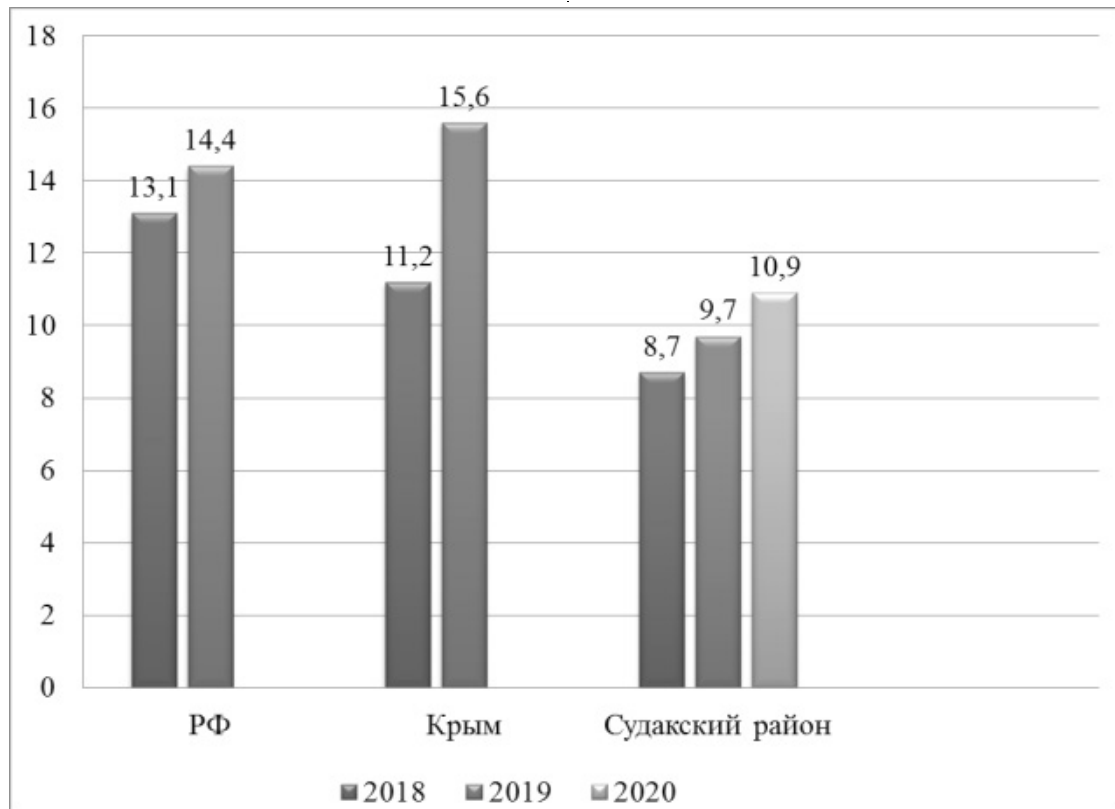


Рис. 1. Распространенность тиреоидных патологий (на 1000 человек населения)

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают второе место среди всех эндокринных патологий. Как известно, щитовидная железа относится к «классическим» эндокринным железам, и играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза. Щитовидная железа вырабатывает тироксин и трийодтиронин, благодаря которым активизируются белковые, углеводные, жировые, водно-солевые процессы, увеличиваются основной и общий обмен веществ, а также число сердечных сокращений, сужаются сосуды, повышается АД и температура тела, ускоряется кровоток и лимфоток, нормализуется работа нервной системы, усиливается регенерация тканей, заживление ран, и многое другое. Нарушение функции щитовидной железы приводит к изменениям метаболизма и отражается на работе всех органов и систем [1]. Так, на фоне развившегося гипотиреоза отмечаются гиперхолестеринемии. Поэтому, это состояние можно причислить к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день число больных с тиреоидными патологиями неуклонно растет, а именно за счет гипотиреоидных и аутоиммунных заболеваний [2]. Более 665 млн. человек в мире имеют эндемический зоб,

а также около 1,5 млн. человек сталкиваются с риском развития йоддефицитных заболеваний. Ежегодный прирост больных с тиреоидной патологией составляет 3% в молодом возрасте и 5% в пожилом. В России по разным данным от 15% до 80% населения страдают данной патологией, при этом в некоторых регионах, например, в Республике Крым, процент пациентов, нуждающихся в лечении, составляет 70 от общего числа населения. Причина такого роста заключается в наличии большого количества эндемических районов с низким количеством йода в некоторых продуктах питания, воде и почве, а также из-за несвоевременного обращения к врачу из-за скрытых клинических проявлений [3]. Кроме того, рост числа тиреоидных патологий привел к увеличению количества хирургических вмешательств на ЩЖ и послеоперационных осложнений, что заставило врачей пересмотреть хирургическую тактику оперативных вмешательств.

Цель. Изучить структуру и динамику тиреоидных патологий в Судакском районе.

Задачи:

1. Проанализировать распространенность заболеваний щитовидной железы в Судакском районе за период 2018–2020 гг.

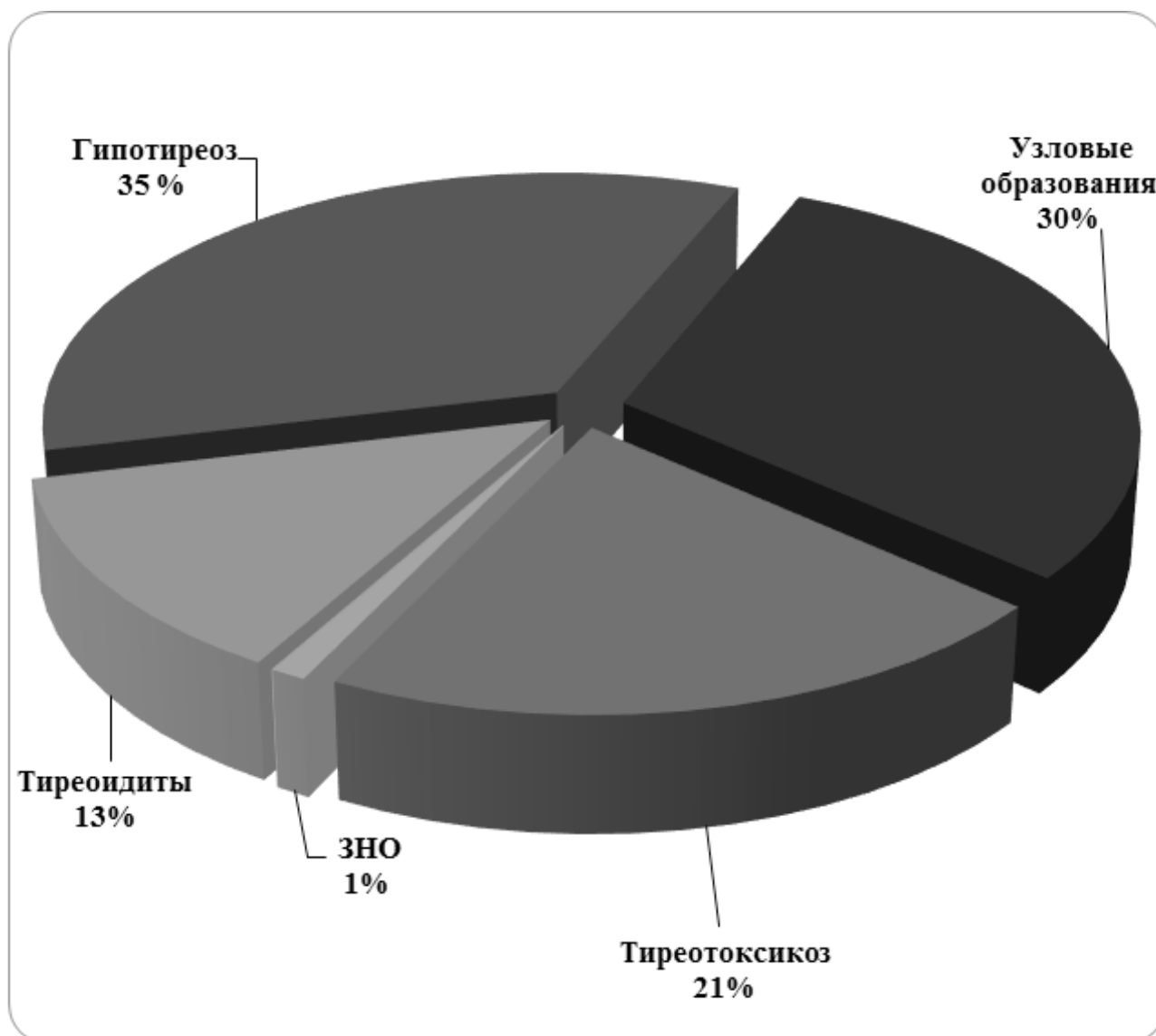


Рис. 2. Структура заболеваний щитовидной железы в период 2018–2020 гг. в Судакском районе

- Изучить структуру заболеваемости по данным ГБУЗ РК «Судакская ГБ».
- Проследить, как заболевания щитовидной железы влияют на показатель смертности в данном районе.

Материалы и методы

Данные по заболеваемости населения Судакского района РК были предоставлены ГБУЗ РК «Судакская ГБ» и Федеральной службой государственной статистики РФ.

Результаты исследований

Распространенность заболеваний щитовидной железы учитывалась при анализе данных ГБУЗ РК «Судакская

ГБ», которые показывают, что в промежуток времени с января 2018 г. по март 2020 г. (дата по март 2020 г. обусловлена тем, что с апреля 2020 г. многие терапевтические отделения были переквалифицированы для лечения новой коронавирусной инфекции) по РФ данный показатель вырос на 2,5%, в Крыму — на 8,4%, что говорит о большом приросте заболеваемости, в Судакском районе — на 1,9% (рисунок 1).

По данным ГБУЗ РК «Судакская ГБ» за 2020 год заболевших 4150 человек из них 87% женщин и 13% мужчин, средний возраст женщин и мужчин от 35 до 65 лет. Из них 13% имеют тиреоидиты (524 чел.) из них подострый тиреоидит (E06.0) имеют 20%(107чел.), хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом (E06.2) — 11%(60чел.), аутоиммунный тиреоидит

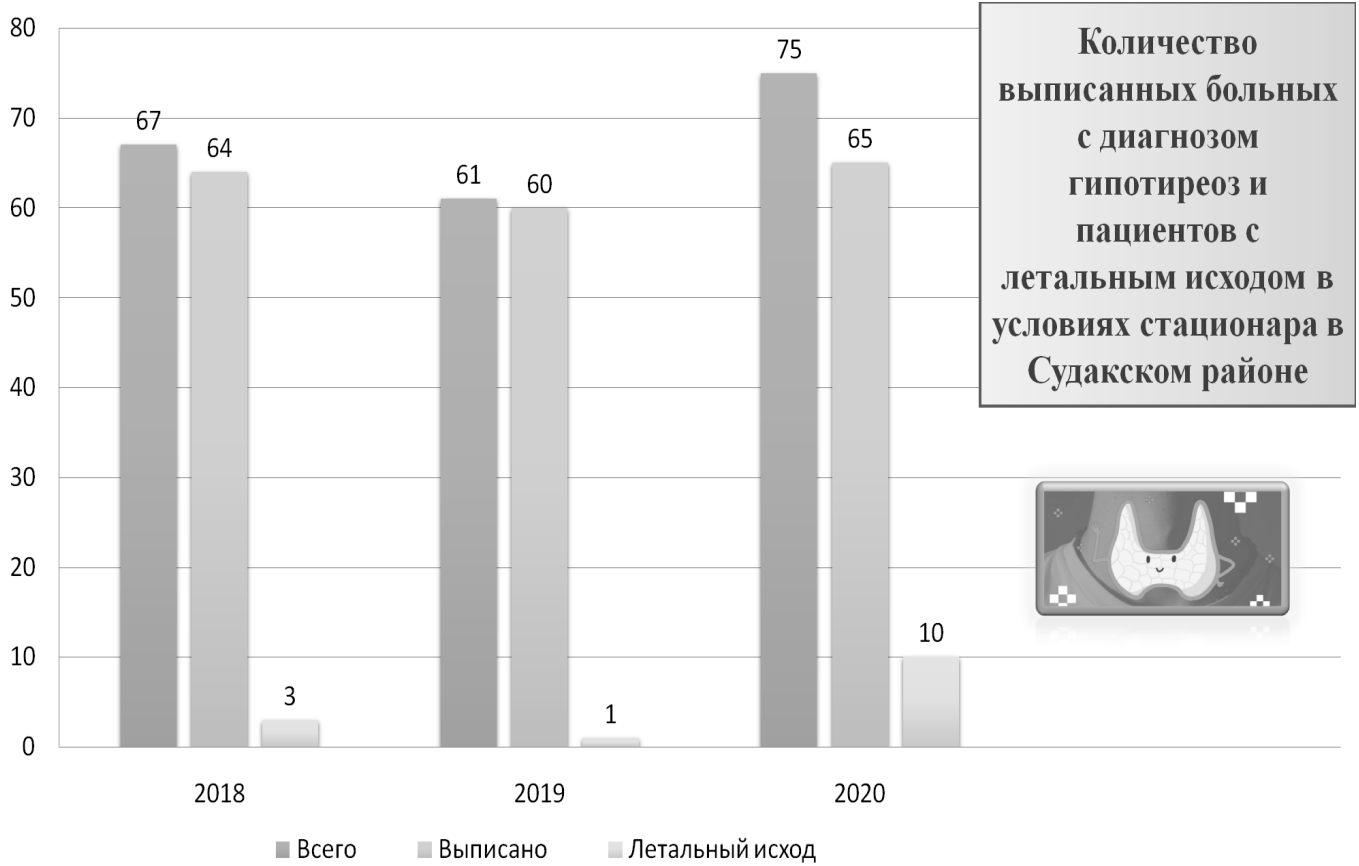


Рис. 3. Количество выписанных больных с диагнозом гипотиреоз и пациентов с летальным исходом в условиях стационара в Судакском районе

(E06.3) — 68%(357чел.). 34%(1434 чел.) болеют гипотиреозом (субклинический гипотиреоз, связанный с йодной недостаточностью (E02) — 37%(537 чел), гипотиреоз, возникший после медицинских процедур (E89,0) — 3,6(51 чел.), врожденный гипотиреоз с диффузным зобом (E03.0) — 15%(41чел.), врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1) — 20%(290чел.), микседематозная кома (E03.5) — 1,7%(25 чел.), гипотиреоз неуточненный (E03.9) — 22%(310чел.). 30%(1253чел.) имеют узловые образования (эутиреоидный синдром (E07,8.0)) и 21%(889 чел.) болеют тиреотоксикозом (тиреотоксикоз с диффузным зобом (E05.0) — 70,3%(625чел.), тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом (E05.1) — 18%(156чел.), тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом (E05.2) — 9%(79чел.), тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани (E05.3) — 3%(29чел.)). 1,2%(50чел.) имеют злокачественные образования щитовидной железы (C73) (рисунок 2).

Общее число пациентов, со снижением функции щитовидной железы (гипотиреозом), в стационаре терапевтического отделения на 2018 составило 67 че-

ловек, из них 64(95,52%) (субклинический гипотиреоз, связанный с йодной недостаточностью (E02) — 17 чел., гипотиреоз, возникший после медицинских процедур (E89,0) — 7чел., врожденный гипотиреоз с диффузным зобом (E03.0) — 21чел., врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1) — 15чел., микседематозная кома (E03.5) — 3чел., гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами(E03.2) — 1чел.) были выписаны, 3(4,48%)(2чел.-микседематозная кома, 1чел.-ИБС(ишемическая болезнь сердца), острый инфаркт миокарда на фоне врожденного гипотиреоза с диффузным зобом) пациентов умерло. В 2019 году данный показатель снизился, всего 61 пациент, из них 60(98,36%)(субклинический гипотиреоз, связанный с йодной недостаточностью (E02) — 19 чел., врожденный гипотиреоз с диффузным зобом (E03.0) — 19чел., врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1) — 5чел., гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами(E03.2) — 5чел., постинфекционный гипотиреоз(E03.3) — 2чел., гипотиреоз неуточненный-(E03.9) — 12чел.) — выписаны и 1(1,64%)(ИБС, острый инфаркт миокарда на фоне врожденного гипотиреоза

с диффузным зобом)- умер. В 2020 году число пациентов значительно увеличилось, всего 75 человек, из них 65(86,67%) (субклинический гипотиреоз, связанный с йодной недостаточностью (E02) — 20 чел., гипотиреоз, возникший после медицинских процедур (E89,0) — 1чел., врожденный гипотиреоз с диффузным зобом (E03.0) — 12чел., врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1) — 6чел., микседематозная кома (E03.5) — 4чел., гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами(E03.2) — 3чел., постинфекционный гипотиреоз(E03.3) — 17чел., гипотиреоз неуточненный(E03.9) — 5чел.) выздоровели и 10(13,33%) (7чел.-микседематозная кома на фоне постинфекционного гипотиреоза, 3чел.-ИБС, острый инфаркт миокарда на фоне врожденного гипотиреоза с диффузным зобом) пациентов умерло. У пациентов с ИБС на фоне врожденного гипотиреоза с диффузным зобом впервые была зарегистрирована брадикардия (ЧСС равнялась 50–55 уд/мин), снижение АД до 100–90/60–50 мм рт.ст. Как видно из представленных данных, количество больных с гипотиреозом стало больше, и смертность пациентов с 2018 по 2020 гг.значительно увеличилась(на 11,69%) в результате микседематозной комы(64%) и ИБС, острого инфаркта миокарда на фоне врожденного гипотиреоза с диффузным зобом(36%) (рисунок 3).

Исходя из вышеперечисленного необходимо сказать, что Судакский район является эндемичным районом по заболеваемости щитовидной железой. Только с 2018 по 2020 года количество случаев возросло на 4,2%(по данным ГБУЗ РК «Судакская ГБ»). Кроме того, в структуре заболеваемости, преобладает гипотиреоз(34%), а смертность от данного заболевания в 2020 году увеличилась на 11,69% по сравнению с 2019 годом(1,64%). Поэтому мы представим вам клинический случай, дабы разобраться в особенностях течения гипотиреоза.

Клинический случай

В ГБУЗ РК «Судакской городской больнице» наблюдалась больная Н., 1977 года рождения (44 лет), домохозяйка, в прошлом преподаватель музыки. В течение многих лет и до сих пор больная употребляет вредную пищу(-чипсы, сухарики, жаренные семечки, шоколад и конфеты) и газированные напитки(кола, лимонад). В 1984 году переболела болезнью Боткина. С 2001 года болеет желчекаменной болезнью. В 2018 году была обнаружена гемангиома печени.

Впервые симптомы заболевания появились 2 сентября 2018 года, когда постепенно начали нарастать головная боль, мышечные боли и боли в суставах, запоры. 15 сентября 2018 года резко появилось слабость, голо-

вокружение, мушки перед глазами кратковременная потеря сознания. Фельдшер скорой помощи отметил резкое снижение АД до 90/50 мм рт.ст., а также брадикардию (ЧСС равнялась 55 уд/мин). Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение Судакской городской больницы с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца(ИБС). Острый коронарный синдром».

В стационаре по данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлены синусовая брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным Эхокардиографического исследования имеется перикардальный выпот, фракция выброса — 50%. По данным рентгенологического исследования грудной клетки обнаружен выпот в правом плевральном синусе.

По данным общего анализа крови: гемоглобин — 105 г/л(нормохромная анемия), эритроциты — $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $7,7 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 42 мм/ч. По результатам биохимического анализа крови было отмечено повышение уровня креатинина до 160 мкмоль/л, общий холестерин — 5,7 ммоль/л, триглицериды — 0,4 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 1,7 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 0,9 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 20 Ед/мл, аланинаминотрансфераза — 17 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 257 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 997 Ед/л (норма 24–195 Ед/л), КФК-МВ — 29 Ед/л. В анализе мочи: относительная плотность — 1,010, эритроциты — 0 в поле зрения.

Больной было проведено лечение Аспаркамом, Предукталом, Эноксопарином.

29 сентября больная была выписана с диагнозом «ИБС. Очаговый кардиосклероз. Недостаточность кровообращения 1-го функционального класса».

6 января 2019 года больная вновь обратилась за помощью в Судакскую городскую больницу. Больная была осмотрена эндокринологом, неврологом.

При поступлении больная предъявила жалобы на головокружение, снижение аппетита, повышение массы тела, сильную утомляемость. При осмотре: состояние удовлетворительное, сознание ясное, отмечается снижение памяти. Кожные покровы бледно-розового цвета, сухие, наблюдается отечность кистей и стоп. Тонус мышц значительно снижен. Сухожильные рефлексы сохранены, патологических рефлексов нет. Отмечаются парестезии. Отмечается нарушение ходьбы в виде походки с широко расставленными ногами. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Пульс — 50–55 уд/мин, ритмичный. АД 110/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

В результате у больной был заподозрен аутоиммунный тиреоидит (АИТ) на фоне гипотиреоза, который подтвердился лабораторными исследованиями. ТТГ составил 10,18 мМЕ/мл, Т4 свободный — 1,1 пмоль/л, Т3 общий — 4,53 пг/мл, антитела к тиреопероксидазе — >600 Ед/мл, антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) — 582,7 МЕ/мл. На УЗИ: щитовидная железа увеличена, расположена типично, форма обычная, контуры неровные, четкие, капсула уплотнена. Паренхима диффузно неоднородная, сниженной эхогенности, эхоструктура обеих долей нарушена — за счет точечного и линейного фиброза. Слева из нижнего полюса исходит узел размерами 30*17*26 мм (возможно два рядом расположенных узла), неоднородный с 2 участками кистозной дегенерации до 6 мм, выше узла кальцинированный узел диаметром 5,6 мм. Размеры долей: правая 52*18*18 мм, объем 8,7 см³, левая 70*22*20 мм, объем 14,7 см³. Перешеек — 3,0 мм. Общий объем щитовидной железы 23,04 см³ (норма по БРУНУ — 7,76–15,64 см³). На исследуемом уровне регионарные лимфоузлы — увеличены ниже нижних полюсов долей до 9*5 мм. Заключение эндокринолога: «АИТ. Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом». Больной был назначен L-тироксин в дозе 50 мкг за 30 минут до завтрака.

На фоне лечения левотроксином самочувствие больной улучшилось, нет головокружения, усталости, апатии, АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст., гемоглобин повысился до 144 г/л, СОЭ снизилось до 20 мм/ч, ТТГ к 17.03.19 составил 18,52 мкЕД/мл, КФК от 17.03.19–223 Ед/л.

Как видно из вышеизложенного, заболевания щитовидной железы полисимптомны и имеют различные «маски». Такие проявления, как одышка, утомляемость, отеки, анемия, сонливость, головная боль, головокружение и нервозность и апатия не специфичны, и связать их с заболеваниями щитовидной железы иногда довольно трудно.

Однако, тиреоидные патологии неуклонно растут, и это в первую очередь связано с социальными факторами, которые привели к изменению окружающей среды, ухудшению структуры питания и росту аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунного тиреоидита, который составляет основную часть среди всех тиреоидитов [6]. В исходе аутоиммунного тиреоидита развивается снижение функции щитовидной железы — гипотиреоз, который, в свою очередь, может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и вносить свой вклад в смертность от этой патологии.

Кроме того, существенную роль в тиреоидных патологиях занимает йододефицит и нарушение в системе

профилактики зоба и йододефицитных состояний. Дефицит йода в организме, как у взрослого, так и у ребенка влечет за собой негативные последствия для здоровья, а именно: детский кретинизм, микседема, эндемический зоб и многое другое [7]. Особенно велик риск тиреоидных патологий для беременных женщин, так как недостаток йода или его избыток могут привести к преждевременным родам или выкидышам. Кроме того, при длительно существующем недостатке йода в организме возможно развитие многоузлового зоба и рака щитовидной железы.

Для того, чтобы снизить прирост заболеваний щитовидной железы, необходимо проводить эффективную профилактику данных патологий, а именно пропагандировать здоровый образ жизни: отказ от вредных привычек (курение, употребление спиртных напитков, гиподинамия, переизбыток и злоупотребление высококалорийной пищей), употребление достаточного количества морепродуктов, использование йодированной соли, овощей и фруктов. Кроме того, одной из мер профилактики тиреоидных заболеваний является противодействие стрессам, и их избегание, умение контролировать собственные эмоции, находиться в спокойном состоянии в любых критических ситуациях.

Так же, не менее важно своевременное выявление уже развившихся заболеваний щитовидной железы на ранних их стадиях. Для этого необходимо проводить скрининг тиреотропного гормона (ТТГ) среди всех возрастных групп в рамках диспансеризации населения.

Выводы

1. В Судакском районе РК распространенность тиреоидных патологий с 2018 по 2020 год увеличилась (на 4,2%).
2. В структуре заболеваемости щитовидной железой Судакского района преобладает снижение ее функции — гипотиреоз (34%).
3. У пациентов с гипотиреозом чаще, чем у пациентов с другими заболеваниями щитовидной железы наблюдаются ишемическая болезнь сердца. Вероятно, гипотиреоз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Рост смертности на 11,69% среди пациентов с заболеваниями щитовидной железы за период 2018–2020 гг., возможно, обусловлен ростом количества больных с гипотиреозом.
5. Раннее выявление и своевременное адекватное лечение пациентов со снижением функции щитовидной железы, приведет к улучшению их качества жизни и уменьшению смертности среди этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
2. Хирургическая эндокринология: рук. / под ред. С.С. Харнаса. М.: ГэотарМедиа, 2010. 496 с.
3. Kasymov S.Z. & Davlatov S.S., 2013. Hemoperfusion as a method of homeostasis protection in multiple organ failure syndrome. ВВК 51.1 74.58. 22. Pp. 85).
4. Bolgov M.Y., Taraschenko Y.N. & Yanchiy I.R., 2014. Results of Long-Term Follow-Up of Patients with Benign Nodules of Thyroid Gland. International Journal of Endocrinology. 2.58. Pp. 9–14.
5. Zayniyev A.F., Yunusov O.T. & Suyarova Z.S., 2017. Rezultati kxirurgicheskogo lecheniya bolnix uzlovim zobom [Results of surgical treatment of nodular goiter]. Education and Science Bulletin. 6 (30).
6. Грекова Т. Все, что вы еще не знали о щитовидной железе / Т. Грекова, Н. Мещерякова. — М.: Центрполиграф, 2014. — 254 с.
7. Иванов С.В., Гук М.Г., Фазылова Ф.Р., Плиско Е.Ф. Взаимосвязь химического состава почвы и поверхностных вод Республики Крым и их влияние на развитие эндемических заболеваний. // Центральный научный вестник.-Воронеж, 2018 -Том 3,№ 10(51). — С. 15–19

© Заяева Анна Анатольевна, Климчук Анастасия Васильевна,

Кошукова Галина Николаевна, Серeda Елизавета Владимировна, Энзель Дарья Анатольевна (darya.enzel@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Симферополь

ПРОФИЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ И СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

FATTY ACID PROFILE OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AND BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE

M. Kruchinina
I. Svetlova
A. Azgaldyan
M. Osipenko
E. Valuiskikh
M. Shashkov
A. Sokolova
V. Kruchinin
I. Yakovina
I. Osipenko

Summary. The aim of this study is to study the characteristics of the fatty acid composition of erythrocyte membranes and blood serum in patients with IBD associated with the stage of the disease, followed by the determination of biomarkers that are significant for determining the activity of IBD.

Materials and methods. We examined 109 patients (mean age 37.7 ± 11.7 years, 59 women, 50 men) with IBD and 53 examined comparison groups (mean age 43.3 ± 11.7 years). The group of patients with IBD included patients with ulcerative colitis — 50 people, with Crohn's disease — 41 people and 18 patients with unclassified colitis. 36 patients were examined in dynamics during the year. Taking into account the dynamics, 109 cases of exacerbation of IBD and 36 cases of disease remission were identified. The study of the composition of fatty acids Er and SA was carried out using a GC / MS system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA).

Results. In patients with IBD, an increase in the content of saturated fatty acids (mainly due to palmitic, stearic fatty acids) during the period of exacerbation of the disease compared with healthy individuals was revealed, followed by a decrease in the onset of remission ($p < 0.05$). The total content of unsaturated fatty acids is significantly lower in patients with IBD in the exacerbation stage compared to the control group

Кручинина Маргарита Витальевна

Д.м.н., в.н.с., Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН; доцент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
kruchmargo@yandex.ru

Светлова Ирина Олеговна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Азгалдян Александра Викторовна

Аспирант, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
communis2016@gmail.com

Осипенко Марина Федоровна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
ngta@bk.ru

Валуйских Екатерина Юрьевна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
valuyskich@mail.ru

Шашков Михаил Вадимович

К.х.н., н.с., ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова» СО РАН
misha_chem@ngs.ru

Соколова Анастасия Сергеевна

К.х.н., н.с., ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН
a.s_sokolova@mail.ru

Кручинин Владимир Николаевич

К.х.н., с.н.с., ФГБУН «Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова» СО РАН
vladd.kruch@yandex.ru

Яковина Ирина Николаевна

К.т.н., доцент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет»
irina.nir@gmail.com

(mainly due to monounsaturated, omega-6 polyunsaturated fatty acids) with an increase in the percentage in patients with inactive disease status ($p < 0.0001-0.05$). Saturated / unsaturated, saturated / polyunsaturated, omega3 / omega6 PUFA ratios are higher in patients with acute IBD; there was a decrease in the levels of ratios in patients in remission ($p < 0.05$). Revealed inverse correlations of the total content of unsaturated, mono -, polyunsaturated, omega-6 PUFAs with markers of inflammation; associations of the total content of saturated FAs and individual FAs of this class (palmitic, stearic, arachidic) were found to be direct. When analyzing using machine learning and ROC analysis, the key biomarkers for distinguishing patients in the acute stage from healthy individuals were the levels of the following FAs and their ratios: E C18: 2n-6, E C14:0 / S C14:0, E C17:0, E C20: 0, E C16:1;7 / S C16:1;7, E C20:2n-6 / S C20:2n-6, E C16:1;9 / S C16:1;9, E C18:3n-3 / S C18: 3n-3, E C16:1;9 (AUC0.962, sensitivity 0.939, specificity 0.888, diagnostic accuracy 0.919). To differentiate patients in remission from healthy individuals — E C20:0, S C16:2n-6, E C16:1; 9, E C18:0, E total content of saturated fatty acids, E C16: 0, S total content of unsaturated fatty acids, E C18:3n-3 / S C18:3n-3 (AUC0.979, sensitivity 0.956, specificity 0.962, diagnostic accuracy 0.961). In distinguishing the stages among themselves — E C18:3n-3, S C12:0, S C16: 1;9, E C20:4n-6, E C20:0, E SFA/USFA / S SFA/USFA, E C20:3n-6 / S C20:3n-6, E C16:1; 9, S C22:4n-6, E omega6 / omega3 / S omega6 / omega3, E C18:2n-6 (AUC0.948, sensitivity 0.954, specificity 1.0, diagnostic accuracy 0.962).

Conclusion.

Fatty acid levels of erythrocyte membranes and serum are promising for determining the stage of disease in patients with IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease, stages, diagnostics, fatty acids, erythrocytes, blood serum.

Осипенко Иван Викторович

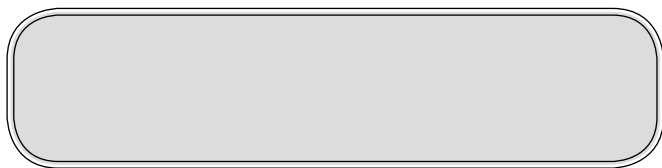
Ассистент, ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный технический университет»
taur.os.iv@gmail.com

Аннотация. Цель настоящего исследования — изучить особенности состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, ассоциированные со стадией заболевания, с последующим определением биомаркеров, значимых для определения активности ВЗК.

Материалы и методы. Обследовано 109 пациентов (средний возраст $37,7 \pm 11,7$ года, 59 женщин, 50 мужчин) с ВЗК и 53 обследуемых группы сравнения (средний возраст — $43,3 \pm 11,7$ года). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с язвенным колитом — 50 человек, с болезнью Крона — 41 человек и 18 пациентов с неклассифицированным колитом. 36 пациент обследован в динамике в течение года. С учетом динамики выявлено 109 случаев обострения ВЗК и 36 случаев ремиссии заболеваний.

Исследование состава жирных кислот Эр и СК проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США).

Результаты. У пациентов с ВЗК выявлено увеличение содержания насыщенных ЖК (преимущественно за счет пальмитиновой, стеариновой ЖК) в период обострения заболевания по сравнению со здоровыми лицами с последующим снижением при наступлении ремиссии ($p < 0,05$). Суммарное содержание ненасыщенных ЖК достоверно ниже у пациентов с ВЗК в стадии обострения по сравнению с группой контроля (в большей степени за счет мононенасыщенных, омега-6 полиненасыщенных жирных кислот) с увеличением процентного содержания у пациентов в неактивном статусе заболевания ($p < 0,0001-0,05$). Соотношения насыщенные/ненасыщенные, насыщенные/полиненасыщенные, омега3/омега6 ПНЖК выше у пациентов с ВЗК в стадии обострения; отмечено снижение уровней соотношений у больных в стадии ремиссии ($p < 0,05$). Выявлены обратные корреляции суммарного содержания ненасыщенных, моно -, полиненасыщенных, омега-6 ПНЖК с маркерами воспаления; ассоциации суммарного содержания насыщенных ЖК и отдельных ЖК данного класса (пальмитиновой, стеариновой, арахидиновой) оказались прямыми. При проведении анализа методами машинного обучения и ROC-анализа ключевыми биомаркерами для различения пациентов в стадии обострения от здоровых лиц оказались уровни следующих ЖК и их соотношения: E C18:2n-6, E C14:0 / S C14:0, E C17:0, E C20:0, E C16:1;7 / S C16:1;7, E C20:2n-6 / S C20:2n-6, E C16:1;9 / S C16:1;9, E C18:3n-3 / S C18:3n-3, E C16:1;9 (AUC0,962, чувствительность 0,939, специфичность 0,888, диагностическая точность — 0,919). Для дифференцирования пациентов в стадии ремиссии от здоровых лиц — E C20:0, S C16:2n-6, E C16:1;9, E C18:0, E суммарное содержание насыщенных ЖК, E C16:0, S суммарное содержание ненасыщенных ЖК, E C18:3n-3 / S C18:3n-3 (AUC0,979, чувствительность 0,956, специфичность 0,962, диагностическая точность — 0,961). В различении стадий между собой — E C18:3n-3, S C12:0, S C16:1;9, E C20:4n-6, E C20:0, E насыщ./ненасыщ./ S насыщ./ненасыщ., E C20:3n-6 / S C20:3n-6, E C16:1;9, S C22:4n-6, E омега6/омега3 / S омега6/омега3, E C18:2n-6 (AUC0,948, чувствительность 0,954, специфичность 1,0, диагностическая точность — 0,962).



Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. Несмотря на то, что по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим патологиям, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [1].

При верификации диагноза ВЗК одной из важных рубрик является тяжесть настоящей атаки заболевания, которая соответствует понятию «активность» в зарубежной практике [2]. Все системы оценки тяжести атаки называются индексами активности. Термины «клиническая активность» и «тяжесть обострения» эквивалентны, неактивный процесс соответствует ремиссии заболевания. Данный аспект является весьма важным, поскольку он определяет тактику лечения пациента.

Понятия «обострение» и «ремиссия» у пациентов с ВЗК предполагает детализацию, касающуюся клинических, эндоскопических и гистологических проявлений. В отношении язвенного колита, который определяют как хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [3], обострение (рецидив, атака) ЯК описывается как появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Определение болезни Крона (БК) постулирует, что это хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4]. В отношении обострения БК эксперты повторяют вышеописанное положение, относящееся к ЯК.

На практике признаками клинического обострения ЯК являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК — исчезновение основных клинических симптомов заболевания [5] и заживление слизистой обо-

лочки толстой кишки («глубокая ремиссия») [6]. Клиническая ремиссия ЯК: отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки. Эндоскопическая ремиссия ЯК: отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки. Гистологическая ремиссия ЯК: отсутствие микроскопических признаков воспаления.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, стадии, диагностики, жирные кислоты, эритроциты, сыворотка крови.

В отношении БК ремиссия определяется как исчезновение типичных проявлений заболевания [4]. Клиническая ремиссия БК: отсутствие симптомов БК (соответствует значению Индекса активности БК (ИАБК) <150) [7]. Эндоскопическая ремиссия БК [7] соответствует значению упрощенного эндоскопического индекса тяжести БК (SES CD) ≤ 3.

Для определения тяжести атаки при ЯК используют критерии Truelove-Witts [8], индекс активности ЯК (индекс клиники Мейо) [3], которые предполагают необходимость проведения ряда исследований — физикального, исследования показателей красной крови, эндоскопического, являющегося инвазивным (с возможными осложнениями) и предполагающего подготовку пациента, потребность в специальной аппаратуре, специально обученных специалистах. Парциальный индекс (или неполная шкала Мейо) без данных эндоскопии, несколько снижает объективную оценку состояния пациента.

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [9] предполагает выполнение колоноскопии, которая является «золотым стандартом» в оценке эндоскопической активности, но вместе с тем — дорогостоящей инвазивной процедурой, ассоциированной с риском развития ряда осложнений (кровотечение, повреждение слизистой, перфорация кишки и др.).

Исследование гистологической активности по шкале Гебса (2000) [10] является важным аспектом в оценке статуса при ВЗК, поскольку целью терапии при данной патологии является достижение гистологической ремиссии. Однако, определение ее предполагает необходимость в специальном оборудовании, реактивах, обученных специалистах.

Для определения тяжести текущего обострения при болезни Крона используются критерии, разработанные

ные Обществом по изучению ВЗК [11], предполагающие оценку клинических проявлений и ряда маркеров воспаления [10]; индекс Харви-Брэдшоу [12], состоящий только из клинических параметров. Данные параметры доступны в рутинной клинической практике, что обеспечивает возможность оценки тяжести обострения любым специалистом. Вместе с тем, перечень параметров, входящих в тест, обширен, но не содержит оценки эндоскопической картины заболевания, определяя ограничения данного индекса.

Существует также индекс активности болезни Крона (ИАБК, индекс Беста [13]; CDAI), в соответствии с которым выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую активную БК. При его подсчете оценивается ряд клинических аспектов, данные объективного обследования, прием антидиарейных препаратов, а также уровень гематокрита и показатели массы тела. Расчет данного индекса достаточно трудоемок, его валидация варьировала, при подсчете баллов не принимались во внимание субъективная оценка качества жизни, эндоскопические факторы или системные характеристики, такие как утомляемость.

Индекс эндоскопической активности БК (CDEIS) [14] оценивается отдельно, он предполагает детализацию картины поражения (наличие глубоких и поверхностных изъязвлений, протяженность поражения, в том числе, с язвенными дефектами), которая затем ранжируется по баллам. Данный индекс позволяет оценить лишь эндоскопическую картину, не учитывая клинических, биохимических данных.

В Проекте Клинических рекомендаций по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (2020) [15] подчеркивается, что однозначных диагностических критериев БК не существует, диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений.

Несмотря на масштабные попытки исследований пациентов с ВЗК проведение ранней диагностики по-прежнему является сложной задачей, отсутствуют биомаркеры для быстрого и точного дифференцирования пациентов ВЗК с точки зрения, статуса заболевания (активный и неактивный) и нозологических форм (болезнь Крона и НЯК) [2].

Следует заметить, что различные виды активности — клиническая, биохимическая, эндоскопическая, гистологическая могут не соответствовать друг другу, что вызывает затруднения в оценке статуса конкретного пациента [16].

Несмотря на предпринимаемые попытки исследований хронических воспалительных заболеваний кишеч-

ника, патогенез ВЗК по многим аспектам остается не ясным. В процессе решения этих вопросов пристальное внимание приковано к метаболомике, демонстрирующей многообещающие результаты [17]. Представлены результаты метаболомического профилирования, основанного на спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), которое было выполнено на ряде биологических образцов у пациентов с ВЗК, включая сыворотку крови [18], мочу [19] и кал [20]. Однако, эти исследования столкнулись с расчётными ограничениями, такими как низкая чувствительность и низкая скорость расшифровки соединений. В то же время, газовая хроматография с масс-спектрометрией (МС) является чувствительной, специфичной и универсальной платформой для получения широкого спектра соединений с высокой пропускной способностью [21]. Поскольку МС продолжает развиваться, некоторые метаболомические исследования (таргетные и нетаргетные), основанные на методе МС, позволили получить новые результаты, значимые в исследованиях ВЗК. Так, недавнее исследование метаболитов в группе пациентов — детей с болезнью Крона и ЯК выявило метаболомические особенности в сыворотке крови и кале, которые могут помочь в дифференцировании болезни Крона от ЯК у подростков [22]. В другой работе использовано таргетное профилирование сыворотки крови, в ходе которого определены метаболиты липидного обмена и метаболизма аминокислот, отвечающие критериям ключевых биомаркеров для различия болезни Крона и ЯК [23]. Тем не менее, некоторые результаты являются спорными и требуют подтверждения, а также расширенного обсуждения с точки зрения возможных патогенетических механизмов.

Цель настоящего исследования

Изучить особенности состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, ассоциированные со стадией заболевания, с последующим определением биомаркеров, значимых для определения активности ВЗК.

Гипотеза настоящего исследования состоит в том, что жирнокислотные профили позволяют не только различать больных с ВЗК и здоровых обследуемых, но и выявлять особенности метаболизма жирных кислот между активными и неактивными состояниями.

Материалы и методы

Обследовано 109 пациентов (средний возраст $37,7 \pm 11,7$ года, 59 женщин, 50 мужчин) с ВЗК и 53 обследуемых группы сравнения (средний возраст — $43,3 \pm 11,7$ года, 28 женщин, 25 мужчин). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с язвенным колитом — 50 человек, с болезнью Крона — 41 человек и 18 пациентов

с неклассифицированным колитом. Диагноз был верифицирован на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [3, 15].

Среди пациентов с ВЗК 86 обследуемых находились в состоянии обострения заболевания, 23 — в стадии ремиссии. В последующие 0,5–1 года 36 пациент был обследован в динамике наблюдения, на момент повторного обследования у 23 больных выявлено заболевание в активном статусе, у 13 — в неактивном. Таким образом, в совокупности (первое и второе обследование) удалось провести исследование для 109 случаев обострения ВЗК и 36 случаев ремиссии заболеваний.

Понятия «обострение» и «ремиссия» у пациентов с ВЗК предполагает детализацию, касающуюся клинических, эндоскопических и гистологических проявлений. В настоящей работе проанализированы различные виды активности ВЗК, а также тяжесть настоящего обострения.

Исследование состава жирных кислот Эр и СК проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадруплей *Agilent 7000B (США)*. Концентрации жирных кислот выражали в относительных процентах. Предел обнаружения жирной кислоты ~1 мкг на образец. Подробное описание пробоподготовки и процесса исследования состава жирных кислот приведено в работе [24]. Кроме содержания отдельных ЖК, определяли суммарное содержание насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA ver.10.0, SPSS ver.23 и H2O ver.3.32. В ходе предварительного анализа данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различия показателей оценивали по критерию Пирсона (для нормального распределения), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса). Величину и значимость корреляции между количественными параметрами оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r) с расчетом 95% доверительного интервала. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. При значениях $p \leq 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми, при $0,05 < p \leq 0,1$ — обнаруженными на уровне статистической тен-

денции. Для определения степени влияния отдельных параметров на изучаемую величину и поиска диагностических моделей был использован метод градиентного бустинга. Интерпретация полученных моделей была выполнена на основании значений относительной важности признаков [25]. Оценка диагностической точности моделей произведена с помощью ROC-анализа.

Исследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (17.12.2018, протокол № 120). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Клинико-биохимическая характеристика пациентов с ВЗК и лиц группы сравнения представлены в таблице 1.

Пациенты обследованных групп больных с ВЗК в стадии обострения и в ремиссии оказались сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения, стажу, тяжести, характеру течения заболевания, протяженности процесса. Вместе с тем, среди пациентов в стадии ремиссии оказалась большей доля больных с НКК. По доле пациентов с ЯК и БК в группах с обострением и ремиссией значимых различий не было.

В соответствии с положениями Клинических рекомендаций [3, 15], в настоящем исследовании у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии отсутствовали или были минимально выражены клинические проявления (индекс Мейо не превышал 2 баллов, индекс активности болезни Крона был менее 150 баллов). У пациентов с ЯК, НКК при эндоскопическом исследовании отсутствовали видимые макроскопические признаки воспаления в толстой кишке, у больных с БК индекс эндоскопической активности БК (CDEIS) не превышал 3 баллов.

В группе пациентов с ВЗК в стадии обострения у 35 (32,1%) больных отмечена минимальная клиническая активность, у 66 (60,6%) — умеренная, в 8 случаях (7,3%) она оказалась высокой. Эндоскопическая активность у 14 пациентов (12,8%) была минимальной, у 70 (64,2%) — умеренной, у 25 (22,9%) высокой.

В группе больных ЯК и НКК при оценке тяжести настоящей атаки согласно индексу активности Мейо у 31 пациента (28,4%) сумма баллов находилась в пределах 3–5 баллов, что соответствовало легкой атаке; у большей части больных — 38 (34,9%) индекс находился в преде-

Таблица 1. Клинико-биохимическая характеристика пациентов с ВЗК в стадии обострения и ремиссии и обследуемых группы сравнения (M±SD).

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ВЗК в стадии обострения n=109 (2)	Группа пациентов с ВЗК в стадии ремиссии n=36 (3)	p
Возраст (лет)	43,3 ± 11,7	38,2 ± 12,3	36,3 ± 9,7	>0,1
Пол (мужчины/женщины)	25/28	51/58	16/20	>0,1
Курение, чел. (%)	4 (7,5)	11 (10,1)	4 (11,1)	>0,1
Индекс массы тела (кг/м ²)	21,9 ± 2,4	20,7 ± 4,5	22,6 ± 3,5	>0,1
Длительность заболевания (годы)	-	6,23 ± 5,34	5,4 ± 4,57	>0,1
Нозологическая форма ВЗК • ЯК • БК • НКК	-	60 (55%) 39 (35,8%) 10 (9,2%)	15 (41,7%) 10 (27,8%) 11 (30,5%)*	0,05
Степень тяжести течения заболевания • легкая • средняя • тяжелая	-	27 (24,8%) 67 (61,5%) 15 (13,8%)	9 (25%) 22 (61,1%) 5 (13,9%)	>0,1
Характер течения заболевания • острое • рецидивирующее • непрерывное	-	9 (8,3%) 88 (80,7%) 12(11%)	3 (8,3%) 33 (91,7%) -	>0,1
Протяженность процесса • дистальный колит • левосторонний колит • субтотальный колит • тотальный колит • толстая кишка (включая прямую) • терминальный илеит • илеоцекальный отдел • сочетанное поражение	-	28 (25,7%) 23 (21,1%) 4 (3,7%) 15 (13,8%) 22 (20,2%) 9 (8,3%) 4 (3,7%) 4 (3,7%)	9 (25%) 8 (22,2%) 2 (5,6%) 7 (19,4%) 6 (16,7%) 2 (5,6%) 2 (5,6%) -	>0,1
Стероидозависимость Стероидорезистентность		25 (22,9%) 3 (2,7%)	4 (11,1%) -	0,05
Анемия • железодефицитная • анемия воспалительных заболеваний • анемия смешанного генеза	-	36 (33%) 27 (24,7%) 11 (10,1%)	8 (22%) 6 (16,7%) 3 (8,3%)	>0,1
Терапия • аminosалицилаты • иммуномодуляторы • кортикостероиды	-	88 (80,7%) 42 (38,5%) 57 (52,3%)	34 (94,4%) - -	0,05
Количество эритроцитов, x10 ¹² /л	4,62 ± 0,38	4,14 ± 0,61	4,44 ± 0,47	p1-2 0,0002 p1-3 0,003 p2-3 0,001
Уровень гемоглобина, г/л	141,17 ± 8,73	119,59 ± 19,90	133,92 ± 13,93	p1-2 0,00001 p1-3 0,003 p2-3 0,008
СОЭ, мм/ч	8,85 ± 3,96	23,63 ± 10,07	9,67 ± 5,02	p1-2 0,00001 p2-3 0,00001
Количество лейкоцитов, x10 ⁹ /л	5,94·10 ⁻⁶ ± 1,42·10 ⁻⁶	7,58·10 ⁻⁶ ± 2,75·10 ⁻⁶	5,61·10 ⁻⁶ ± 2,13·10 ⁻⁶	p1-2 0,00008 p1-3 0,07 p2-3 0,00006
С-реактивный белок, мг/л	2,33 ± 0,86	13,69 ± 16,41	2,28 ± 1,71	p1-2 0,00001 p1-3 0,08 p2-3 0,00001

Таблица 1 (продолжение). Клинико-биохимическая характеристика пациентов с ВЗК в стадии обострения и ремиссии и обследуемых группы сравнения (M±SD).

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ВЗК в стадии обострения n=109 (2)	Группа пациентов с ВЗК в стадии ремиссии n=36 (3)	p
Фибриноген, г/л	2,57 ± 0,56	5,28 ± 1,75	3,29 ± 0,71	p1-2 0,00001 p1-3 0,04 p2-3 0,00001
Фекальный кальпротектин, мкг/г	23,87 ± 10,6	408,63 ± 163,8	46,44 ± 30,37	p1-2 0,00001 p1-3 0,07 p2-3 0,00001

Таблица 2. Уровни жирных кислот в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт) у пациентов ВЗК разной активности и у лиц группы сравнения (M±SD).

Содержание жирных кислот (%)	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа больных с ВЗК в стадии обострения n=109 (2)	Группа больных с ВЗК в стадии ремиссии, n=36 (3)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллеса
C12:0 Додекановая (Лауриновая)	0,51±0,64	0,23±0,41	0,27±0,40	p1-2= 0,018 p1-3= 0,013	0,0164
	0,29±0,30	0,17±0,23	0,12±0,14	p1-2= 0,026 p1-3= 0,0017	0,0053
C14:0 Тетрадекановая (Миристиновая)	1,01±0,81	0,83±0,76	0,93±1,30	p > 0,1	0,5180
	1,45±0,83	1,00±0,46	1,14±0,38	p1-2= 0,0007 p1-3 < 0,05	0,0022
C15:0 Пентадекановая	0,38±0,34	0,30±0,36	0,28±0,28	p1-2= 0,026 p1-3= 0,025	0,0298
	0,30±0,16	0,25±0,13	0,27±0,12	p > 0,1	0,2471
C16:0 Гексадекановая (Пальмитиновая)	29,89±4,79	32,38±6,19	30,74±6,09	p1-2= 0,0109	0,0201
	25,94±4,77	28,88±5,56	26,31±4,38	p1-2= 0,0012 p2-3= 0,083	0,0041
C16:1;7 Цис-7-гексадекановая (7-Пальмитоолеиновая)	0,61±0,55	0,47±0,76	0,48±0,76	p1-2 < 0,05 p1-3 = 0,065	0,0786
	0,46±0,26	0,41±0,33	0,40±0,27	p > 0,1	0,3677
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитоолеиновая)	1,40±0,94	0,78±1,06	0,69±0,80	p1-2 < 0,0001 p1-3 < 0,0001	0,00001
	1,16±0,62	0,94±0,61	0,97±0,44	p > 0,1	0,2435

Примечание. Для уровня каждой жирной кислоты представлены величины и достоверность различий в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт)

Таблица 2 (продолжение). Уровни жирных кислот в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт) у пациентов ВЗК разной активности и у лиц группы сравнения (M±SD).

Содержание жирных кислот (%)	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа больных с ВЗК в стадии обострения n=109 (2)	Группа больных с ВЗК в стадии ремиссии, n=36 (3)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллеса
C17:0 Гептадекановая (Маргариновая)	0,35±0,13	0,30±0,12	0,33±0,15	p1-2= 0,005	0,0154
	0,27±0,11	0,26±0,09	0,28±0,09	p > 0,1	0,6795
C16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая	0,10±0,11	0,08±0,11	0,20±0,61	p1-3= 0,016 p2-3= 0,036	0,0479
	0,10±0,08	0,07±0,10	0,11±0,20	p1-2= 0,019 p1-3= 0,031	0,0266
C18:0 Октадекановая (Стеариновая)	19,65±8,28	22,94±7,19	20,82±5,97	p1-2= 0,081 p1-3= 0,047	0,1126
	10,58±5,21	16,78±8,45	13,89±7,28	p1-2= 0,0005 p1-3= 0,03	0,0018
C18:1; c9 Цис-9-октадекановая (Олеиновая)	12,88±3,37	11,18±3,27	11,91±2,52	p1-2= 0,017 p1-3= 0,05	0,0358
	17,31±5,08	14,87±5,35	15,89±4,78	p1-2= 0,04 p1-3= 0,09	0,0897
C18:1; t9 Транс-9-октадекановая (Элаидиновая)	1,22±0,58	1,02±0,44	0,99±0,48	p1-2= 0,044	0,1222
	1,25±0,56	1,27±0,70	1,33±0,65	p > 0,1	0,8312
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая)	12,72±3,83	10,22±3,64	11,73±3,87	p1-2= 0,001 p1-3= 0,053	0,0038
	32,04±7,79	26,33±8,01	29,64±7,22	p1-2= 0,0002 p2-3= 0,09	0,0009
C20:0 (Эйкозановая, Арахидиновая)	0,20±0,18	0,38±0,26	0,37±0,26	p1-2= 0,0023 p1-3= 0,0002 p2-3= 0,073	0,0003
	0,17±0,11	0,28±0,18	0,27±0,18	p1-2= 0,007 p1-3= 0,019	0,0110
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (α-Линоленовая)	0,10±0,08	0,08±0,12	0,14±0,20	p1-2= 0,023 p2-3= 0,014	0,0135
	0,24±0,18	0,12±0,11	0,19±0,16	p1-2= 0,0002 p1-3= 0,09	0,0013
C20:2;11,14 (n-6) (Докодиеновая)	0,26±0,15	0,28±0,15	0,30±0,18	p > 0,1	0,4395
	0,16±0,09	0,15±0,08	0,19±0,10	p2-3= 0,07	0,2349
C20:3;8, 11,14 (n-6) (Дигомо-γ-линоле-новая)	1,09±0,53	1,00±0,41	1,10±0,30	p > 0,1	0,5252
	0,85±0,36	0,83±0,40	0,90±0,33	p > 0,1	0,5152

Примечание. Для уровня каждой жирной кислоты представлены величины и достоверность различий в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт)

Таблица 2 (продолжение). Уровни жирных кислот в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт) у пациентов ВЗК разной активности и у лиц группы сравнения (M±SD).

Содержание жирных кислот (%)	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа больных с ВЗК в стадии обострения n=109 (2)	Группа больных с ВЗК в стадии ремиссии, n=36 (3)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллеса
C20:4;5,8,11,14 (n-6) <i>(Эйкозатетраено-вая, арахидоновая)</i>	10,90±3,56	10,37±3,72	11,24±3,26	p2–3= 0,04	0,1182
	4,72±1,84	4,78±1,60	5,44±1,71	p1–3= 0,04 p2–3= 0,04	0,0951
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) <i>(Эйкозапентаеновая)</i>	0,50±0,30	0,54±0,36	0,59±0,38	p >0,1	0,5722
	0,55±0,84	0,53±0,50	0,59±0,46	p >0,1	0,3477
C22:4;7,10,13,16 (n-6) <i>(Докозатетраено-вая)</i>	2,11±1,13	2,14±1,10	2,45±1,04	p1–3= 0,048 p2–3= 0,022	0,0667
	0,22±0,20	0,21±0,18	0,23±0,25	p >0,1	0,9374
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) <i>(Докозапентаено-вая)</i>	1,29±0,53	1,41±0,79	1,42±0,64	p >0,1	0,5456
	0,32±0,28	0,35±0,23	0,45±0,32	p1–3= 0,017 p2–3<0,05	0,0534
C22:6;4,7,10,13,16,19 (n-3) <i>(Докозагексаено-вая)</i>	2,63±1,22	2,96±1,32	2,94±1,09	p1–3= 0,044	0,1553
	1,19±0,76	1,57±0,81	1,38±0,54	p1–2= 0,02 p1–3= 0,03	0,0348

Примечание. Для уровня каждой жирной кислоты представлены величины и достоверность различий в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт)

лах от 6 до 9 баллов (среднетяжелая атака), у одного пациента (0,92%) индекс составил 11 баллов, что отражало тяжелую атаку ЯК. У пациентов с болезнью Крона в стадии обострения индекс Беста в среднем равнялся 197,8 ± 41,7 балла, что соответствовало легкой атаке.

Пациенты в стадии обострения и ремиссии различались по проводимой терапии: в стадии ремиссии большая часть больных принимала препараты 5-аминосалициловой кислоты (34 человека, 94,4%). В стадии обострения, кроме препаратов 5-АСК, проводилось лечение иммуномодуляторами (38,5%) и кортикостероидами (52,3%) у значительной доли пациентов группы, среди них оказалось больше лиц со стероидозависимостью и стероидорезистентностью (p<0,05).

Количество эритроцитов и уровень гемоглобина у пациентов с ВЗК как в стадии обострения (p<0,00001–0,0002), так и в ремиссии (p=0,003), оказался достоверно ниже, чем у здоровых лиц. При наличии активности ВЗК эти показатели также были достоверно ниже, чем в неактивной стадии (p=0,001–0,008). Следует заметить, что группы с обострением и ремиссией ВЗК были сопостави-

мы по наличию анемий различного генеза — железодефицитной, воспалительных заболеваний и смешанной этиологии.

Уровни ряда маркеров воспаления — количество лейкоцитов, СОЭ, СРБ, фибриноген, фекальный кальпротектин — в группе пациентов с ВЗК в стадии обострения оказались достоверно выше, чем в группе контроля и у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии (p=0,00001–0,008). Кроме того, и в стадии ремиссии при ВЗК уровень фибриногена оказался выше, чем у здоровых лиц (p=0,04).

Таким образом, две группы пациентов с ВЗК (в стадии ремиссии и в стадии обострения) имели сопоставимые половозрастные характеристики и особенности течения заболевания (нозологические формы, стаж, тяжесть, характер течения заболевания, протяженность процесса), но различались по степени выраженности клинической, биохимической, эндоскопической активности и по проводимой терапии. У пациентов с ВЗК в стадии обострения выявлены более высокие уровни маркеров воспаления и большая выраженность анемического синдрома, чем у здоровых лиц и у пациентов в стадии ремиссии.

Таблица 3. Индексы жирных кислот в мембранах эритроцитов (верхняя строка) и сыворотке крови (нижняя строка, наклонный шрифт) у пациентов ВЗК разной активности и лиц группы сравнения (M±SD).

Индексы жирных кислот	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа больных с ВЗК в стадии обострения n=109 (2)	Группа больных с ВЗК в стадии ремиссии, n=36 (3)	Критерий Манна-Уитни р	Критерий Краскела-Уоллеса
Насыщенные	51,84±12,18	57,37±11,63	53,55±9,40	p1-2= 0,0109	0,0335
	39,4±8,93	47,54±13,28	42,12±11,31	p1-2= 0,002	0,0108
Ненасыщенные	48,11±12,14	42,58±11,61	46,40±9,30	p1-2= 0,011	0,0338
	60,6±8,93	52,44±13,25	57,88±11,31	p1-2= 0,002	0,0106
Моно-ненасыщенные	16,21±4,21	13,47±4,22	14,19±3,40	p1-2= 0,006 p1-3= 0,036	0,0144
	20,08±5,75	17,55±6,08	18,57±5,24	p1-2= 0,07	0,1294
Поли-ненасыщенные	31,90±9,70	29,11±8,59	32,21±7,57	p > 0,1	0,1831
	40,42±8,35	34,90±9,37	39,32±7,70	p1-2= 0,0012 p2-3= 0,06	0,0036
Омега-3	4,67±2,51	5,02±2,28	5,10±1,84	p1-3= 0,042	0,1855
	2,37±1,74	2,60±1,33	2,80±1,60	p1-2= 0,04	0,1266
Омега-6	27,13±8,56	24,00±7,04	26,90±6,67	p1-2 < 0,05	0,0993
	37,95±8,29	32,25±9,11	36,40±7,53	p1-2= 0,0008 p2-3= 0,09	0,0030
Омега-3 (EPA+DHA)	3,23±1,48	3,52±1,60	3,58±1,39	p1-3= 0,033	0,1209
	1,82±1,54	2,13±1,18	2,16±1,48	p1-3= 0,06	0,1333
омега-6/омега-3	6,64±2,62	5,48±2,37	5,81±2,00	p1-2= 0,022 p1-3 < 0,05	0,0454
	22,18±15,49	15,36±8,46	16,26±7,80	p1-2= 0,02 p1-3 < 0,05	0,0499
насыщенные./ ненасыщенные	1,28±0,88	1,64±1,27	1,25±0,48	p1-2= 0,0109	0,0337
	0,70±0,36	1,06±0,62	0,81±0,45	p1-2= 0,002	0,0114
Насыщенные / полиненасыщенные	2,03±1,54	2,46±2,13	1,48±0,78	p1-2= 0,04	0,0997
	1,07±0,54	1,59±0,92	1,19±0,64	p1-2= 0,0017	0,0061
омега-3/омега-6	0,17±0,10	0,21±0,08	0,19±0,07	p1-2= 0,005 p1-3= 0,021	0,0121
	0,06±0,05	0,10±0,20	0,08±0,05	p1-2= 0,003 p1-3 = 0,012	0,0073

Примечание. Как в таблице 2

Вместе с тем, доля лиц с разным генезом анемии в группах с обострением и ремиссией ВЗК была сопоставима.

В исследуемых группах пациентов с ВЗК и лиц группы сравнения были изучены уровни жирных кислот в сыворотке крови и мембранах эритроцитов (таблица 2) и их соотношения (таблица 3).

Общим трендом при анализе суммарного содержания ЖК разных классов в мембранах эритроцитов и сыворотке крови следует считать увеличение содержания насыщенных ЖК в период обострения заболевания с последующим снижением при наступлении ремиссии. Напротив, суммарное содержание ненасыщенных ЖК, включая моно- и полиненасыщенные, преимущественно за счет оме-

га-6, снижались в образцах пациентов с активным заболеванием по сравнению со здоровыми лицами, но в случае неактивного процесса уровень их повышался по сравнению с таковым в стадии обострения (p<0,05). Суммарное содержание омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов демонстрировало ту же тенденцию, что и другие ПНЖК, однако, в сыворотке крови отмечено увеличение их процентного содержания как в период обострения, так и в стадию ремиссии. Следует заметить, что сумма уровней эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови имела тенденцию к повышению у пациентов с ВЗК в обе стадии, но достоверно более высокое содержание EPA+DHA установлено только для мембран эритроцитов пациентов в стадии ремиссии в отличии от здоровых лиц (p= 0,033).

В соответствии с обнаруженными закономерностями изменений основных классов ЖК, изменялись индексы, отражающие их соотношения: отмечено увеличение соотношения насыщенные/ненасыщенные, насыщенные/полиненасыщенные, омега-3/омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови при обострении заболевания со снижением последних при достижении ремиссии ($p=0,0017-0,05$). Соотношение омега-6/омега-3 показало инверсную динамику — снижение показателя в активной стадии ВЗК по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,022-0,02$) и увеличение его значения в стадии ремиссии.

На фоне общих закономерностей выявились особенности изменения уровней отдельных жирных кислот, относящихся к разным классам.

Уровни ряда насыщенных ЖК — лауриновой С12:0, миристиновой С14:0, пентадекановой С15:0, маргаритиновой С17:0 в мембранах эритроцитов и в сыворотке крови оказались ниже у пациентов с ВЗК (и в обострении, и в ремиссию) по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,0017-0,05$). Напротив, содержание пальмитиновой С16:0, стеариновой С18:0 и арахидиновой С20:0 было выше у пациентов с ВЗК в обеих стадиях, чем в группе сравнения. При этом для пальмитиновой кислоты достоверность различий от здоровых отмечена только для активной стадии ($p=0,0012-0,01$), для стеариновой и арахидиновой — в обе стадии. Следует заметить, что пальмитиновая кислота обнаружила тенденцию к снижению в стадии ремиссии по сравнению с обострением в сыворотке крови ($p=0,083$), тот же тренд, но в мембранах эритроцитов отмечен для арахидиновой ЖК ($p=0,073$). Поскольку процентное содержание пальмитиновой и стеариновой ЖК существенно превосходило долю остальных насыщенных ЖК, они определили общую тенденцию изменений по данному классу ЖК.

При анализе уровней отдельных жирных кислот, относящихся к мононенасыщенным, установлено, что содержание 7-пальмитоолеиновой С16:1;7, 9-пальмитоолеиновой С16:1;9, ($p<0,00001$), олеиновой С18:1; с9, элаидиновой С18:1; t9 оказалось достоверно ниже у пациентов с ВЗК в обе стадии, чем у здоровых лиц. При этом для двух первых кислот достоверное снижение выявлено только в мембранах эритроцитов при той же тенденции в сыворотке. Достоверно сниженные уровни олеиновой ЖК в мембранах эритроцитов отмечены для обеих стадий заболевания ($p=0,017$ для обострения и $p<0,05$ для ремиссии), в сыворотке достоверное снижение выявлено лишь в период обострения ($p=0,04$), в неактивной стадии находясь на уровне тенденции ($p=0,09$). Содержание элаидиновой ЖК оказалось достоверно ниже такового у здоровых только в мембранах эритроцитов пациентов с активными ВЗК ($p=0,044$).

Анализ уровней отдельных исследованных омега-3 ПНЖК выявил разнонаправленные изменения. Уровень α -линоленовой ЖК (С18:3n3) у пациентов с ВЗК в активной стадии достоверно ниже такового у здоровых лиц в мембранах эритроцитов ($p=0,023$) и сыворотке крови ($p=0,0002$). В стадию ремиссии отмечено достоверное увеличение процентного содержания этой кислоты в мембранах эритроцитов по сравнению с обострением ($p=0,014$), в сыворотке при том же тренде уровень достоверности не достигнут, тем не менее эта величина выявила тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми ($p=0,09$). Уровень эйкозапентаеновой ЖК (С20:5n3) несколько повышался по оси «здоровые-обострение ВЗК-ремиссия ВЗК» без достоверности различий. Та же тенденция отмечена в отношении уровня докозапентаеновой ЖК (С22:5n3) в мембранах эритроцитов. В сыворотке крови ее содержание в стадии ремиссии было выше, чем у здоровых лиц ($p=0,017$) и при обострении ВЗК ($p<0,05$). Для докозагексаеновой (С22:6n3) выявлено достоверно более высокое содержание в мембранах эритроцитов пациентов с неактивными ВЗК по сравнению со здоровыми ($p=0,044$), в сыворотке крови ее уровни были достоверно выше, чем в группе контроля, как в стадию обострения ($p=0,02$), так и ремиссии ($p=0,03$).

Анализ содержания отдельных омега-6 ПНЖК позволил выявить также различные тренды.

Уровень гексадекадиеновой ЖК (С16:2n-6) в мембранах эритроцитов оказался достоверно выше у пациентов с ремиссии ВЗК, чем у здоровых лиц ($p=0,016$) и при обострении ВЗК ($p=0,036$). В сыворотке же наблюдалось достоверное снижение содержания данной ЖК при заболеваниях кишечника в активной стадии по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,019$).

Содержание линолевой ЖК (С18:2n-6) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови оказалось ниже у пациентов ВЗК независимо от стадии, чем у здоровых лиц ($p=0,001-0,05$), при этом в сыворотке крови отмечена тенденция к некоторому нарастанию уровня этой ЖК у пациентов в стадии ремиссии по сравнению с обострением ($p=0,09$).

Процентное содержание докодиеновой ЖК С20:2n-6 не отличалось в обследуемых группах, следует лишь отметить тенденцию к его увеличению в сыворотке крови пациентов с ВЗК в стадии ремиссии по сравнению с обострением ($p=0,07$).

Уровни дигомо- γ -линоленовой С20:3n-6 в изучаемых группах оказались сопоставимы между собой.

Интересным оказалось изменение уровней арахидиновой ЖК (С20:4n-6) — некоторое снижение ее содержа-

Таблица 4. Корреляции уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови с маркерами воспаления у пациентов с ВЗК

Маркеры воспаления Параметры биохимии	Количество эритроцитов, x10 ¹² /л	Уровень гемоглобина, г/л	СОЭ, мм/ч	Количество лейкоцитов, x10 ⁹ /л	С-реактивный белок, мг/л	Фибриноген, г/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
C12:0 Додекановая (Лауриновая)	0,187 (0,009) 0,173 (0,017)	0,326 (0,0001) 0,274 (0,0001)	-0,226 (0,002) -0,160 (0,027)	н/з	-0,167 (0,027) н/з	-0,310 (0,0001) -0,230 (0,008)	-0,171 (0,071) н/з
C14:0 Тетрадекановая (Миристиновая)	н/з 0,169 (0,019)	0,119 (0,096) 0,246 (0,001)	н/з -0,154 (0,033)	н/з	н/з	-0,205 (0,019) н/з	н/з
C15:0 Пентадекановая	0,162 (0,024) н/з	0,234 (0,001) н/з	-0,147 (0,042) н/з	н/з	-0,192 (0,011) н/з	-0,305 (0,001) н/з	н/з
C16:0 Гексадекановая (Пальмитиновая)	-0,223 (0,002) -0,184 (0,011)	н/з -0,233 (0,001)	0,257 (0,0001) 0,339 (0,0001)	н/з 0,165 (0,021)	н/з 0,265 (0,0001)	н/з 0,281 (0,001)	н/з 0,255 (0,007)
C16:1;7 Цис-7-гексадекановая (7-Пальмитоолеиновая)	0,211 (0,003) 0,171 (0,018)	0,296 (0,0001) 0,142 (0,049)	-0,213 (0,003) н/з	н/з	-0,205 (0,007) н/з	-0,239 (0,006) н/з	-0,158 (0,096) н/з
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитоолеиновая)	0,236 (0,001) 0,138 (0,057)	0,372 (0,0001) 0,212 (0,003)	-0,229 (0,001) н/з	н/з	-0,154 (0,043) н/з	-0,34 (0,0001) н/з	н/з
C17:0 Гептадекановая (Маргариновая)	0,174 (0,016) н/з	0,217 (0,002) н/з	-0,195 (0,007) н/з	н/з	-0,179 (0,018) н/з	-0,223 (0,010) н/з	н/з
C16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая	н/з 0,151 (0,037)	н/з 0,218 (0,002)	н/з -0,137 (0,058)	н/з	н/з	н/з	0,207 (0,028) н/з
C18:0 Октадекановая (Стеариновая)	-0,214 (0,003) -0,269 (0,0001)	-0,226 (0,001) -0,3 (0,0001)	0,18 (0,012) 0,282 (0,0001)	н/з	0,143 (0,06) 0,21 (0,006)	0,252 (0,004) 0,303 (0,0001)	н/з
C18:1; c9 Цис-9-октадекановая (<i>Олеиновая</i>)	0,192 (0,007) 0,213 (0,003)	0,218 (0,002) 0,252 (0,0001)	-0,218 (0,002) -0,15 (0,038)	н/з	н/з -0,141 (0,065)	-0,219 (0,012) -0,277 (0,001)	н/з
C18:1; t9 Транс-9-октадекановая (<i>Элаидиновая</i>)	н/з	н/з 0,121 (0,093)	н/з	н/з	н/з	н/з	0,159 (0,095) н/з
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (<i>Линолевая</i>)	0,221 (0,002) 0,182 (0,012)	0,186 (0,009) 0,212 (0,003)	-0,288 (0,0001) -0,348 (0,0001)	н/з -0,143 (0,047)	-0,228 (0,002) -0,301 (0,0001)	-0,245 (0,005) -0,303 (0,0001)	-0,164 (0,084) -0,228 (0,016)

Примечания. В круглых скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции, н/з — корреляция статистически незначима.

Обычным шрифтом представлены корреляции показателей для жирных кислот мембран эритроцитов, *наклонным шрифтом* — корреляции для жирных кислот сыворотки крови.

Таблица 4 (продолжение).
Корреляции уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови с маркерами воспаления у пациентов с ВЗК

Маркеры воспаления Параметры биохимии	Количество эритроцитов, х1012/л	Уровень гемоглобина, г/л	СОЭ, мм/ч	Количество лейкоцитов, х109/л	С-реактивный белок, мг/л	Фибриноген, г/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
C20:0 (Эйкозановая, Арахидиновая)	-0,215 (0,003) -0,183 (0,011)	-0,316 (0,0001) -0,223 (0,002)	0,187 (0,009) 0,212 (0,003)	н/з	н/з	0,259 (0,003) 0,189 (0,031)	н/з
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (α-Линоленовая)	0,18 (0,012) 0,279 (0,0001)	0,235 (0,001) 0,407 (0,0001)	-0,211 (0,003) -0,279 (0,0001)	н/з	-0,172 (0,023) -0,208 (0,005)	-0,2 (0,022) -0,324 (0,0001)	-0,191 (0,044) -0,246 (0,009)
C20:2;11,14 (n-6) (Докодиеновая)	н/з	н/з	н/з -0,139 (0,056)	н/з	н/з	н/з	н/з
C20:3;8, 11,14 (n-6) (Дигомо-γ-линоленовая)	н/з 0,129 (0,075)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (Эйкозатетраеновая) арахидиновая	0,126 (0,081) 0,145 (0,045)	н/з	-0,144 (0,046) -0,12 (0,098)	н/з	н/з	н/з	н/з -0,159 (0,096)
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (Эйкозопентаеновая)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з
C22:4;7,10,13,16 (n-6) (Докозатетраеновая)	0,13 (0,071) 0,172 (0,017)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) (Докозопентаеновая)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	0,147 (0,095) н/з	н/з
C22:6;4,7,10,13,16,19 (n-3) (Докозагексаеновая)	н/з	н/з -0,144 (0,045)	н/з 0,173 (0,017)	н/з	н/з 0,145 (0,057)	н/з 0,222 (0,011)	н/з
насыщенные	-0,228 (0,001) -0,226 (0,002)	-0,179 (0,012) -0,272 (0,0001)	0,247 (0,001) 0,315 (0,0001)	н/з 0,121 (0,093)	0,137 (0,072) 0,251 (0,001)	0,191 (0,029) 0,292 (0,001)	н/з 0,19 (0,045)
ненасыщенные	0,226 (0,002) 0,225 (0,002)	0,177 (0,013) 0,272 (0,0001)	-0,248 (0,0001) -0,316 (0,0001)	н/з -0,122 (0,091)	-0,135 (0,076) -0,252 (0,001)	-0,19 (0,03) -0,292 (0,001)	н/з -0,191 (0,044)
мононенасыщенные	0,225 (0,002) 0,232 (0,001)	0,226 (0,0001) 0,266 (0,0001)	-0,232 (0,001) -0,13 (0,073)	н/з	-0,148 (0,051) н/з	-0,246 (0,005) -0,247 (0,005)	н/з
полиненасыщенные	0,194 (0,007) 0,186 (0,01)	н/з 0,211 (0,003)	-0,182 (0,011) -0,336 (0,0001)	н/з -0,144 (0,046)	н/з -0,274 (0,0001)	н/з -0,232 (0,008)	н/з -0,201 (0,035)

Примечания. В круглых скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции, н/з — корреляция статистически незначима.

Обычным шрифтом представлены корреляции показателей для жирных кислот мембран эритроцитов, *наклонным шрифтом* — корреляции для жирных кислот сыворотки крови.

Таблица 4 (продолжение).
Корреляции уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови с маркерами воспаления у пациентов с ВЗК

Маркеры воспаления	Количество эритроцитов, х1012/л	Уровень гемоглобина, г/л	СОЭ, мм/ч	Количество лейкоцитов, х109/л	С-реактивный белок, мг/л	Фибриноген, г/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
Параметры биохимии							
омега-3	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з 0,153 (0,082)	н/з
омега-6	0,203 (0,005) 0,196 (0,007)	н/з 0,212 (0,003)	-0,221 (0,002) -0,341 (0,0001)	н/з -0,141 (0,05)	-0,126 (0,097) -0,294 (0,001)	-0,16 (0,068) -0,262 (0,003)	н/з -0,216 (0,023)
омега-3(EPA+DHA)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з 0,211 (0,016)	н/з
омега-6/омега-3	н/з 0,146 (0,044)	н/з	-0,222 (0,002) -0,187 (0,01)	н/з	-0,217 (0,004) -0,217 (0,004)	-0,276 (0,001) -0,262 (0,003)	н/з -0,189 (0,047)
насыщ./ненасыщ.	-0,231 (0,001) -0,230 (0,001)	-0,179 (0,012) -0,273 (0,0001)	0,245 (0,001) 0,309 (0,0001)	н/з	0,135 (0,076) 0,243 (0,001)	0,19 (0,03) 0,29 (0,001)	н/з 0,192 (0,044)
насыщ./полиненасыщ.	-0,211 (0,003) -0,213 (0,003)	-0,133 (0,064) -0,251 (0,0001)	0,208 (0,004) 0,34 (0,0001)	н/з 0,139 (0,053)	н/з 0,272 (0,0001)	н/з 0,274 (0,002)	н/з 0,213 (0,025)
омега-3/омега-6	н/з -0,171 (0,022)	н/з -0,133 (0,073)	0,227 (0,002) 0,191 (0,01)	н/з	0,207 (0,007) 0,207 (0,007)	0,25 (0,005) 0,257 (0,003)	н/з 0,18 (0,058)

Примечания. В круглых скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции, н/з — корреляция статистически незначима.

Обычным шрифтом представлены корреляции показателей для жирных кислот мембран эритроцитов, *наклонным шрифтом* — корреляции для жирных кислот сыворотки крови.

ния в мембранах эритроцитов у пациентов с активными ВЗК по сравнению со здоровыми лицами сменилось на-
растанием ее значений в стадии ремиссии с достовер-
ным отличием от стадии обострения ($p=0,04$). В сыворот-
ке крови выявлен достоверно более высокий уровень
C20:4n-6 у лиц с ВЗК в стадии ремиссии, чем в группе
контроля ($p=0,04$) и в стадии обострения ($p=0,04$).

Такая же тенденция установлена в отношении эри-
троцитарного содержания докозатетраеновой ЖК (C22:4
n-6) при патологии кишечника в неактивной стадии ее
уровень был достоверно выше, чем у здоровых лиц
($p=0,048$) и при активном ВЗК ($p=0,022$). В сыворотке кро-
ви уровни C22:4 n-6 в группах не различались.

Исследованы корреляции уровней жирных кислот
в мембранах эритроцитов и сыворотке крови с некото-

рыми показателями красной крови и маркерами воспа-
ления (таблица 4). Суммарное содержание насыщенных
ЖК обратно коррелировало с количеством эритроци-
тов, уровнем гемоглобина ($r=-0,226$, $p=0,002$ и $r=-0,272$,
 $p<0,0001$, соответственно, для ЖК сыворотки крови).
Ассоциации же с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ, фи-
бриноген) оказались прямыми, как для мембран эритро-
цитов, так и сыворотки крови (в сыворотке крови кор-
реляции с СОЭ $r=0,315$, $p<0,0001$; с СРБ $r=0,251$, $p<0,001$;
с уровнем фибриногена $r=0,292$, $p<0,001$; с уровнем фе-
кального кальпротектина $r=0,190$, $p=0,045$). Для пальми-
тиновой, стеариновой, арахидиновой ЖК прослеживался
тот же характер связей. При этом, кроме вышеописан-
ных маркеров воспаления, уровень пальмитиновой
кислоты коррелировал с количеством лейкоцитов —
 $r=0,165$, $p=0,021$ и кальпротектином — $r=0,255$, $p=0,007$.
Сывороточный уровень стеариновой ЖК демонстриро-

Таблица 5. Характеристики полученных диагностических моделей

Параметры моделей	Диагностические модели		
	М1	М2	М3
Группа «negative»	Обострение	Ремиссия	Обострение
Группа «positive»	Ремиссия	Контроль	Контроль
Диагностическая точность	0,9626	0,9610	0,9191
Специфичность	1,0	0,9629	0,8889
Чувствительность	0,9540	0,9565	0,9390
AUC	0,9488	0,9796	0,9627

Примечание:

М1 — Модель для различения пациентов с ВЗК в стадии ремиссии от пациентов с ВЗК в стадии обострения

М2 — Модель для различения пациентов с ВЗК в стадии ремиссии от здоровых лиц

М3 — Модель для различения пациентов с ВЗК в стадии обострения от здоровых лиц

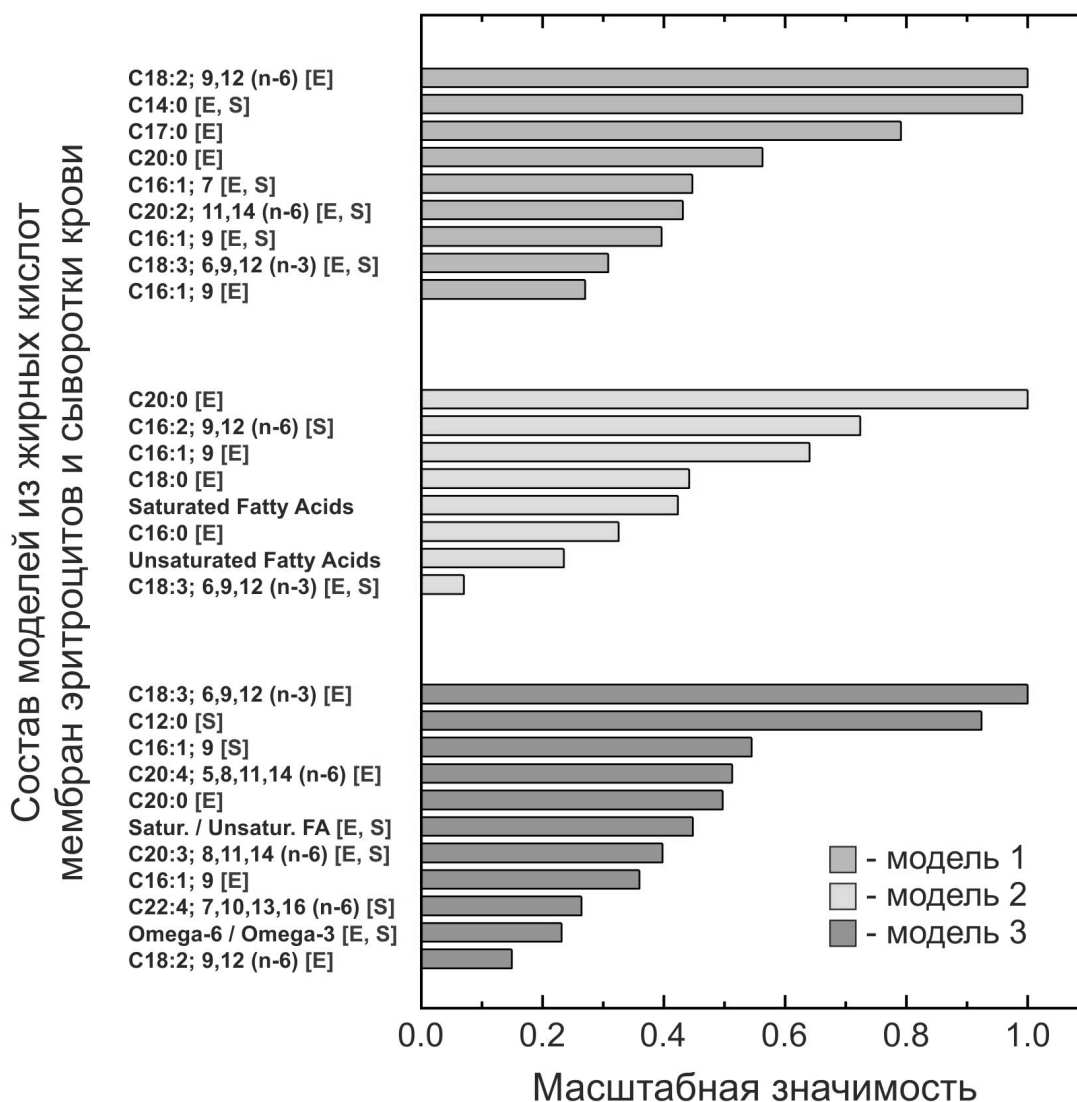


Рис. 1. Диаграммы значимости входных признаков для жирных кислот, включая мембраны эритроцитов (E) и сыворотки крови (S) для различения пациентов с ВЗК в стадии обострения и ремиссии от здоровых лиц.

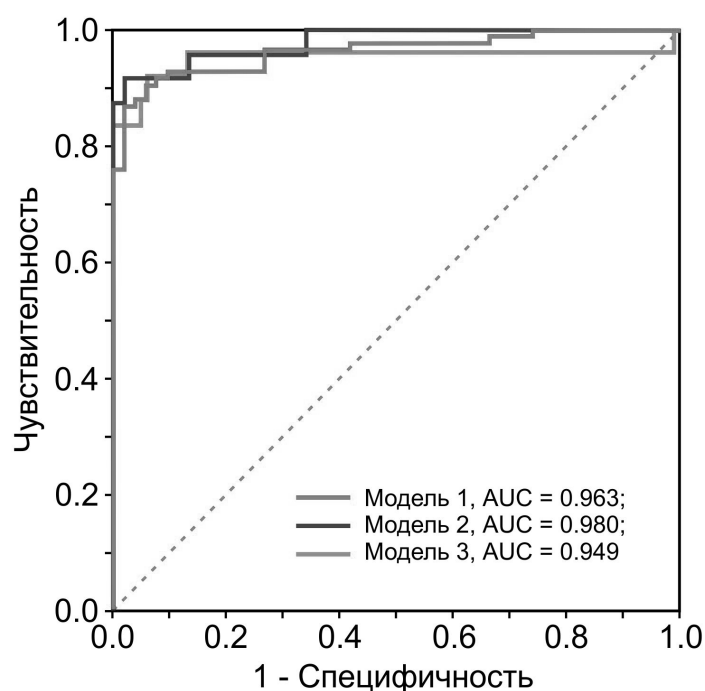


Рис. 2. ROC-кривые для моделей, состоящих из жирных кислот, для различения пациентов с ВЗК в стадии обострения и ремиссии между собой (Модель 1) и от группы сравнения (Модели 2 и 3).

вал высокодостоверные связи с СОЭ ($r=0,282$, $p<0,0001$), уровнем СРБ ($r=0,210$, $p=0,006$), фибриногена ($r=0,315$, $p<0,0001$). Для остальных исследованных ЖК — лауриновой, миристиновой, пентадекановой, маргариновой выявлены прямые корреляции с уровнем гемоглобина и количеством эритроцитов (особенно тесные для эритроцитарных и сывороточных уровней С12:0 и количества эритроцитов — $r=0,326$, $p<0,0001$ и $r=0,274$, $p<0,0001$). Следует заметить, что только эритроцитарные уровни С15:0 и С17:0 обнаружили корреляции с показателями красной крови и маркерами воспаления. Связь с последними для С12:0, С14:0, С15:0 и С17:0 оказалась обратной.

Суммарное содержание ненасыщенных ЖК (как в целом, так и отдельных классов — моно-, полиненасыщенных) прямо коррелировало с количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина и обратно — с маркерами воспаления. Суммарное содержание ПНЖК в сыворотке обнаружило обратные связи с количеством лейкоцитов ($r=-0,144$, $p<0,046$), СОЭ ($r=-0,336$, $p<0,0001$), СРБ ($r=-0,274$, $p<0,0001$), уровнем фибриногена ($r=-0,232$, $p<0,008$), фекального кальпротектина ($r=-0,201$, $p<0,035$). Интересно заметить, что суммарное содержание омега-3 ПНЖК проявило ассоциации с маркерами воспаления только в виде тенденций, а сумма сывороточных уровней С20:5n3 и С22:6n3 оказалась прямо связанной с уровнем фибриногена ($r=0,211$, $p=0,016$). Определяющей для ас-

социаций ПНЖК оказалась роль суммарного содержания омега-6 ЖК — прямые корреляции с количеством эритроцитов ($r=0,21$, $p=0,003$) и содержанием гемоглобина ($r=0,196$, $p=0,007$) и обратные — с маркерами воспаления (количества лейкоцитов — $r=-0,141$, $p<0,05$; СОЭ — $r=-0,341$, $p<0,0001$; СРБ — $r=-0,294$, $p<0,0001$; фибриногена — $r=-0,262$, $p=0,003$; фекального кальпротектина — $r=-0,216$, $p=0,023$).

Следует отметить наличие прямых корреляций между уровнями отдельных мононенасыщенных ЖК — пальмитолеиновой (С16:1;7, С16:1;9), олеиновой (С18:1;9), полиненасыщенных ЖК — линолевой С18:2n-6, а-линоленовой С18:3n-3, арахидоновой С20:4 n-6 с показателями красной крови и обратных — с маркерами воспаления. Напротив, уровень докозагексаеновой ЖК в сыворотке оказался обратно связанным с уровнем гемоглобина ($r=-0,144$, $p=0,045$) и прямо с СОЭ ($r=0,173$, $p=0,017$), СРБ ($r=0,145$, $p=0,057$), фибриногеном ($r=0,222$, $p=0,011$).

Соотношения ЖК — насыщенные/ненасыщенные, насыщенные/полиненасыщенные, омега3/омега6 оказались прямо ассоциированными с уровнями маркеров воспаления.

Проведенный анализ показал, что уровни ряда жирных кислот сыворотки и мембран эритроцитов являются значимыми для различения пациентов с ВЗК от здоро-

Таблица 6. Состав диагностических моделей и значимость входных значений для жирных кислот, включая мембраны эритроцитов (Е) и сыворотки крови (S) для различения пациентов с ВЗК в стадии обострения и ремиссии от здоровых лиц

№	Названия жирных кислот	Значимость входных значений для жирных кислот, входящих в состав моделей		
		М1	М2	М3
1	Е С20:0 (Эйкозановая, Арахидовая)		0,33	
2	Е С16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитоолеиновая)	0,36	0,64	0,27
3	Е С17:0 Гептадекановая (Маргаритовая)			0,79
4	Е С18:0 Октадекановая (Стеариновая)		0,44	
5	Е С18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая)			1,00
6	Е С20:0 (Эйкозановая, Арахидовая)	0,50	1,00	0,56
7	Е С18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (α-Линоленовая)	1,00		
8	Е С20:4;5,8,11,14 (n-6) (Эйкозатетраеновая) арахидоновая	0,51		
9	Е Суммарное содержание насыщенных ЖК		0,42	
10	S С12:0 Додекановая (Лауриновая)	0,92		
11	S С16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитоолеиновая)	0,54		
12	S С16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая		0,72	
13	S С22:4;7,10,13,16 (n-6) (Докозатетраеновая)	0,26		
14	S Суммарное содержание ненасыщенных ЖК		0,24	
15	E-S С12:0 Додекановая (Лауриновая)			0,99
16	E-S С16:1;7 Цис-7-гексадекановая (7-Пальмитоолеиновая)			0,45
17	E-S С16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитоолеиновая)			0,40
18	E-S С18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая)	0,15		
19	E-S С18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (α-Линоленовая)		0,07	0,31
20	E-S С20:2;11,14 (n-6) (Докодиеновая)			0,43
21	E-S С20:3;8, 11,14 (n-6) (Дигомо-γ-линоленовая)	0,40		
22	E-S омега 6/омега 3	0,23		
23	E-S насыщ./ненасыщ.	0,45		

Примечание: E — уровень жирных кислот мембран эритроцитов; S — уровень жирных кислот сыворотки крови.

вых лиц, другие — для дифференцирования пациентов в стадии обострения от ремиссии. Однако традиционные методы статистической обработки не позволили сформировать диагностические модели, интегрирующие все множество выявленных зависимостей. В связи с этим, для создания диагностических панелей были ис-

пользованы методы машинного обучения, основанные на деревьях решений. Среди множества методов одним из наиболее результативных оказался градиентный бустинг, применение которого позволило получить набор диагностических моделей высокой диагностической точности (от 0,91 до 0,96) (таблица 5).

Построение диагностических моделей для различения пациентов с ВЗК (обострение и ремиссия) от здоровых лиц позволило выявить перечень ЖК и их соотношений, значимых для каждой диагностической модели (таблица 6).

Важно заметить, что в разных парах групп («здоровые-обострение ВЗК», «здоровые-ремиссия ВЗК», «обострение-ремиссия ВЗК») в полученных моделях меняется состав и значимость параметров. В различении пациентов в стадии обострения от здоровых лиц на первое место по значимости выходят линолевая ЖК, отдельные насыщенные ЖК, существенно меньший вклад вносят мононенасыщенные ЖК и а-линоленовая кислота (омега 3). В модели, различающей пациентов с ремиссией ВЗК от здоровых максимальна роль насыщенных и мононенасыщенных ЖК (как отдельных, так и суммарного содержания), вклад ненасыщенных незначителен. Наконец, в дифференцировании пациентов в стадии обострения от ремиссии ВЗК велико значение а-линоленовой кислоты (омега3 ПНЖК), насыщенной ЖК — лауриновой, мононенасыщенной — пальмитолеиновой и арахидоновой (ПНЖК омега 6).

Первая диагностическая модель М1 позволила дифференцировать пациентов с ВЗК в стадии обострения от больных с ВЗК в стадии ремиссии. В ее состав вошли уровни а-линоленовой кислоты в мембранах эритроцитов, сывороточное содержание лауриновой, пальмитолеиновой ЖК, уровни арахидоновой и арахидиновой ЖК в мембранах эритроцитов, отношение эритроцитарных и сывороточных уровней насыщенных/ненасыщенных ЖК, дигомо-г-линоленовой ЖК, эритроцитарный уровень пальмитолеиновой, содержание докозатетраеновой ЖК в сыворотке крови, отношение эритроцитарных и сывороточных уровней омега 6/омега 3, содержание линолевой ЖК в мембранах эритроцитов (рисунок 1). При проведении ROC-анализа (рисунок 2) с использованием данной модели AUC составила 0,9488, чувствительность 0,9540, специфичность 1, диагностическая точность — 0,9626 (таблица 5).

Вторая диагностическая модель М2 продемонстрировала возможности различения пациентов с ВЗК в стадии ремиссии от здоровых лиц. При этом наиболее значимыми оказались уровни арахидиновой кислоты в мембранах эритроцитов, гексадекадиеновой ЖК в сыворотке крови, эритроцитарное содержание стеариновой ЖК, суммарное содержание насыщенных ЖК в мембранах эритроцитов, уровень пальмитиновой ЖК в эритроцитах, суммарное содержание сывороточных ненасыщенных ЖК, отношение эритроцитарных и сывороточных уровней а-линоленовой кислоты. При проведении ROC-анализа с использованием данной модели при дифференцировании пациентов с обострением ВЗК от здоровых лиц AUC составила 0,9796, чувствитель-

ность 0,9565, специфичность 0,9629, диагностическая точность — 0,9610 (таблица 5).

В третьей диагностической модели М3, различающей пациентов в стадии обострения ВЗК от здоровых лиц, наиболее значимыми оказались уровни линолевой кислоты в мембранах эритроцитов, отношение эритроцитарных и сывороточных уровней миристиновой кислоты, содержание маргариновой, арахидиновой ЖК в эритроцитах, отношения эритроцитарных и сывороточных уровней 7-пальмитолеиновой, докодиеновой, пальмитолеиновой, а-линоленовой и содержание пальмитолеиновой ЖК в эритроцитах. При проведении ROC-анализа с использованием данной модели при дифференцировании пациентов с обострением ВЗК от здоровых лиц AUC составила 0,9627, чувствительность 0,9390, специфичность 0,8889, диагностическая точность — 0,9191.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучено процентное содержание каждой из жирных кислот по отношению к сумме всех ЖК, поскольку абсолютные уровни ЖК имеют значительный разброс значений.

В данной работе выявлено повышение суммарного содержания насыщенных ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови у пациентов с ВЗК наиболее выраженное в стадии обострения, но для ряда ЖК сохраняющееся и в стадии ремиссии по сравнению со здоровыми лицами. Наибольший вклад в это суммарное содержание внесли пальмитиновая, стеариновая и арахидиновая ЖК, которые прямо коррелировали с уровнем воспалительных маркеров. Эти находки согласуются с результатами Seimon et al. [26], которые сообщили, что насыщенные жирные кислоты могут способствовать макрофагальному воспалению и липотоксичности. Повышенная токсичность насыщенных ЖК может быть в определенной степени обусловлена тем фактом, что они менее эффективно этерифицируются в триглицериды. Хотя механизмы, лежащие в основе липотоксичности, в настоящее время неизвестны, показано, что накопление пальмитиновой кислоты в макрофагах может быть связано с воспалением в стенке кишки [27]. Высокое процентное содержание пальмитиновой ЖК может индуцировать макрофаги к повышенному выделению воспалительных цитокинов в слизистой оболочке кишечника [27].

Данные Wiese DM. и соавт. [28] о прямых корреляциях сывороточных насыщенных ЖК с уровнем тканевых цитокинов косвенно свидетельствуют о провоспалительном потенциале этого класса ЖК.

Одномоментное повышение уровней С16:0, С18:0, С20:0 косвенно свидетельствует о высокой активно-

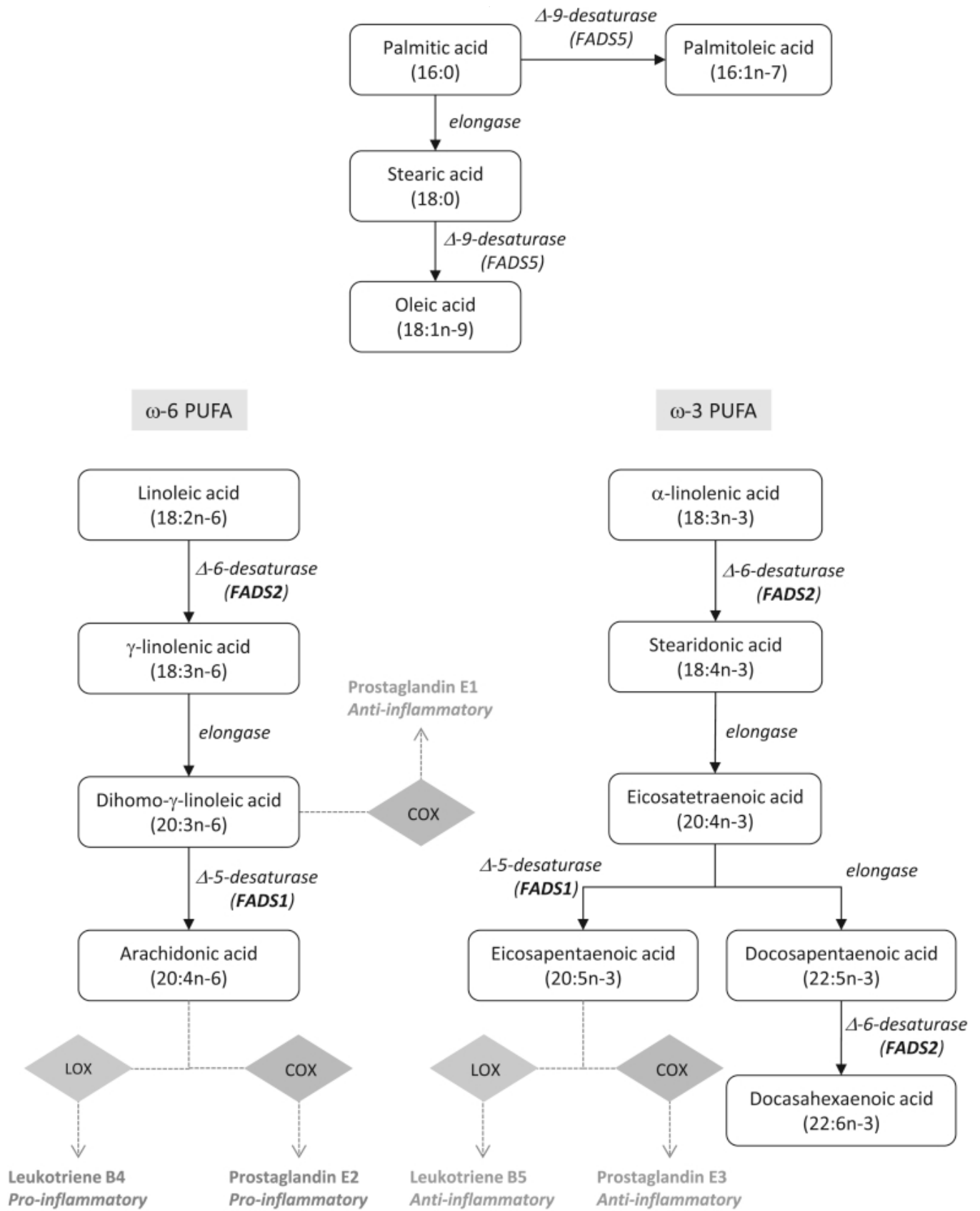


Рис. 3. Схема метаболизма жирных кислот [34]

сти ферментов элонгаз, удлиняющих углеродную цепь в ходе метаболизма насыщенных ЖК. Вместе с тем, вероятно, активность дельта-9-десатураз (FADSS), метаболизирующих насыщенные ЖК в мононенасыщенные снижена, поскольку уровень последних (олеиновой, пальмитолеиновой, элаидиновой) оказался достоверно ниже при ВЗК, чем у здоровых лиц, особенно в стадии обострения. Показано, что метаболизм насыщенных ЖК с нечетным числом атомов углерода может происходить путем бета-окисления в митохондриях, что обеспечивает быстрое обеспечение энергетических потребностей клетки из-за отсутствия двойных связей [29]. Поэтому одной из возможных причин сниженных уровней С15:0, С17:0 у пациентов с ВЗК может быть их повышенный расход.

Известно, что мононенасыщенные ЖК могут оказывать эпигенетические воздействия. Так, показано, МНЖК (в том числе, наиболее распространенная олеиновая ЖК — С18:1 n-9), подавляют передачу сигналов РТЕН / Akt и регулируют эпителиально-мезенхимальный переход [30].

Сниженные уровни ряда насыщенных ЖК, в частности, миристиновой, у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми, очевидно, не случайны. Они могут быть связаны с избыточным расходом кислоты в процессе миристилоирования, при котором ЖК ковалентно прикрепляется к N-концевому остатку белка через амидную связь, что, как правило, является необратимой модификацией последнего [31]. N-миристилоированные белки обладают множеством важных функций и играют заметную роль в нескольких сигнальных каскадах, включая Src-семейство тирозинкиназ, значимых для прогрессирования ВЗК.

Наиболее интересным оказалось изменение уровней и соотношений ненасыщенных ЖК — обнаружено снижение общего содержания ненасыщенных ЖК преимущественно за счет мононенасыщенных и омега-6, особенно в стадию обострения. Однако, суммарное содержание омега-3 продемонстрировало тенденцию к повышению у пациентов с ВЗК в обе стадии.

Известно, что на состав ПНЖК в плазме или жизненно важных клеточных мембранах может влиять ряд факторов, включая потребление пищи, образ жизни и демографические характеристики [32, 33]. Показано также, что гендерные и присущие поколению различия влияют на предпочтения и привычки в еде [34]. В настоящей работе изучаемые группы были сопоставимы по возрасту и полу для минимизации влияния данных факторов.

Эпидемиологические исследования показали корреляцию распространенности воспалительных за-

болеваний кишечника с повышенным потреблением животных жиров и n-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [35]. Жирные кислоты, в частности, n-3 и n-6 ПНЖК, опосредуют ряд ключевых биологических процессов, включая эйкозаноидное продуцирование, воспаление, физиологические процессы в клеточной мембране, регуляцию и экспрессию генов [36]. Показано, что длинноцепочечные диетические n-3 ПНЖК ингибируют экспрессию генов, активирующих воспалительные процессы [37]. Механизм, с помощью которого жирные кислоты влияют на течение ВЗК, до конца не понят, но было высказано предположение, что n-6 ПНЖК способствуют синтезу провоспалительных цитокинов через метаболизм арахидоновой кислоты [38, 39]. Кроме того, n-3 ПНЖК обладают противовоспалительными свойствами: способствуют смещению арахидоновой кислоты из клеточной мембраны с последующим снижением уровня ее производных, влияют на изменчивость клеточной мембраны и способность к связыванию белка, ингибируют NF-κB и снижают активность его ядерных мишеней [40]. В экспериментах *in vitro* Li Q. и соавт. [41] показали, что n-3 ПНЖК играют важную роль в индуцированных провоспалительными цитокинами дефектах проницаемости и дисфункции эпителиального барьера при болезни Крона, модифицируя липидную среду в мембранных микродоменах плотного соединения.

Недавнее исследование выявило специфические метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины E2 и D2, тромбоксан B2 и гидропероксизекосатетраеновые кислоты (HETE) — повышенными в ткани толстой кишки при язвенном колите и прогнозирующими воспаление толстой кишки [42].

Снижение уровней таких омега-6 ПНЖК, как линолевая, арахидоновая более выраженное в стадию обострения ВЗК по сравнению со здоровыми лицами может быть связано с высокой активностью дельта-6-, дельта-5 десатураз (FADS2, FADS1), элонгаз арахидонового каскада, метаболизирующих линолеовую ЖК до арахидоновой. Последняя превращается в провоспалительные лейкотриен B4 (LTB₄), простагландин E2 (PGE₂), тромбоксан A₂ (TXA₂) с участием липо- и циклооксигеназ, которые являются общими для омега-6 и омега-3 ПНЖК. «Загруженность» этих ферментных систем метаболизмом омега-6 ПНЖК, вероятно, может объяснить тенденцию к повышению омега-3 ПНЖК у пациентов с ВЗК как в период обострения, так и в ремиссию. Конкурентное отношение между омега-6 и омега-3 в отношении общих ферментных систем, вероятно, может объяснить недостаточное образование противовоспалительных простагландинов из омега-3 эйкозопентаеновой ЖК (лейкотриена B5 (LTB₅), простагландина E3 (PGE₃) [29, 40]. (рисунок 3)

Очевидно, что для реализации разных эффектов ПНЖК значимы их уровни. Вероятно, значительное повышение омега-3 ПНЖК при ВЗК как в стадии обострения, так и в ремиссии, не случайно и связано с патогенезом. При высокой концентрации омега-3 ПНЖК могут встраиваться в мембранные фосфолипиды, изменяя их текучесть, в результате чего происходит ингибирование пролиферации Т-клеток. Высокие уровни n-3 PUFA могут подавлять иммунную среду посредством изменений в производстве цитокинов, пролиферации Т-клеток и опосредуемой Т-клеточной цитотоксичности. Кроме того показано, что С22: 6 n-3 также может исключительно подавлять регуляторную функцию Т-лимфоцитов [43].

Другие авторы обнаружили, что чрезмерное воспаление, вызванное диетическим С22: 6 n-3, было связано с измененными популяциями Т-клеток CD8 +, активацией CD69 +, экспрессией FoxP3 и активностью клеток FoxP3 + CD25 + CD4 + Treg, экспрессирующих L-селектин. Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни докозагексаеновой ЖК могут способствовать ослаблению иммунной функции [44].

Результаты настоящей работы согласуются с данными, которые выявили измененные липидные сигнальные каскады у пациентов с ВЗК [45]. В ряде исследований затрагивался вопрос о том, играет ли докозагексаеновая, длинноцепочечная омега-3 полиненасыщенная жирная кислота, определенную роль в ослаблении воспалительных реакций при ВЗК [46,47]. При использовании нокаут-мышей с интерлейкином (IL)-10 в качестве модели ВЗК, в недавнем исследовании были отмечены высокие уровни С22:6n3 в плазме и толстой кишке и сделан вывод о том, что липидные медиаторы, такие как С22:6n3 и арахидоновая кислота, могут способствовать развитию ВЗК [45].

Кроме самих уровней омега-6 и омега-3 ПНЖК, вероятно, велика роль их соотношения в патогенезе ВЗК, что подтверждено в ряде исследований Окуяата Н. И и соавт. [48], Ascitti-Moura L. S и соавт. [49]. Обнаруженные в настоящем исследовании прямые ассоциации индекса омега3/омега 6 с маркерами воспаления косвенно свидетельствуют о значимости этого отношения для развития ВЗК

В ряде работ показано значительное снижение ряда ЖК — пеларгоновой, линолевой, арахидоновой, докозагексаеновой на фоне повышенного уровня ацилкарнитинов в сыворотке крови пациентов с активной БК по сравнению со здоровыми и пациентами в стадии ремиссии [50]. Наблюдаемые изменения авторы связывают с усиленным митохондриальным бета-окислением, что предполагает высокую энергетическую потребность организма с болезнью Крона в привлечении иммунных

клеток. У пациентов с активной стадией БК выявлены более значительные энергетические сдвиги, чем у лиц с БК в стадии ремиссии. При таком резком возрастании потребляемой энергии, вероятно, возникает воспалительная гипоксия, которая еще больше усиливает иммунную реакцию [51]. Интересно, что недавнее исследование метаболизма при ВЗК показало снижение окисления жирных кислот у пациентов с БК на фоне уменьшения как жирных кислот, так и ацилкарнитинов в крови, объяснение данного факта предполагает дальнейшие исследования [52].

Wiese DM и соавт. [28] показали меньшее содержание насыщенных жирных кислот и арахидоновой кислоты в сыворотке крови пациентов с ЯК, с более высокими уровнями мононенасыщенных, линолевой кислотой, олеиновой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот. Авторы выявили прямые корреляции уровней ряда тканевых цитокинов (IL6, IL8, IL17, TNF- α , G-CSF) с насыщенными и обратные — с ненасыщенными, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой ЖК у пациентов с ЯК, которые отсутствовали у здоровых лиц. Препараты 5-аминосалициловой кислоты снижали силу этих ассоциаций.

Одним из аспектов, который следует иметь в виду при анализе полученных результатов, является влияние проводимой терапии. Кроме препаратов 5-аминосалициловой кислоты, которые использовались в обеих группах пациентов с ВЗК, при обострении у ряда пациентов применялись кортикостероиды и иммуномодуляторы. Рассмотреть отдельно подгруппы с использованием разных методов терапии в данной работе не представлялось возможным в связи с малочисленностью групп и небольшим количеством «наивных» пациентов. Тем не менее, информация из ряда публикаций дает возможность сделать ряд предположений о возможном влиянии терапии. Данные Wiese DM и соавт. показали, что при использовании биологических препаратов, иммуномодуляторов или препаратов 5-АСК композиции жирных кислот сыворотки у пациентов с ЯК не различались [28]. Содержание ПНЖК оказалось выше у пациентов без терапии кортикостероидами, чем без них. В группах пациентов, находящихся на лечении стероидами или биологическими препаратами, не обнаруживалась связь между уровнями ЖК и провоспалительными цитокинами, что вероятно, связано с тем, что данные методы снижают влияние жирных кислот на воспалительный процесс. При использовании препаратов 5-АСК эти ассоциации ослабевали, но не исчезали, по сравнению с пациентами без терапии салицилатами. Это подтверждает взаимосвязь между метаболизмом жирных кислот до эйкозаноидов и воспалительным эффектом на ткани толстой кишки, что уже не проявляется при использовании ингибиторов синтеза эйкозаноидов (т.е., препаратов 5-АСК). Вероятно, у пациентов с более провоспалитель-

ным профилем ЖК при ЯК следует использовать большие дозы препаратов 5-АСК.

Предыдущие исследования выявили более высокие уровни насыщенных и полиненасыщенных ЖК, а также арахидоновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой в ткани толстой кишки пациентов с ЯК в стадии обострения по сравнению с ЯК в стадии ремиссии и у здоровых лиц [53, 54].

Следует заметить, что настоящее исследование имеет ряд ограничений. К ним стоит отнести небольшие группы пациентов с учетом вариабельности уровней жирных кислот в биологических образцах. Для более точной оценки состава и соотношения ЖК необходимо анализировать диетические жирнокислотные профили у пациентов.

С другой стороны, в настоящей работе были объединены пациенты с различными нозологическими формами заболевания — ЯК, БК и НКК. Вместе с тем, в предшествующем пилотном исследовании на небольших группах пациентов с ВЗК было нами показано наличие различий в уровнях ЖК в зависимости от варианта ВЗК [55], что подтверждается и другими авторами [56].

Наличие в настоящем исследовании данных, не согласующихся с результатами других работ, может быть обусловлено разным этническим, половозрастным составом групп пациентов, различиями по нозологическим формам ВЗК, проводимой терапии, использованием разных биологических образцов для анализа, особенностями пробоподготовки.

В настоящем исследовании мы попытались выявить общие черты «метаболического профиля» для обострения ВЗК и ремиссии, вне зависимости от нозологической формы. Можно предположить, что в дальнейшем при рассмотрении БК, ЯК, НКК отдельно с учетом стадии заболевания на больших когортах пациентов будут выявлены маркеры, ассоциированные с отдельными патологиями. Особенно перспективно направление, когда данные ЖК профилей сыворотки и мембран эритроцитов будут сопоставлены с «паттерном» ЖК тканей кишки пациентов с ВЗК.

Заключение

Таким образом, исследование состава и соотношения жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови у пациентов с ВЗК в стадии обострения и ремиссии позволило сделать следующие выводы:

- ♦ у пациентов с ВЗК выявлено увеличение содержания насыщенных ЖК (преимущественно за счет пальмитиновой, стеариновой ЖК) в период обострения заболевания по сравнению со здоровы-

ми лицами с последующим снижением при наступлении ремиссии;

- ♦ суммарное содержание ненасыщенных ЖК достоверно ниже у пациентов с ВЗК в стадии обострения по сравнению с группой контроля (в большей степени за счет мононенасыщенных, омега-6 полиненасыщенных жирных кислот) с увеличением процентного содержания у пациентов в неактивном статусе заболевания;
- ♦ соотношения насыщенные/ненасыщенные, насыщенные/полиненасыщенные, омега3/омега6 ПНЖК выше у пациентов с ВЗК в стадии обострения; отмечено снижение уровней соотношений у больных в стадии ремиссии;
- ♦ выявлены обратные корреляции суммарного содержания ненасыщенных, моно-, полиненасыщенных, омега-6 ПНЖК с маркерами воспаления; ассоциации суммарного содержания насыщенных ЖК и отдельных ЖК данного класса (пальмитиновой, стеариновой, арахидоновой) оказались прямыми;
- ♦ при проведении анализа методами машинного обучения и ROC-анализа ключевыми биомаркерами для различения пациентов в стадии обострения от здоровых лиц оказались уровни следующих ЖК и их соотношения: E C18:2n-6, E C14:0 / S C14:0, E C17:0, E C20:0, E C16:1;7 / S C16:1;7, E C20:2n-6 / S C20:2n-6, E C16:1;9 / S C16:1;9, E C18:3n-3 / S C18:3n-3, E C16:1;9 (AUC0,962, чувствительность 0,939, специфичность 0,888, диагностическая точность — 0,919);
- ♦ для дифференцирования пациентов в стадии ремиссии от здоровых лиц — E C20:0, S C16:2n-6, E C16:1;9, E C18:0, E суммарное содержание насыщенных ЖК, E C16:0,
- ♦ S суммарное содержание ненасыщенных ЖК, E C18:3n-3 / S C18:3n-3 (AUC0,979, чувствительность 0,956, специфичность 0,962, диагностическая точность — 0,961);
- ♦ в различении стадий между собой — E C18:3n-3, S C12:0, S C16:1;9, E C20:4n-6, E C20:0, E насыщ./ненасыщ./ S насыщ./ненасыщ., E C20:3n-6 / S C20:3n-6, E C16:1;9, S C22:4n-6, E омега 6/омега3 / S омега6/омега3, E C18:2n-6 (AUC0,948, чувствительность 0,954, специфичность 1,0, диагностическая точность — 0,962).

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактики и лечению» ГЗ № 0324–2018–0001, Рег. № ААА-А-А17–117112850280–2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. / Головенко О.В. [и др.]. — М.: Прима Принт, 2017. — 180 с.: ил. — ISBN978–5–9907557–3–4.
2. Soubieres A.A., Poullis A. Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016, 22, 2016–2022.
3. «Клинические рекомендации «Язвенный колит» (утв. Минздравом России)// Российская гастроэнтерологическая ассоциация — Ассоциация колопроктологов России (год утверждения 2020) <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
4. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., Lochs H., et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512–30.
5. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol.* 2010; 30: 17–20.
6. D'Haens G., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007; 132: 763–86.
7. Reinisch W., Rutgeerts P., Panaccione R., D'Haens G., et al. Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab-treated patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4: P045.
8. Truelove S.C. et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955; 2: 1041–8.
9. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1625–9.
10. Geboes K., Riddel R., Jensfelt B., et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 404409
11. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека.* 2009; № 13, с. 38–44.
12. Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020; 4(1): 4–22.
13. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976 Mar;70(3):439–44.
14. Mary J.Y., Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn, s disease: a prospective multicentre study. Groupe d, Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30(7): 983–9.
15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). *Колопроктология*, том 19, № 2, 2020, с. 8–38 <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
16. Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(2):362–373.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.005. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27751880.
17. Madsen R.; Lundstedt T.; Trygg J. Chemometrics in metabolomic — A review in human disease diagnosis. *Anal. Chim. Acta* 2010, 659, 23–33.
18. Williams H.R.; Willmore J.D.; Cox I.J.; Walker D.G.; Cobbold J.F.; Taylor-Robinson S.D.; Orchard T.R. Serum metabolic profiling in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2012, 57, 2157–2165.
19. Murdoch T.B.; Fu H.; MacFariane S.; Sydora B.C.; Fedorak R.N.; Slupsky C.M. Urinary metabolic profiles of inflammatory bowel disease in interleukin-10 gene-deficient mice. *Anal. Chem.* 2008, 80, 5524–5531.
20. Bezabeh T.; Somorjai R.L.; Smith I.C. MR metabolomics of fecal extracts: Applications in the study of bowel diseases. *Magn. Reson. Chem.* 2009, 47 (Suppl. 1), S54–S61.
21. Pan Z.; Raftery D. Comparing and combining NMR spectroscopy and mass spectrometry in metabolomics. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007, 387, 525–527.
22. Kolho K.L.; Pessia A.; Jaakkola T.; de Vos W.M.; Velagapudi V. Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis* 2017, 11, 321–334.
23. Scoville E.A.; Allaman M.M.; Brown C.T.; Motley A.K.; Horst S.N.; Williams C.S.; Koyama T.; Zhao Z.; Adams D.W.; Beaulieu D.B.; et al. Alterations in Lipid, Amino Acid, and Energy Metabolism Distinguish Crohn's Disease from Ulcerative Colitis and Control Subjects by Serum Metabolomic Profiling. *Metabolomics* 2018, 14, 17.
24. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска // *Успехи молекулярной онкологии.* — 2018. — Т. 5. — № 2. — С. 50–61.
25. <https://h2o-release.s3.amazonaws.com/h2o/rel-zermelo/4/docs-website/h2o-docs/variable-importance.html#variable-importance-calculation-gbm-dr>
26. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallon J., et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress // *Cell Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 467–482.
27. Saraswathi V., Hasty A.H. Inhibition of long-chain acyl coenzyme A synthetases during fatty acid loading induces lipotoxicity in macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 1937–1943.
28. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T., Allaman M.M., Hodges M.E., Slaughter J.C., Druce J.P., Beaulieu D.B., Schwartz D.A., Wilson K.T., Coburn L.A. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PLoS One.* 2016 May 26;11(5): e0156387. doi: 10.1371/journal.pone.0156387. PMID: 27227540. PMCID: PMC4882051.
29. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия / Под общ. ред. А.Д. Тагановича — М.: Изд-во БИНОМ, 2013, 448 с.
30. Fritz V., Benfodda Z., Rodier G., Henriquet C., et al. Abrogation of de novo lipogenesis by stearoyl-CoA desaturase 1 inhibition interferes with oncogenic signaling and blocks prostate cancer progression in mice // *Mol. Cancer Ther.* — 2010. — Vol. 9. — P. 1740–54.
31. Stillwell W. An introduction to biological membranes. Composition, structure and function. Second edition. UK London: Elsevier, 2016, 432 p.

32. Hodson L., Skeaff C.M., Fielding B.A. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake // *Prog. Lipid. Res.* — 2008. — Vol. 47. — P. 348–380.
33. Asciutti-Moura L.S., Guillard J.C., Fuchs F., Richard D., Klepping J. Fatty acid composition of serum lipids and its relation to diet in an elderly institutionalized population // *Am.J. Clin. Nutr.* — 1988. Vol. 48. — P. 980–987.
34. Uchiyama K., Odahara S., Nakamura M., Koido S., Katahira K., Shiraishi H., Ohkusa T., Fujise K., Tajiri H. The fatty acid profile of the erythrocyte membrane in initial-onset inflammatory bowel disease patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. -P. 1235–1243.
35. Shoda R., Matsueda K., Yamato S., Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. // *Am.J. Clin. Nutr.* 1996. Vol. 63. No. 5. P. 741–5.
36. Friedman A.N., Yu Z., Tabbey R., Denski C., Tamez H., Wenger J., Thadhani R.Y., Watkins B.A. Low blood levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications // *Am.J. Nephrol.* 2012. Vol. 36. P. 451–458.
37. Novak T.E., Babcock T.A., Jho D.H., Helton W.S., Espat N.J. NF-kappa B inhibition by Omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription // *Am.J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003. Vol. 284. P. L84–L89.
38. Belluzzi A., Boschi S., Brignola C., Munarini A., Cariani G., Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease // *Am.J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. No. 1. P. 339S-342S.
39. Sharon P., Stenson W.F. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* 1984. Vol. 86. No. 3. P. 453–60.
40. Marion-Letellier R., Savoye G., Beck P.L., Panaccione R., Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. No. 3. P. 650–61.
41. Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Xu G, Li J. n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Mol Immunol.* 2008 Mar;45(5):1356–65. doi: 10.1016/j.molimm.2007.09.003.
42. Masoodi M., Pearl D.S., Eiden M., Shute J.K., Brown J.F., Calder P.C., Trebble T.M. Altered colonic mucosal Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) derived lipid mediators in ulcerative colitis: new insight into relationship with disease activity and pathophysiology // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. No. 10. P. e76532–7.
43. Yessoufou A., Ple A., Moutairou K., Hichami A. and Khan N.A. Docosahexaenoic acid reduces suppressive and migratory functions of CD4+CD25+ regulatory T-cells. *J Lipid Res* 2009; 50: 2377–2388
44. Woodworth H.L., McCaskey S.J., Duriancik D.M., Clinthorne J.F., Langohr I.M., Gardner E.M. and Fenton J.I. Dietary fish oil alters T lymphocyte cell populations and exacerbates disease in a mouse model of inflammatory colitis. *Cancer Res* 2010; 70: 7960–796.
45. Nishiumi S.; Izumi Y.; Yoshida M. Alterations in Docosahexaenoic Acid-Related Lipid Cascades in Inflammatory Bowel Disease Model Mice. *Digestive Dis. Sci.* 2018, 63, 1485–1496.
46. Cabre E.; Manosa M.; Gassull M.A. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases — A systematic review. *Br.J. Nutr.* 2012, 107 (Suppl. 2), S240–S252.
47. Tabbaa M.; Golubic M.; Roizen M.; Bernstein A. Docosahexaenoic Acid, Inflammation, and Bacterial Dysbiosis in Relation to Periodontal Disease, Inflammatory Bowel Disease, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2013, 5, 3299–3310.
48. Okuyama H., Kobayashi T., Watanabe S. Dietary fatty acids — The n-6/n-3 balance and chronic elderly disease // *Prog. Lipid Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 409–457.
49. Asciutti-Moura L.S., Guillard J.C., Fuchs F., Richard D., Klepping J. Fatty acid composition of serum lipids and its relation to diet in an elderly institutionalized population // *Am.J. Clin. Nutr.* — 1988. Vol. 48. — P. 980–987.
50. Lai Y, Xue J, Liu CW, Gao B, Chi L, Tu P, Lu K, Ru H. Serum Metabolomics Identifies Altered Bioenergetics, Signaling Cascades in Parallel with Exosome Markers in Crohn's Disease. *Molecules.* 2019 Jan 27;24(3):449. doi: 10.3390/molecules24030449. PMID: 30691236; PMCID: PMC6385106.
51. Lu K.; Knutson C.G.; Wishnok J.S.; Fox J.G.; Tannenbaum S.R. Serum metabolomics in a Helicobacter hepaticus mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism. *J. Proteome Res.* 2012, 11, 4916–4926.
52. Scoville E.A.; Allaman M.M.; Brown C.T.; Motley A.K.; Horst S.N.; Williams C.S.; Koyama T.; Zhao Z.; Adams D.W.; Beaulieu D.B.; et al. Alterations in Lipid, Amino Acid, and Energy Metabolism Distinguish Crohn's Disease from Ulcerative Colitis and Control Subjects by Serum Metabolomic Profiling. *Metabolomics* 2018, 14, 17.
53. Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M., Mane J., Navarro E., Bertran X., Cabre E., et al. Changes in mucosal fatty acid profile in inflammatory bowel disease and in experimental colitis: a common response to bowel inflammation. *Clin Nutr.* 1997;16(4):177–83. Epub 1997/08/01. S0261–5614(97)80003–9
54. Pearl D.S., Masoodi M., Eiden M., Brümmer J., Gullick D., McKeever T.M., et al. Altered colonic mucosal availability of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in ulcerative colitis and the relationship to disease activity. *J Crohns Colitis.* 2014;8(1):70–9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.03.013
55. Кручинина М.В., Азгалдян А.В., Светлова И.О., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н. Особенности состава жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (пилотное исследование) // *Современные проблемы науки и образования.* — 2019. — № 3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (дата обращения: 10.06.2019). DOI: 10.17513/spno.28868.
56. Uchiyama K., Odahara S., Nakamura M., Koido S., Katahira K., Shiraishi H., Ohkusa T., Fujise K., Tajiri H. The fatty acid profile of the erythrocyte membrane in initial-onset inflammatory bowel disease patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. -P. 1235–1243.

© Кручинина Маргарита Витальевна (kruchmargo@yandex.ru), Светлова Ирина Олеговна, Азгалдян Александра Викторовна (communis2016@gmail.com), Осипенко Марина Федоровна (ngma@bk.ru), Валуйских Екатерина Юрьевна (valuyskich@mail.ru), Шашков Михаил Вадимович (misha_chem@ngs.ru), Соколова Анастасия Сергеевна (a.s._sokolova@mail.ru), Кручинин Владимир Николаевич (vladd.kruch@yandex.ru), Яковина Ирина Николаевна (irina.nir@gmail.com), Осипенко Иван Викторович (taur.os.iv@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

РАСПРОСТРАНЕННАЯ ОДОНТОГЕННАЯ ГНИЛОСТНО-НЕКРОТИЧЕСКАЯ ФЛЕГМОНА ДНА ПОЛОСТИ РТА, ОСЛОЖНЕННАЯ ДВУСТОРОННИМ МАСТИТОМ И СЕПСИСОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

EXTENDED NECROTIC ODONTOGENIC INFECTION OF THE MOUTH FLOOR COMPLICATED BY BILATERAL MASTITIS AND SEPSIS. CASE REPORT

**A. Lepilin
A. Oganessian
D. Petrash
D. Tischkov**

Summary. Problem of the odontogenic infection life-threatening complications treatment is still actual. Mortality in cases of the maxillofacial area phlegmons complications reaches up to 40%. The aim of the study was to show a possible course of the maxillofacial region, deep cellular spaces of the neck and chest anterior surface widespread putrefactive-necrotic odontogenic phlegmon spread in a patient without concomitant systemic pathology. We analyzed the medical history No. 119023044 of patient G., 46 years old, who was hospitalized in the Maxillofacial Surgery department of the Budget Medical Institution "Kursk Regional Clinical Hospital" for 28 days with the diagnosis: Widespread putrefactive-necrotic odontogenic phlegmon of the mouth floor, deep cellular spaces of the neck and anterior surface of the chest, complicated by bilateral mastitis. Sepsis. The spread of phlegmon to the mammary glands led to the development of bilateral mastitis and sepsis. The patient received conservative treatment in the intensive care unit until the general condition was stabilized and debridement. After cleaning the postoperative wounds, plastic surgery was performed on the skin defect of the chest anterior surface. The patient was discharged with improvement for outpatient treatment and further rehabilitation. The clinical case described by us demonstrates a variant of the progression of odontogenic infection of the maxillofacial region soft tissues.

Keywords: putrefactive-necrotic phlegmon, maxillofacial area, mastitis, sepsis.

Лепилин Александр Викторович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
meduniv@sgmu.ru*

Оганесян Арман Аршакович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
oganesyan@bsu.edu.ru*

Петраш Денис Александрович

*Доцент, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
gromov.alexandr2011@yandex.ru*

Тишков Денис Сергеевич

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
den-tishkov@yandex.ru*

Аннотация. Проблема лечения жизнеугрожающих осложнений одонтогенной инфекции остается актуальной. Смертность при осложнениях флегмон челюстно-лицевой области достигает 40%. Целью исследования было показать возможный вариант тяжелого течения распространенной гнило-но-некротической одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области, глубоких клетчаточных пространств шеи и передней поверхности грудной клетки у больной без сопутствующей системной патологии. Была проанализирована история болезни № 119023044 пациентки Г., 46 лет, находившейся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» в течение 28 койко-дней с диагнозом: Распространенная гнило-но-некротическая одонтогенная флегмона дна полости рта, глубоких клетчаточных пространств шеи и передней поверхности грудной клетки, осложненная двусторонним маститом. Сепсис. Распространение флегмоны на молочные железы привело к развитию двустороннего мастита и сепсиса. Больная получала консервативное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии до стабилизации общего состояния, хирургическое пособие. После очищения послеоперационных ран была выполнена пластика дефекта кожи передней поверхности грудной клетки. Пациентка выписана с улучшением на амбулаторное лечение и дальнейшую реабилитацию. Описанный нами клинический случай демонстрирует вариант прогрессирования одонтогенной инфекции мягких тканей челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: гнило-но-некротическая флегмона, челюстно-лицевая область, мастит, сепсис.

Актуальность темы

Несмотря на успешность лечения, процент тяжелых жизнеугрожающих осложнений гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области доходит до 29% [1]. При нисходящем некротизирующем медиастините смертность составляет от 20 до 40% [2, 3].

Некротизирующий фасциит клетчаточных пространств шеи среди осложнений флегмон челюстно-лицевой области встречается редко. Как правило, заболевание вызывает смешанная инфекция с преобладанием стрептококковой и Грам-отрицательной анаэробной флоры, взаимно усиливающей вирулентность друг друга [4].

К течению инфекционного процесса мягких тканей с преобладанием некротического компонента предрасполагает, как правило, наличие у пациента сахарного диабета 2 типа, алкогольной и наркотической зависимости, прием иммуносупрессоров, ожирение и пожилой возраст [5].

Цель исследования

Показать возможный вариант тяжелого течения распространенной гнилостно-некротической одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области, глубоких клетчаточных пространств шеи и передней поверхности грудной клетки у пациентки без сопутствующей системной патологии.

Материалы и методы исследования

Исследование носило ретроспективный характер. Проанализирована история болезни № 119023044 пациентки Г., возраст 46 лет, находившейся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» (БМУ КОКБ) с 11 ноября 2019 г. по 9 декабря 2019 г. Оценка тяжести состояния пациентки выполнялась при помощи балльной шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — шкала последовательной оценки органной дисфункции) в соответствии с положениями соглашения Сепсис-3 [6], шокового индекса Альговера.

Клинический случай

Пациентка Г. была доставлена в БМУ КОКБ 11 ноября 2019 г. бригадой службы скорой медицинской помощи. На момент госпитализации пациентка предъявляла жалобы на отек шеи слева. Со слов пациентки, за 4-е дня до поступления в стационар ощутила появление болей в зубе нижней челюсти слева. За медицинской помо-

щью не обращалась, самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные средства, улучшения не ощутила. На 3-й день появился отек под нижней челюстью слева, начавший распространяться вниз по левой боковой области шеи. Повышения температуры больная не отмечала.

В приемном отделении была осмотрена челюстно-лицевым хирургом, терапевтом, оториноларингологом, анестезиологом-реаниматологом, выполнен стандартный набор клинико-лабораторных исследований для пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Частота сердечных сокращений у больной составляла 120 ударов в минуту, артериальное давление 100/60 мм рт. ст., шоковый индекс Альговера был равен 1,2 балла. В легких выслушивалось жесткое дыхание, крепитирующие хрипы. Положение активное, сознание по шкале комы Глазго 15 баллов. Хронических сопутствующих заболеваний терапевтом при осмотре обнаружено не было.

При внешнем осмотре определялся разлитой, напряженный, значительно выраженный, резко болезненный отек мягких тканей обеих поднижнечелюстных областей, больше слева, подподбородочной области, передней и боковой области шеи и незначительный отек передней поверхности грудной клетки слева. В полости рта определялся отек подъязычной области слева. Состояние гигиены полости рта неудовлетворительное, зуб 36 — резко болезненный при перкуссии, с глубокой кариозной полостью, из зубо-десневого кармана выделялось гнойное отделяемое.

Выполненная в экстренном порядке компьютерная томография шеи и грудной клетки выявила наличие газа и инфильтративных изменений в поднижнечелюстном, окологлоточном пространствах, челюстно-язычном желобке слева, в правой поднижнечелюстной и подподбородочной областях, превисцеральном, надгрудном пространствах шеи, в подкожной жировой клетчатке передней и боковой области шеи слева и в области передней поверхности грудной клетки.

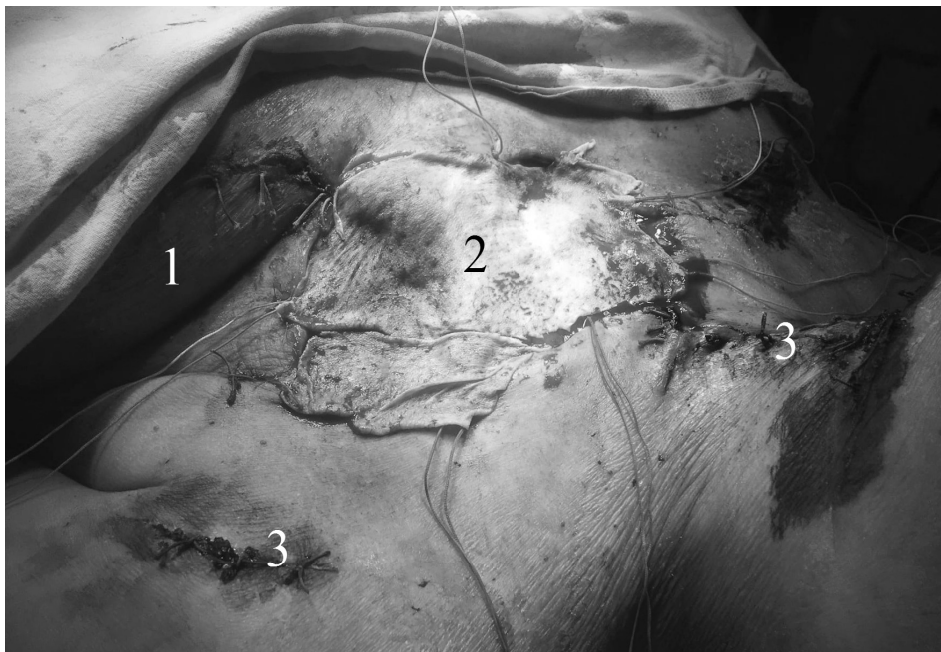
Клинический анализ крови показал анемию легкой степени (содержание гемоглобина 95 г/л, эритроцитов — $4,23 \cdot 10^{12}/л$). Обращал на себя внимание уровень лейкоцитов $5,1 \cdot 10^9/л$, не соответствующий клинической картине заболевания. Уровень общего билирубина крови составил 20,1 мкмоль/л, остальные лабораторные показатели находились в пределах референсных значений.

На основании клинической картины и данных дополнительных исследований больной был поставлен



1 — дренаж, марлевая салфетка в правом и левом поднижнечелюстных пространствах, подподбородочной области; 2 — послеоперационная рана по переднему краю левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы; 3 — вскрытый верхний полюс левой молочной железы, рассечена левая большая грудная мышца; 4 — вскрытый верхний полюс правой молочной железы; 5 — обработка послеоперационной раны водным раствором перекиси водорода 3%

Рис. 1. Послеоперационная рана на 4-е сутки стационарного лечения



1 — левая молочная железа; 2 — свободный расщепленный кожный лоскут, фиксированный швами к краям дефекта; 3 — послеоперационные раны под вторичными швами

Рис. 2. Вид дефекта передней поверхности грудной клетки после пластики свободным расщепленным кожным лоскутом по Тиршу с передней поверхности левого бедра на 18-е сутки стационарного лечения

диагноз: Распространенная гнилостно-некротическая одонтогенная флегмона дна полости рта, глубоких клетчаточных пространств шеи и передней поверхности грудной клетки. Тяжесть состояния по шкале SOFA — 1 балл.

Пациентка была доставлена в операционную, где с помощью видеоэндоскопической ассистенции проведена интубация трахеи. Первое оперативное вмешательство заключалось в широком вскрытии воспалительного инфильтрата на всем протяжении и дренировании пораженных клетчаточных пространств под эндотрахеальным наркозом. Разрезы кожи произведены в поднижнечелюстных областях слева и справа, на 2 см ниже нижнего края нижней челюсти, по переднему краю левой грудно-ключично-сосцевидной мышцы и в левой надключичной области. Наложена контрапертура на передней поверхности грудной клетки слева. Из вскрытых пространств получено обильное, жидкое, зловонное гнойное отделяемое серого цвета с каплями жира и пузырьками газа. Микробиологическое исследование раневого отделяемого в дальнейшем показало рост полирезистентного штамма *Acinetobacter sp.* На дне послеоперационной раны определялся некроз фасций, покрывавших мышцы. После некрэктомии вскрытые пространства были обильно промыты водными растворами перекиси водорода 3% и хлоргексидина 0,05%. Послеоперационные раны были дренированы трубчатыми перфорированными дренажами, рыхло тампонированы марлевыми салфетками с перечисленными растворами антисептиков. Удален зуб 36.

С 11 по 25 ноября 2019 г. больная находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, дважды в сутки проводились запрограммированные перевязки и некрэктомия под общей анестезией.

На 4-е сутки лечения на перевязке были обнаружены и дренированы затеки гнойного отделяемого в области верхних полюсов молочных желез справа и слева с привлечением к перевязке торакального хирурга, рисунок 1.

Медикаментозное лечение включало в себя парентеральную антибактериальную терапию препаратами широкого спектра (с 1-х по 4-е сутки — меропенем, ванкомицин, метронидазол, с 5-х по 10-е сутки — меропенем, ванкомицин, цефоперазон+сульбактам), анальгетическую, инфузионную, антисекреторную, витаминотерапию.

В посевах крови на 7-е сутки выявлен рост *Acinetobacter sp.* и *Staphylococcus epidermidis*, установлен диагноз сепсис.

В ходе проводимого лечения состояние больной улучшилось, послеоперационные раны очистились, рост грануляционной ткани был отмечен 24 ноября 2019 г. (13-е сутки лечения), что позволило наложить вторичные швы. 26 ноября 2019 г. больная в состоянии средней степени тяжести переведена в отделение челюстно-лицевой хирургии БМУ КОКБ для дальнейшего лечения и реабилитации.

Проводившиеся в ходе лечения некрэктомии повлекли за собой формирование дефекта кожи передней поверхности грудной клетки площадью 140 см². 29 ноября 2019 г. (18-е сутки лечения) комбустиологом ожогового отделения БМУ КОКБ была выполнена пластика дефекта свободным расщепленным кожным лоскутом по Тиршу с передней поверхности левого бедра, рисунок 2.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение с улучшением 9 декабря 2019 г. в удовлетворительном состоянии. Послеоперационные раны челюстно-лицевой области, шеи и грудной клетки зажили первичным натяжением, швы с ран сняты в день выписки. Донорская область на передней поверхности левого бедра эпителизировалась от краев к центру. Диагноз при выписке из стационара: Распространенная гнилостно-некротическая одонтогенная флегмона дна полости рта, глубоких клетчаточных пространств шеи и передней поверхности грудной клетки, осложненная двусторонним маститом. Сепсис. Длительность пребывания в стационаре составила 28 койко-дней.

Заключение

Описанный нами клинический случай распространенной гнилостно-некротической одонтогенной флегмоны, осложненной маститом, демонстрирует возможность тяжелого течения инфекционных процессов челюстно-лицевой области у практически здоровых пациентов. Подобные факторы риска должны учитываться при оказании амбулаторной стоматологической помощи при обращении пациентов с острыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и при их лечении на госпитальном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seppänen L., Lauhio A., Lindqvist C., Suuronen R., Rautemaa R. Analysis of systemic and local odontogenic infection complications requiring hospital care // J Infect. — 2008. — Vol. 57, № 2. — P. 116–122. doi: 10.1016/j.jinf.2008.06.002
2. Diamantis S., Giannakopoulos H., Chou J., Foote J. Descending necrotizing mediastinitis as a complication of odontogenic infection // Int J Surg Case Rep. — 2011. — Vol. 2, № 5. — P. 65–67. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.01.004

3. Лишов Е.В., Харитонов А.А., Путинцев А.М. Особенности хирургического лечения анаэробных инфекций глубоких пространств шеи, осложненных медиастинитом // Acta Biomedica Scientifica. — 2017. — Т. 2, № 6. — С. 130–133. doi: 10.12737/article_5a0a8b9552aa85.61732968
4. Leyva P, Herrero M., Eslava J.M., Acero J. Cervical necrotizing fasciitis and diabetic ketoacidosis: literature review and case report // Int J Oral Maxillofac Surg. — 2013. — Vol. 42, № 12. — P. 1592–1595. doi: 10.1016/j.ijom.2013.05.006
5. Deu-Martín M., Saez-Barba M., López Sanz I., Alcaraz Peñarocha R., Romero Vielva L., Solé Montserrat J. Mortality risk factors in descending necrotizing mediastinitis // Arch Bronconeumol. — 2010. — Vol. 46, № 4. — P. 182–187. doi: 10.1016/j.arbres.2010.01.008
6. Mervyn S., Clifford S.D., Christopher W.S., Manu S.-H., Djillali A., Michael B., Rinaldo B., Gordon R.B., Jean-Daniel C., Craig M.C., Richard S.H., Mitchell M.L., John C.M., Greg S.M., Steven M.O., Gordon D., Tom van der P., Jean-Louis V., Derek C.A. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

© Лепилин Александр Викторович (meduniv@sgmu.ru), Оганесян Арман Аршакович (oganesyan@bsu.edu.ru),
Петраш Денис Александрович (gromov.alexandr2011@yandex.ru), Тишков Денис Сергеевич (den-tishkov@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Саратов

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ

ORAL HEALTH IN PATIENTS WITH HEART RATE DISORDER TAKING ANTICOAGULANTS

M. Lomakina

Summary. Demographic data from Russia indicate that a significant shift towards a regressive type of population structure is expected. Statistics show that the geriatric population is growing and life expectancy is projected to increase in the coming years. The elderly suffer from a significant number of comorbidities such as diabetes, hypertension, osteoarthritis, osteoporosis, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. This category of patients requires special dental care and a deeper understanding of the complex interactions between oral diseases and systemic chronic diseases, as well as their pharmacological status. Oral diseases are closely related to systemic diseases, and poor oral health can exacerbate the effects of systemic diseases.

Keywords: oral health, anticoagulant therapy, cardiac arrhythmia.

Ломакина Мария Витальевна

Аспирант, Первый Московский Государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)
marusialomakina@yandex.ru

Аннотация. Демографические данные России свидетельствуют о том, что ожидается значительный сдвиг в сторону регрессивного типа структуры населения. Статистические данные демонстрируют, что гериатрическое население растет, и в ближайшие годы прогнозируется увеличение средней продолжительности жизни. Пожилые люди страдают от значительного количества сопутствующих патологий, таких как диабет, гипертония, остеоартрит, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные заболевания. Данная категория пациентов нуждается в особой стоматологической помощи и более глубоком понимании сложных взаимодействий заболеваний полости рта с системными хроническими заболеваниями, а также фармакологическим статусом. Заболевания полости рта тесно связаны с системными заболеваниями, а плохое здоровье полости рта может усугубить последствия таких состояний.

Ключевые слова: стоматологический статус, антикоагулянтная терапия, нарушение сердечного ритма.

Введение

Состояние здоровья населения является сложной и комплексной проблемой и на него оказывают влияние множество факторов, которые могут служить предикторами таких исходов, как смертность [1,2]. Большинство людей старшего возраста имеют сочетанные сопутствующие патологии, что приводит к риску потери способности к самообслуживанию и зависимости от ухода сторонними лицами, а также к повышенному риску смертности [3–6].

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее положение среди показателей как заболеваемости, так смертности и широко распространены среди людей всех возрастных групп. Нарушение здоровья полости рта и нарушение сердечного ритма являются серьезными проблемами; оба состояния увеличивают риск развития кровотечений, что, в свою очередь, увеличивает риск развития тяжелых состояний. Как правило, пациенты, страдающие нарушением ритма, нередко принимают антикоагулянтную терапию, которая в свою очередь может также сказаться на состоянии полости

рта и усугубить течение стоматологических заболеваний.

Методы и принципы исследования

В рамках научной работы проведено проспективное когортное исследование стоматологического статуса пациентов, получающих антикоагулянтную терапию на фоне нарушения сердечного ритма. В исследовании приняло участие 100 человек, в возрасте от 35 до 75 лет, которое проводилось на базе Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст более 18 лет;
3. Наличие нарушения сердечного ритма, подтвержденное диагнозом в амбулаторной карте пациента;
4. Наличие назначенной специалистом антикоагулянтной терапии.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст менее 18 лет
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
3. Отсутствие нарушения сердечного ритма, подтвержденного диагнозом в амбулаторной карте пациента;
4. Отсутствие назначенной специалистом антикоагулянтной терапии.

Здоровье полости рта оценивалось с помощью индекса Турески (была проведена бальная оценка: 0 — отсутствие бляшки, 1 — отдельные пятна бляшки в пришеечном районе зуба, 2 — тонкая непрерывная полоса бляшки (до 1 мм) в пришеечной части зуба, 3 — полоса бляшки шире 1мм, но покрывает менее 1/3 коронки зуба, 4 — бляшка покрывает больше 1/3, но меньше 2/3 коронки зуба, 5 — бляшка покрывает 2/3 коронки зуба или больше), пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды в модификации Cowell (критерии оценки: 3 — пациент отмечает кровоточивость при приеме пищи или при чистке зубов, 2 — кровоточивость возникает сразу и в пределах 30 секунд, 1 — кровоточивость возникает не раньше, чем через 30 секунд), пародонтального индекса Рассел, который учитывает тяжесть гингивита, наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани (была проведена оценка: 8 — выраженная деструкция тканей пародонта, жевательная функция зуба нарушена зуб подвижен, 6 — имеется пародонтальный карман, жевательная функция зуба не нарушена, зуб устойчив, 2 — воспаление окружает весь зуб, однако повреждения эпителиального прикрепления нет, 1 — легкий гингивит) и пародонтальным индексом ВОЗ — CPITN (критерии оценки: 1 балл — обучение индивидуальной гигиене полости рта и контроль за гигиеническим состоянием, 2–3 балла — профессиональная гигиена полости рта и обучение ИГПР, 4 балла — необходимо комплексное лечение заболеваний пародонта).

Результаты

В рамках исследования приняло участие 100 пациентов со следующим распределением по полу: доля женщин составила 57% и преобладала над долей мужчин, которая составила 43%. Возраст большинства пациентов находился в интервале 56–65 лет, что составило 41%. Наименьшее количество участников (10%) находилось в возрастном интервале от 35 до 45 лет.

У каждого из обследуемых был определен индекс гигиены, характеризующий площадь зубного налета (индекс Турески). Результаты оценки индекса продемонстрировали, что у 43% бляшка покрывает 2/3 коронки зуба или больше, 18% — бляшка покрывает больше

1/3, но меньше 2/3 коронки зуба, 17% — полоса бляшки шире 1мм, но покрывает менее 1/3 коронки зуба, 11% — тонкая непрерывная полоса бляшки (до 1 мм) в пришеечной части зуба, 9% — отдельные пятна бляшки в пришеечном районе зуба, 2% — отсутствие бляшки.

При оценке пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды (SBI Muhlemann u Son, 1971) в модификации Cowell (1975) было выявлено: 70% пациентов отмечали кровоточивость при приеме пищи или при чистке зубов, 20% — кровоточивость возникала сразу и в пределах 30 секунд и 10% отмечали, что кровоточивость возникала не раньше, чем через 30 секунд.

В результате оценки пародонтального индекса Рассел (PI Russel, 1956) было обнаружено следующее распределение пациентов по стадиями заболевания: 50% пациентов был диагностирован парадонтит I стадии заболевания, что соответствует легкому гингивиту или воспалению, которое окружает весь зуб, однако повреждения эпителиального прикрепления нет; 40% имели парадонтит II стадия (средняя степень), что соответствует наличию пародонтального кармана и отсутствию нарушения жевательной функции зуба, зуб устойчив; 10% страдают от парадонтита III стадия (тяжелая степень) что соответствует выраженной деструкции тканей пародонта и нарушению жевательной функции зуба, зуб подвижен. Вместе с тем была проведена оценка кровоточивости десен при помощи специального градуированного пародонтального зонда, с утолщением на конце, оценивалось состояние десневой борозды и пародонта в области 10 зубов. В результате проведенного обследования было выявлено, что кровоточивость после зондирования и легкое воспаление десневого края наблюдалось у 10%, у 40% пациентов было обнаружено над- и поддесневой камень, а также десневая бороздка — до 3 мм, также патологический зубодесневой карман 4–5 мм встречался у 40% и 10% пациентов имели патологический зубодесневой карман 6 мм и более.

В целях определения потребности в лечении пародонта пациентам проводили оценку пародонтального индекса ВОЗ — CPITN. Таким образом более половины обследованных пациентов нуждались в комплексном лечении заболеваний пародонта, 39% требовалась профессиональная гигиена полости рта и обучение ИГПР и только у 10% была необходимость в обучении индивидуальной гигиене полости рта и контроль за гигиеническим состоянием.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что у пациентов с нарушением сердечного ритма, принимающих антикоагулянты, неудовлетворительный стома-

тологический статус, требующий комплексного лечения и профилактики. Как правило, пациенты страдают от парадонтита средней или тяжелой стадии, имеют кровоточивость десен при приеме пищи или при чистке зубов. Повышенная расположенность к кровоточивости десён, может быть, в том числе обусловлена приёмом антикоагулянтной терапии и состояние ротовой полости может усугубляться. В связи с вышеизложенным стоит учитывать особенности фармакологического и стоматологического статусов при разработке программ лечения данной категории пациентов. Вместе с тем, более половины обследуемых пациентов имеют зубной налет высокой степени выраженности, а также патологический зубодесневой карман, что требуется учитывать при разработке адресных программ лечения. Таким образом, ре-

зультаты анализа стоматологического статуса пациентов позволяют сделать вывод о необходимости разработки протокола ведения стоматологического пациента с нарушением ритма сердца, принимающих антикоагулянтную терапию с учётом особенностей течения стоматологических заболеваний и данной категории пациентов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Awano S., Ansai T., Takata Y., et al. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res.* 2008;87:334-339.
2. Cano C., Samper-Ternent R., Al Snih S., Markides K., Ottenbacher K.J. Frailty and cognitive impairment as predictors of mortality in older Mexican Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:142-147.
3. Beard J.R., Officer A., de Carvalho I.A., et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet.* 2016;387:2145-2154.
4. Ortega O., Sakwinska O., Combremont S., et al. High prevalence of colonization of oral cavity by respiratory pathogens in frail older patients with oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:1804-1816.
5. Norderyd O., Koch G., Papias A., et al. Oral health of individuals aged 3–80 years in Jonkoping, Sweden during 40 years (1973–2013). *Swed Dent J.* 2015;39:69-86
6. Andersson P., Renvert S., Sjogren P., Zimmerman M. Dental status in nursing home residents with domiciliary dental care in Sweden. *Community Dent Health.* 2017;34:203-207

© Ломакина Мария Витальевна (marusialomakina@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ДЕТЕЙ ДО 3 ЛЕТ СО СТЕПЕНЬЮ ГИПОКСИИ ПЛОДА

RELATIONSHIP OF CARIOSIS IN CHILDREN UNDER 3 YEARS OLD WITH THE DEGREE OF FETAL HYPOXIA

O. Makarchuk

Summary. There are a number of studies aimed at studying the negative effect of pregnancy complications on the formation and further development of the dento-jaw system of the fetus. The paper considers the relationship between the degree of hypoxia and carious lesions in children under the age of 3 years. It was found that in children who had a pronounced degree of hypoxia in utero, carious spots were 1.5–2 times more common, and their area and density of carious spots were greater than in children who had a moderate degree of hypoxia in utero. This dictates the need to develop specialized measures aimed at early diagnosis and timely therapy of fetal hypoxia.

Keywords: fetal hypoxia, carious lesions, dental-jaw system, children, carious spots, pregnancy.

Макарчук Ольга Анатольевна

Ассистент, Кировский государственный
медицинский университет; заведующий отделением,
врач-стоматолог детский, КОГБУЗ «Кировский
клинический стоматологический центр»
olgamakarchuk79@mail.ru

Аннотация. Имеется ряд исследований, направленных на изучение отрицательного влияния осложнений беременности на формирование и дальнейшее развитие зубочелюстной системы плода. В работе рассмотрена взаимосвязь между степенью гипоксии, перенесённой внутриутробно и кариозными поражениями у детей в возрасте до 3-х лет. Было выявлено, что у детей, которые имели внутриутробно выраженную степень гипоксии, в 1.5–2 раза чаще распространены кариозные пятна, а также площадь и плотность кариозных пятен у них была больше по сравнению с детьми, которые имели внутриутробно умеренную степень гипоксии. Это диктует необходимость разработки специализированных мер, направленных на раннюю диагностику и своевременную терапию гипоксии плода.

Ключевые слова: гипоксия плода, кариозные поражения, зубочелюстная система, дети, кариозные пятна, беременность.

Введение

Актуальной проблемой детской стоматологии является терапия кариеса и его осложненных форм как молочных, так и постоянных зубов. Наиболее остро данная проблема стоит в возрастной группе с рождения до 3-х лет. Первые признаки кариесогенного поражения зубов в ряде случаев обнаруживают уже на этапе прорезывания молочных зубов [1]. Кариес молочных зубов, как и гипоплазия твердых тканей молочных зубов, в возрастной группе от рождения до 3-х лет в преимущественном количестве случаев является следствием нарушения первичной минерализации твердых тканей в ходе антенатального и постнатального периодов [2].

К сегодняшнему дню проведен ряд исследований, посвященных изучению отрицательного действия осложнений в ходе беременности женщины на формирование и развитие зубо-челюстной системы (ЗЧС) плода. Большая часть работ посвящена развитию кариесогенных поражений, так как они являются наиболее распространёнными среди детского населения [3, 4, 5].

Выявлено, что появление и развитие кариеса у детей обусловлены следующими состояниями:

- ◆ Перенесенные острые или обострение хронических заболеваний у матери во время беременности;
- ◆ Осложнения беременности, в том числе гипоксия плода различной степени;
- ◆ Ранний отказ от естественного и перевод на искусственное вскармливание;
- ◆ Заболевания, перенесенные в период новорожденности;
- ◆ Осложнения во время родов;
- ◆ Нарушения таких базовых навыков как жевание, дыхание и глотание в ходе раннего развития ребенка;
- ◆ Ослабление иммунологической устойчивости организма;
- ◆ Инфекционные заболевания, перенесенные как матерью во время беременности, так и самим ребенком;
- ◆ Потребление воды с низким содержанием фторидов;
- ◆ Генетические аномалии.

Из перечисленных причин первые две являются наиболее распространёнными и имеют серьезные негативные последствия [6].

Анализ литературных источников доказал неблагоприятное влияние поздних токсикозов матери на поздних сроках беременности, которые сопровождались артериальной гипотензией, на формирование и развитие зубочелюстной системы плода. Изучение механизма влияния системных нарушений артериального давления и патологий системы кровообращения, в том числе гипоксии, в течение антенатального периода развития на закладку и развитие тканей зубочелюстной системы плода дает возможность определить и описать патогенетические механизмы кариеса в ходе дальнейшего онтогенеза ребенка [7, 8, 9, 10].

Таким образом, гипоксия плода является одним из основных кариесогенных факторов. Это наиболее клинически значимый стресс, которому подвергается плод и новорожденный. Причины гипоксии разнообразны. Гипоксия отрицательно сказывается на генезе органов и тканей всего организма плода в целом и зубочелюстной системы в частности. Состояние кислородного голодания оказывает воздействие на эмбриогенез тканей зубов, а также на уровень жизни детей до 3 лет, в частности происходит гипоминерализация зубов, что в разы повышает вероятность развития кариозных поражений [11]. Однако на сегодняшний день эффекты, оказываемые гипоксической средой, и механизмы их реализации изучены недостаточно хорошо.

Цель исследования

Выявить и обосновать взаимосвязь степени и распространенности кариозных поражений временных зубов у детей возрастной группы до 3-х лет и степени тяжести гипоксии, перенесенной внутриутробно.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели исследования использовались следующие методы: контент-анализ, ретроспективный анализ, наблюдение, индукция, сравнительный анализ.

Были обследованы дети, имеющие в анамнезе выраженную и умеренную внутриутробную гипоксию плода, отображённую в выписке из истории развития новорождённого и протоколе ультразвукового исследования структур головного мозга. Осмотрено 50 человек: 30 детей, имеющие выраженную степень внутриутробной гипоксии (по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 4–5 баллов) и 20 с умеренной степенью (по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 6–7 баллов) гипоксии в анамнезе. Дети с выражен-

ной гипоксией плода были осмотрены 3 раза на протяжении исследования, в возрасте: 6 месяцев, 1 год, 1.5 года и 2 года. Дети, имеющие в анамнезе умеренную внутриутробную гипоксию так же. Диагностика была проведена методом стоматологического осмотра с помощью зонда и зеркала, также проводилось витальное окрашивание кариозных пятен 2% водным раствором метиленового синего. У всех детей были определены следующие параметры:

- ◆ Индекс КПУ (з). Это сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов у одного ребенка.
- ◆ Индекс КПУ (п). Это сумма всех поверхностей зубов, на которых был выявлен кариес
- ◆ Цвет выявленных кариозных пятен.
- ◆ Границы и плотность выявленных кариозных пятен.
- ◆ Площадь поверхности выявленных кариозных пятен. Для измерения площади использовалась линейка.

Результаты

Было выявлено, что у детей с выраженной степенью гипоксии распространенность кариеса увеличивалась в процессе взросления. Таким образом, в возрасте 6 месяцев в среднем составил КПУ(з) — 2, КПУ(п) — 3. В возрасте 1 года: КПУ(з) — 4, КПУ(п) — 8. У детей 1.5 лет КПУ(з) также равняется 4, КПУ(п) — 8. Индекс КПУ(з) осмотренных детей в возрасте 2 лет увеличился и составил в среднем 6, КПУ (п) — 8.

Индекс КПУ (з) у детей, имеющих умеренную степень гипоксии, в возрасте 2 лет в среднем равен 4, КПУ(п) = 8.

Среди детей с выраженной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии кариозные пятна визуализируются у 76.7% осмотренных детей, остальные 23,3% являются здоровыми.

Среди детей с умеренной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии были дети, не имеющие пятна 55%, и 45% детей, у которых были выявлены кариозные поражения.

При осмотре детей с выраженной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии выявляется от 1 до 6 кариозных пятен на зубах 5.4, 5.3, 5.2, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.3, 8.3, что соответствует периоду первичной минерализации денных зубов во внутриутробном развитии в период гипоксии плода. Кариозные пятна визуализируются у 76.7% осмотренных детей, остальные 23.3% являются здоровыми. Пятна встречаются на центральных резцах (5.1, 6.1) у 69.6% детей, на латеральных резцах (5.2, 6.2) — 39.1% соответственно. У 21.7% осмотренных, выявлены кариозные пятна на клыках верхней челюсти (5.3, 6.3), у 8.7% осмотренных на клыках нижней челюсти (7.3, 8.3).

При осмотре детей с умеренной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии также чаще кариозные пятна были выявлены на верхних центральных резцах (55% случаев), реже на верхних латеральных резцах — у 33% детей, и у 12% детей кариозные поражения визуализировались на верхних клыках.

Кариозные поражения у детей с умеренной и выраженной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии были выявлены в пришеечной области. Пятна, выявленные на резцах верхней челюсти, встречаются чаще, это обусловлено ранней минерализацией (на 4,5 месяце внутриутробного развития) и ранним прорезыванием (центральные резцы — 6.8 месяцев, латеральные — 8.12 месяцев).

Кариозные пятна у детей с выраженной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии чаще визуализируются в стадии белого пятна (91% детей), коричневые пятна у 13% детей, также у 1 ребенка были выявлены серые пятна на клыках обеих челюстей.

Кариозные пятна у детей с умеренной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии также чаще встречаются в стадии белого пятна (66% детей), реже серого и коричневого цвета — 22% и 22% процента соответственно.

У детей с выраженной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии по плотности чаще визуализировались пятна, имеющие шероховатую поверхность (70%), реже — плотные (30%).

У детей с умеренной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии по плотности были выделены пятна, имеющие шероховатую поверхность (55% случаев) и плотные (45%).

Площадь пятен у детей с выраженной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии варьировалась от 0.8 мм³ до 1.2 мм³. В 61% случаев кариозные пятна имеют площадь 1 мм³, у 10% осмотренных 0.8 мм³, и у 29% — 1.2 мм³.

Площадь пятен у детей с умеренной степенью гипоксии во внутриутробном состоянии также варьировалась от 0.8 мм³ до 1.3 мм³. Чаще, в 53% случаев, кариозные

пятна имеют площадь 1.3 мм³, реже, у 29% осмотренных — 1 мм³, и у 18% площадь пятна составила 0.8 мм³.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что дети, имеющие выраженную гипоксию во внутриутробном состоянии, в 1.5–2 раза чаще имеют кариозные пятна по сравнению с детьми, которые имели умеренную степень гипоксии. Помимо этого, было выявлено, что:

- ◆ КПУ (з) у детей с выраженной гипоксией в 1.3 раза выше, чем у детей с умеренной гипоксией, при этом КПУ (п) одинаковы.
- ◆ Кариозные пятна у детей с выраженной гипоксией обнаруживаются чаще в 1.7 раза.
- ◆ Чаще у всех осмотренных детей поражаются центральные резцы (в среднем (62%), реже латеральные (36%), и ещё реже — клыки (19%). Дети с выраженной гипоксией имеют большую степень поражения — в 2 раза.
- ◆ У обследованных детей пятна чаще обнаруживаются в стадии белого пятна (78% детей в среднем), коричневые — 24%, серые — 18%. У детей с выраженной степенью гипоксии этот показатель так же выше — в 1.7 раз.
- ◆ По плотности чаще встречаются пятна, имеющие шероховатую поверхность, у всех осмотренных детей — 57% случаев, реже — плотные — 52%. У детей с выраженной гипоксией этот показатель выше в 1.4 раза.
- ◆ Площадь пятен в среднем у всех детей 1 см³. Этот показатель у детей с выраженной гипоксией, наоборот, ниже — пятна у детей с выраженной гипоксией чаще встречаются от 0.8 см³ до 1 см³, а у детей с умеренной степенью гипоксии от 1 см³ до 1.3 см³.

Полученные сведения позволяют сделать вывод о наличии связи между степенью гипоксии, перенесенной плодом внутриутробно, и кариозными поражениями детей до 3-х лет. В связи с этим, дети, которые внутриутробно страдали от гипоксии выраженной степени находятся в группе повышенного риска развития кариозных поражений. Это диктует необходимость разработки для них комплекса диагностических и профилактических мероприятий, направленного на предупреждение и раннюю диагностику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у детей и подростков /Х.М. Сайфуллина. — М., 2000. — 95 с.
2. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога /Т.Ф. Виноградова. — М., 1988. — 250 с.
3. Frasc M.G., Giussani D.A. Cells. Impact of Chronic Fetal Hypoxia and Inflammation on Cardiac Pacemaker Cell Development. 2020 Mar 17;9(3):733. doi: 10.3390/cells9030733.

4. Ducsay C.A., Goyal R., Pearce W.J., Wilson S., Hu X.Q., Zhang L. *Physiol Rev. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity*. 2018 Jul 1;98(3):1241–1334. doi: 10.1152/physrev.00043.2017.
5. Wood C.E., Keller-Wood M. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. Current paradigms and new perspectives on fetal hypoxia: implications for fetal brain development in late gestation*. 2019 Jul 1;317(1): R1-R13. doi: 10.1152/ajpregu.00008.2019.
6. Корчагина В.В. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРИЕСА // *Медицинская сестра*. 2017. № 7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-kariesa> (дата обращения: 09.04.2021).
7. Калоева З.Д., Дзгоева М.Г. Особенности стоматологического статуса у детей с врожденными сосудистыми дистониями. *Сб. тез. науч. тр. СОГМА. Владикавказ*, 2011: 56.
8. Лебеденко И.Ю., Ковалев Ю.С., Малый А.Ю. *Сб. научных трудов «Современные проблемы стоматологии» к 70-летию В.Н. Копейкина*. М.: ММСИ, 1999: 11–12.
9. Кречина Е.К. *Симпозиум «Лазеры в стоматологии»*. М., 2000: 78–80.
10. Калоева З.Д. Особенности первичной артериальной гипотензии у детей. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1994: 35.
11. Дзгоева М.Г. Особенности формирования и развития зубочелюстной системы у детей при наличии фоновой патологии системной гемодинамики // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2007. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-formirovaniya-i-razvitiya-zubochelyustnoy-sistemy-u-detey-pri-nalichii-fonovoy-patologii-sistemnoy-gemodinamiki> (дата обращения: 08.04.2021).

© Макаρχук Ольга Анатольевна (olgamakarchuk79@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Киров

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК КОРРЕКЦИИ ПРЕДДВЕРИЯ РТА НА БЕЗЗУБОЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРОТЕЗИРОВАНИЮ

COMPARATIVE ANALYSIS OF VARIOUS TECHNIQUES FOR CORRECTING THE VESTIBULE OF THE MOUTH ON THE TOOTHLESS LOWER JAW IN PREPARATION FOR PROSTHETICS

N. Maksimova

Summary. Purpose. Comparative analysis of the effectiveness of various surgical techniques for correcting the vestibule of the oral cavity in elderly and senile patients with complete absence of teeth in the lower jaw based on the analysis of data from the clinical course of the postoperative period.

Methods. The article analyzes in a comparative aspect the effectiveness of different methods of surgical correction of the vestibule of the mouth in 61 elderly and senile patients with complete absence of teeth in the lower jaw in preparation for prosthetics with a complete removable plate prosthesis based on the analysis of the clinical course of the early postoperative period.

Results and Summary. According to the results of the study, it was revealed that in patients who underwent surgical correction of the vestibule of the oral cavity using a modified technique, the postoperative period was less painful, and the time for healing and epithelialization of the wound surface was reduced. The study allows us to recommend this technique for effective correction of the shallow vestibule of the oral cavity in elderly patients with complete absence of teeth in the lower jaw at the stage of preprosthetic preparation of the oral cavity.

Keywords: attached gum, vestibuloplasty, the depth of the vestibule of the oral cavity, techniques for deepening the vestibule.

Максимова Наталья Владимировна

ФГБОУ ВО «Рязанский медицинский университет
имени

Академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (г. Рязань)
natali2411@bk.ru

Аннотация. Цель. Сравнительный анализ эффективности различных хирургических методик коррекции преддверия полости рта у пациентов пожилого и старческого возраста с полным отсутствием зубов на нижней челюсти на основании анализа данных клинического течения постоперационного периода.

Материал и методы. В статье анализируется в сравнительном аспекте эффективность разных методик хирургической коррекции преддверия рта у 61 пациента пожилого и старческого возраста с полным отсутствием зубов на нижней челюсти при подготовке к протезированию полным съемным пластиночным протезом на основании анализа клинического течения раннего постоперационного периода.

Результаты и выводы. По результатам исследования было выявлено, что у пациентов, которым хирургическая коррекция преддверия полости рта проводилась по модифицированной методике, послеоперационный период протекал менее болезненно, сократились сроки процессов заживления и эпителизации раневой поверхности. Проведенное исследование позволяет рекомендовать данную методику для эффективной коррекции мелкого преддверия полости рта у пациентов пожилого возраста с полным отсутствием зубов на нижней челюсти на этапе предпротезной подготовки полости рта.

Ключевые слова: прикрепленная десна, вестibuлопластика, глубина преддверия полости рта, техники углубления преддверия.

На основании данных демографических показателей в настоящее время отмечается неуклонный рост числа лиц пожилого возраста с полным отсутствием зубов [1]. Для врачей-ортопедов протезирование беззубой нижней челюсти, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, представляет определенные трудности из-за неблагоприятных клинических условий, проявляющихся выраженной атрофией альвеолярного отростка нижней челюсти, низким прикреплением мимической и жевательной мускулатуры и, соответственно, уменьшением глубины преддверия полости рта [2]. Согласно данным литературных источ-

ников, наличие таких предрасполагающих факторов как мелкое преддверие рта, низкий уровень прикрепления уздечек губ, имеющих подслизистых тяжей, оказывают огромное влияние на фиксацию и стабилизацию полного съемного протеза [3, 4]. На сегодняшний день представлено большое разнообразие хирургических методик по коррекции мелкого преддверия полости рта. Однако, несмотря на это, большинство методик по углублению преддверия полости рта образуют открытый раневой дефект значительных размеров, который заживает вторичным натяжением. Многие авторы отмечают, что в связи с возрастными изменениями происходит за-

медление заживления постоперационных ран, что связано, прежде всего, с микроциркуляторными изменениями в зоне хирургического вмешательства. Актуальной представляется задача модифицирования ранее существующих хирургических методик коррекции данной патологии с целью улучшения состояния тканей протезного ложа и условий для протезирования пациентов пожилого и старческого возраста с полным отсутствием зубов.

Целью исследования

Сравнительный анализ эффективности различных хирургических методик коррекции преддверия полости рта у пациентов пожилого и старческого возраста с полным отсутствием зубов на нижней челюсти на основании анализа данных клинического течения постоперационного периода.

Материал и методы исследования

В данном клиническом исследовании приняли участие стали 61 пациент в возрасте от 65 до 75 лет без распределения по гендерному признаку. Критериями включения в исследование стали пациенты с выраженной атрофией альвеолярного отростка нижней челюсти 2–3 типа по Келлеру и слизистая оболочка протезного ложа которых соответствовала 3 классу по Суппле. При визуальном осмотре слизистая оболочка протезного ложа физиологической окраски, без рубцов и высыпаний. У всех пациентов на момент проведения хирургического лечения отсутствовало обострение общесоматических хронических заболеваний, не имелось психических отклонений, острых заболеваний слизистой оболочки полости рта, а также противопоказаний к проведению местного инъекционного обезболивания. Учитывая возраст больных, от всех было получено разрешение от их лечащих врачей по основному соматическому заболеванию на проведение хирургического вмешательства. Перед проведением хирургического вмешательства все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

В зависимости от методики хирургического вмешательства по поводу углубления преддверия полости рта при полном отсутствии зубов на нижней челюсти пациенты были разделены на 4 группы по 17 человек в каждой. Всем больным независимо от группы исследования операцию проводили во фронтальном отделе нижней челюсти под местной инфильтрационной анестезией раствором Артикаина 4%. Пациентам 1 группы (17 человек) проводили вестибулопластику по Кларку, 2-я группа — пациенты, которым проводилась туннельная вестибулопластика по Грудянову — Ерохину (17 человек), 3 группа (17 человек) — по Эдлану-Мейхеру и 4

группа (17 человек) — по модифицированной методике с использованием коллагеновой мембраны для закрытия раневого дефекта.

Для достижения поставленной цели применялись объективные клинические показатели в ранний послеоперационный период — повышение температуры тела, отек окружающих мягких тканей, отек слизистой оболочки в области раны, гиперемия слизистой оболочки, вид и заживление раны, и субъективные ощущения выраженность и длительность болевого синдрома. В отдаленный послеоперационный период (на 21 сутки) оценивалась глубина вновь сформированного преддверия полости рта, состояние слизистой оболочки, наличие формирования рубцов.

Результаты и обсуждение

В ранний послеоперационный период жалобы на постоянную боль разной интенсивности предъявляли все пациенты 1 и 3 групп в течение 4–6 дней. На протяжении всего периода эпителизации ран пациенты этих групп жаловались на боли при приеме пищи и разговоре. Пациенты 2 группы предъявляли жалобы на умеренные боли в течение двух дней после операции. В 4 группе исследования на боли в послеоперационный период в течение первых суток после операции жаловались 2 человека (11,8%). Послеоперационной отёк мягких тканей и инфильтрация нижней губы в области хирургического вмешательства отмечались у пациентов в 1 и 3 группах на протяжении 2–3 дней, у больных во 2 группе — на протяжении 3–5 дней. В 4 группе явления послеоперационного отёка наблюдались лишь в области нижней губы в течение 1–2 дней. Повышения температуры тела до субфебрильных цифр в первый день после операции не отмечалось. Эпителизация раневой поверхности слизистой оболочки у пациентов 1 и 3 групп происходила вторичным натяжением к 8–10 дню после операции, тогда как у пациентов 3 и 4 групп эти сроки составили 5–7 дней, и заживление раневого дефекта было первичным натяжением.

Визуальный осмотр на 10-е сутки после операции установил, что у пациентов 4 группы коллагеновая мембрана заместила вновь образованными тканями десны, с увеличением глубины преддверия полости рта в среднем на 5 мм, рана зажила без признаков рубцевания, отека тканей не наблюдалось. У пациентов 1 и 2 групп глубина сформированного на 4–5 мм преддверия полости рта сократилась до 2–3 мм. Клинический осмотр места проведения операции на 21-е сутки показал, что у пациентов 1 и 2 групп глубина преддверия во фронтальном отделе нижней челюсти сформировалась на 2–4 мм больше прежних размеров, а в 3 группе, раневая поверхность которым закрывалась

коллагеновой мембраной, смоченной гелем Клипдент на основе гиалуроновой кислоты, преддверие сформировалось глубже на 3–5 мм от исходных значений. Хотелось бы отметить, что у пациентов 4 группы в послеоперационный период общее состояние не страдало и не наблюдалось обострение соматических фоновых заболеваний. Приём пищи проходил в обычном режиме. У пациентов 1, 2 и 3 групп в связи с более выраженными болевыми ощущениями употребление пищи было затруднено, что в 2- случаях спровоцировало обострение болезненного состояния со стороны желудочно-кишечного тракта.

Вывод

Учитывая данные проведенного исследования, показывающие, что у пациентов 4 группы, которым применялась модифицированная методика коррекции преддверия полости рта послеоперационный период менее болезненен, сократились сроки процессов заживления и эпителизации, позволяет рекомендовать данную методику для эффективной коррекции мелкого преддверия полости рта у пациентов пожилого возраста с полным отсутствием зубов на нижней челюсти на этапе предпротезной подготовки полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загорский В.А. Протезирование при полной адентии. М: Медицина –2008. 376 с.
2. Грудянов А.И. Новая методика хирургической коррекции преддверия полости рта / А.И. Грудянов, А.И. Ерохин //Пародонтология. — 2001. — № 4 (22). — С. 3–6.
3. Грудянов А.И., Ерохин А.И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 128 с.
4. Степанов А.Е. Френулопластика, вестибулопластика и основные операции на тканях пародонта. — М.: Паритет, 2000. — 368 с.

© Максимова Наталья Владимировна (natali2411@bk.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Рязань

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХИМИОПРЕПАРАТА К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

METHOD FOR DETERMINING THE SENSITIVITY OF A CHEMOTHERAPY DRUG TO BREAST CANCER

**M. Ramazanov
Z. Abdurakhmanova**

Summary. Aim. Development of a new method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer, which is available for republican oncological medical institutions. Materials and methods of research. The study included 175 patients with breast cancer (T2–3N1–2 M0). The main group included 86 patients, and the comparison group — 89. The developed method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer consists in the fact that the material taken from the tumor is treated with a chemotherapy drug for 2 hours, stained with trepan blue and the presence or absence of malignant cells on a slide determines the sensitivity of the chemotherapy drug to breast cancer. Results. After the use of the developed method in the clinic, 86 patients of the main group with breast cancer did not have relapses and metastases. In the comparison group, in 89 patients who did not use the new method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer, breast cancer recurrences were found in 9 patients and metastases in 4.

Conclusions

1. A method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer was developed and used in the clinic in 86 patients.
2. Clinical trials have shown that a new method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer improves the results of breast cancer chemotherapy.

Keywords: breast cancer, sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer.

Рамазанов Муталим Рамазанович

*Д.м.н., доцент, Дагестанский государственный
медицинский университет
rm.06–50@yandex.ru*

Абдурахманова Загидат Мутаэлумовна

*Аспирант, Дагестанский государственный
медицинский университет
Abdurakhmava@gmail.com*

Аннотация. Цель. Разработка нового доступного для республиканских онкологических лечебных учреждений способа определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы. Материалы и методы исследования. В исследование были включены 175 пациенток с раком молочной железы (T2–3N1–2 M0). В основную группу вошли 86 пациенток, а в группу сравнения — 89. Разработанный способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы заключается в том, что материал, взятый из опухоли, обрабатывают химиопрепаратом в течение 2 часов, окрашивают трепановым синим и по наличию или отсутствию злокачественных клеток на предметном стекле определяют чувствительность химиопрепарата к раку молочной железы. Результаты. После применения в клинике разработанного способа у 86 пациенток основной группы с раком молочной железы не установлено рецидивов и метастазов. В группе сравнения у 89 пациенток, у которых не применяли новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы, обнаружены рецидивы рака молочной железы у 9 пациенток и метастазы у 4.

Выводы:

1. Разработан способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы и применён в клинике у 86 пациенток.
2. Клинические испытания показали, что новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы способствует улучшению результатов химиотерапии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, чувствительность химиопрепарата к раку молочной железы.

Введение

Одним из компонентом комбинированного лечения рака молочной железы является химиотерапия [1,2]. По данным Н.И. Переводчиковой [2], чувствительность разработанных химиопрепаратов к злокачественной опухоли колеблется от 10% до 50%. Вряде случаев возникает резистентность химиопрепарата к злокачественной опухоли [3]. Появилась необходи-

мость определения индивидуальной чувствительности к раку молочной железы у пациенток к химиопрепарату для того, чтобы улучшить результаты химиотерапии.

Предложенные до настоящего времени способы определения чувствительности химиопрепарата к злокачественной опухоли сложны и в республиканских онкологических лечебных учреждениях их невозможно применять [4, 5, 6, 7, 8,9].

Цель исследования

Разработка нового доступного для республиканских онкологических лечебных учреждений способа определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы.

Материал и методы исследования

Способ применён у 86 пациенток основной группы с раком молочной железы (T2–3N1–2 M0), а у 89 пациенток группы сравнения с раком молочной железы тех же стадий не применяли.

Предлагаемый способ определения чувствительности химиопрепарата к злокачественной опухоли заключается в следующем (получен патент RU2534410 C2) [10].

У больной берут биопсийный материал троакаром из опухоли молочной железы. С помощью соскоба берут материал с поверхности биопсийного кусочка раковой опухоли и наносят взятый материал на предметное стекло.

Еще одно предметное стекло прилаживают к предметному стеклу с раковыми клетками для того, чтобы на обоих предметных стёклах был одинаковый материал.

На предметных стеклах делают метки: контрольный материал и основной материал. Контрольный материал окрашивают по Романовскому — Гимзе на предмет наличия раковых клеток. При наличии раковых клеток, которое подтверждено под микроскопом на контрольном предметном стекле, на основной материал капают 10–15 капель раствора химиопрепарата в соотношении: 4500 мл физиологического раствора и 750 мг фторурацила. Раствор готовят исходя из того, что в организме человека циркулирует в среднем 4500 мл крови, а разовая доза фторурацила составляет 750 мг.

Следовательно, до раковой опухоли пациентки доходит 750 мг фторурацила, растворенного в 4500 мл крови, то есть в соотношении 4500 мл:750 мг. Если сократить соотношение поровну, то получится соответственно:

$$\frac{4500_{\text{мл}}}{10} : \frac{750_{\text{мл}}}{10} = \frac{450}{15} : \frac{75}{15} = 30_{\text{мл}} : 5_{\text{мг}} \text{ фторурацила.}$$

Таким образом, в 30 мл физиологического раствора растворяют 5 мг фторурацила и получают в такой концентрации фторурацил, который приблизительно поступает в составе крови к раковой опухоли. Приготовленный раствор фторурацила в соотношении: в 30 мл физиологического раствора растворенный 5 мг фторурацила капают на основной материал раковых клеток на предметное стекло в количестве 10–15 капель на 2

часа. По истечении 2 часов основной материал окрашивают трепановым синим и смотрят под микроскопом. Если на предметном стекле нет раковых клеток или имеются обломки раковых клеток, значит к раку молочной железы пациентки фторурацил чувствителен. В случае обнаружения раковых клеток на предметном стекле (основной материал) то считается, что фторурацил не чувствителен к раку молочной железы данной больной. Вместо фторурацила можно использовать любой другой препарат с помощью аналогичных вычислений по приведённой выше схеме.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие рака молочной железы, информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования составили: тяжёлая почечная или печёночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, отказ пациента от участия в данном исследовании.

Критериями выхода больных из исследования были: появление побочных действий лекарственных препаратов; отказ пациента от продолжения исследования и лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistika 10 for Windows. Вычислена средняя арифметическая величина показателей, стандартная ошибка среднего, среднее квадратичное отклонение. Для выяснения значения различия параметров внутри одной группы использовался разностный критерий Стьюдента. Сравнение средних величин разных групп проводилось по двум критериям Стьюдента. Гипотеза нулевого эффекта отвергалась (критический уровень значимости — $P < 0,05$).

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 14 мая 2019 года.

Результаты

Предоперационная химиотерапия проведена в количестве 4 курсов с определением чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы у каждой пациентки (табл. 1).

Режимы химиопрепаратов и их сочетания, применённые нами, приведены в таблице 2.

В третьей подгруппе основной группы (25) пациенток в стадии T3N2M0 были случаи, когда химиотерапию про-

Таблица 1. Нозологические формы пациенток, у которых выполнена предоперационная химиотерапия по поводу рака молочной железы

Нозологическая форма, стадия РМЖ	Количество больных		Рецидивы и метастазы				
	ОГ	ГС	ОГ		ГС		
			Рец.	Мет.	Рец.	Мет.	
T2N1M0 /метастаз в подключичный л/узел	30	30	0	0	3	1	
T2N1M0 /метастаз в подмышечный л/узел	31	32	0	0	2	1	
T3N2M0 /метастазы в подключичный, подмышечный и подлопаточный лимфоузлы	25	27	0	0	4	2	
Всего	86	89	0	0	9	4	
Итого	175		0		9	4	
						P<0,005	

ОГ — основная группа; **ГС** — группа сравнения; **РМЖ** — рак молочной железы; **РЕЦ** — рецидив; **МЕТ** — метастаз.

Таблица 2. Режимы химиопрепаратов, применённые у 86 пациенток для химиотерапии по поводу рака молочной железы

№ п/п	Схема	Название химиопрепарата	Доза химиопрепарата и режимы
1	CMF	Циклофосфамид Метотрексат Фторурацил	100мг/м ² внутрь ежедневно с 1 по 14-й день, 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день, 500мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день. Повторить через 4 недели (интервал 2. недели).
2	VC	Винорельбин Капецитабин	25 мг/м ² в 1, 8, 15, 22 дни, 1000мг/м ² 2 р/день (2 г/м ² /сутки) 1–14дни. Интервал 1 неделя.
3	CAF	Циклофосфамид Доксорубин Фторурацил	100 мг/м ² внутрь или в/м с 1 -го по 14-й день, 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день 500 мг/м ² в/в в 1 -й и 8-й день. Повторить через 4 недели.
4	FAC	Фторурацил Доксорубин Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в в 1 -й день, 50 мг/м ² в/в в 1-й день, 500 мг/м ² в/в в 1 -й день. Повторить через 3 недели.
5	FEC	Фторурацил Эпирубин Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в в 1 -й день, 50–100 мг/м ² в/в в 1-й день, 500 мг/м ² в/в в 1 -й день. Повторить через 3 недели.
6	AC	Доксорубин Циклофосфамид	60 мг/м ² в/в в 1 -й день, 600 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторить через 21 день.
7	DA	Доксорубин Доцетаксел (таксотер)	50 мг/м ² в/в в 1 й день, 75 мг/м ² инфузия 1 час в 1-й день. Перерыв 3 недели
8	PA	Доксорубин Паклитаксел (Таксол)	50 мг/м ² в/в в 1 -й день, Затем:175мг/м ² в/в инфузия 3 ч после премедикации (не ранее чем через 4 ч после доксорубина!). Перерыв 3 недели

Таблица 2. Режимы химиопрепаратов, применённые у 86 пациенток для химиотерапии по поводу рака молочной железы

№ п/п	Схема	Название химиопрепарата	Доза химиопрепарата и режимы
9	CNF	Циклофосфамид Новантрон Фторурацил	500 мг/м ² в/в в 1 -й день, 10 мг/м ² в/в в 1-й день, 500 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторение через 3 недели.
10	NFL	Новантрон Лейковорин Фторурацил	12 мг/м ² в/в в 1 -й день, 300 мг суммарно в/в за 1 час до фторурацила, 350 мг/м ² в/в в 1,2, 3-й день. Повторение через 3 недели.
11	DAC	Доксорубин Доцетаксел (Таксотер) Циклофосфамид	50 мг/м ² в/в в 1 -й день, 75 мг/м ² инфузия 1 час в 1й день (после премедикации), 500 мг/м ² в/в в 1-й день. Перерыв на 3 недели
12	ED	Эпирубин (Фарморубин) Доцетаксел (Таксотер)	75 мг/м ² в/в в 1 -й день, 75 мг/м ² 21-часовая инфузия в 1-й день (на фоне премедикации). Перерыв 3 недели.
13	TCis	Доцетаксел (Таксотер) Цисплатин	75 мг/м ² в/в инфузия в течение 1 ч. в 1-й день, 75мг/м ² в/в в 1-й день. Повторение через 3 недели.
14	TN	Доцетаксел (Таксотер) Винорельбин (Навельбин)	75 мг/м ² 1-часовая инфузия (после премедикации) в 1-й день, 20 мг/м ² в/в в 1-й и 5-й день. Повторить через 3 недели.
15	CisT	Цисплатин Паклитаксел (Таксол)	60 мг/м ² в/в в 1 -й день, 90 мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день (на фоне премедикации). Повторение курса через 2 недели, всего 4–6 курсов.
16	TN	Паклитаксел (Таксол) Навельбин	135мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день (на фоне премедикации). 20мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день. Повторить через 3 недели.
17	NCis	Винорельбин (Навельбин) Цисплатин	20мг/м ² в/в в 1-й и 15-й день 80 мг/м ² в/в в 1 -й день. Повторение через 28 дней.
18	CACis	Циклофосфамид Доксорубин Цисплатин	400 мг/м ² в/в в 1 -й день, 40 мг/м ² в/в в 1 -й день, 40 мг/м ² в/в с 1 по 3-й день. Повторить через 3 недели.
19	MMM	Митомицин Митоксантрон (Новантрон) Метотрексат	8 мг/м ² в/в в 1 -й день, 8 мг/м ² в/в в 1-й день, 30 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторить через 5 недель.
20	TCisH	Доцетаксел (Таксотер) Цисплатин Трастузумаб (Герцептин)	70 мг/м ² в/в в 1, 22, 43, 64-й день, 70 мг/м ² в/в в 1, 22, 43, 64-й день, 4 мг/кг в 1 -й день, далее 2 мг/кг 1 раз в неделю в течение 11 недель.
21	GT	Гемцитабин (Гемзар) Паклитаксел (Таксол)	1000мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день 175мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день. Повторить через 3 недели.
22	GT	Гемцитабин (Гемзар) Доцетаксел (Таксотер)	900 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день, 75 мг/м ² в/в в 8-й день. Повторить через 3 недели.
23	GA	Гемцитабин (Гемзар) Доксорубин	1000мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день 60 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторить через 3 недели.

Таблица 3. Чувствительность химиопрепаратов к раку молочной железы у 86 пациенток основной группы

Группа химиопрепаратов	Название химиопрепарата	Чувствительность в процентах
антрациклины	Доксорубин (адриамицин)	42±1,5
хлорэтиламины	циклофосфамид	35±1,7
антагонисты фолиевой кислоты	метотрексат	35±1,5
антагонисты пиримидина	фторурацил	35±1,5
таксаны	таксол (паклитаксел)	60±2,2
таксаны	таксотер (доцетаксел)	80±2,8
винкаалкалоиды	навельбин (винорельбин)	50±1,5
антагонисты пиримидина	капецитабин (кселода)	35±1
антагонисты пиримидина	гемзар (гемцитабин)	25±1
соединения платины	цисплатин	60±2,5
таргентный препарат	герцептин (трастузумаб)	70±2,5
антрациклины	карминомицин	40±1,5
антрацендионы	митоксантрон	40±1,3
		P<0,005

водили до 6 курсов. Применение той или иной схемы зависело от наличия химиопрепаратов, чувствительности химиопрепарата (табл. 3) и переносимости организмом больных. Монохимиотерапия проведена у ограниченного количества больных.

Обсуждение

Схема CMF применялась обычно у пожилых, соматически ослабленных пациенток. Режим ТС (таксофер + циклофосфан) удобен оказался для пациенток с кардинальной патологией, так как отсутствуют в схеме антрациклины. Хорошие результаты показала схема КСФ (карминомицин + циклофосфан + фторурацил), чем схема АС. При режиме ТАС (доцетаксел + адриабластин + циклофосфамид) установлена проблема миелосупрессий и стоматитов. По этой причине не является приоритетной схема ТАС. При отсутствии чувствительности химиопрепараты менялись на чувствительные для химиотерапии рака молочной железы (табл. 3). В связи с тем, что у пациенток (86) основной группы определяли чувствительность химиопрепарата к раку молочной железы,

не установлены рецидивы и метастазы в данной группе пациенток. В группе сравнения у 89 пациенток с раком молочной железы установленные рецидивы у 9 пациенток и метастазы у 4, по-видимому, связаны с тем, что были использованы не чувствительные химиопрепараты или появилась резистентность к раку молочной железы у этих пациенток.

Выводы

1. Разработан способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы и применён в клинике у 86 пациенток.
2. Новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы доступен для республиканских онкологических учреждений, прост и эффективен.
3. Клинические испытания показали, что новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы способствует улучшению результатов химиотерапии рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белохвостова А.С. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенного Her-2-позитивного рака молочной железы: автореф. Дис., к.м.н.: 14.01.13 / Белохвостова А.С. — Обнинск. — 2018. — 21 с.
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 4 изд. — М.: Издательство «Практическая медицина», 2018. — 668 с.
3. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Тихомиров М.В. и соавт. Способ иммунофлуоресцентного анализа маркеров множественной лекарственной резистентности в солидных опухолях человека // Патент. — 2017. RU2 413 948 С1.
4. Иншаков А.Н. Фармако-динамическое моделирование чувствительности опухолевых клеток хронического лимфолейкоза и множественной миеломы к химиопрепаратам in vitro: автореф. дисс., к.м.н.: 14.01.02 / Иншаков А.Н. — Москва. — 2012. — С. 25.

5. Клименко В.В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы: автореф. дисс. . ., к.м.н.: 14.01.12 / Клименко Вероника Викторовна. — СПб. — 2015. — 24 с.
6. Кит О.И., Саманеева Н.Ю., Владимирова Л.Ю. и соавт. Способ оценки чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии больных местно-распространенным раком молочной железы // Патент. — 2017. RU2 616 532 C1. 7.
7. Dawood S., Broglio K., Valero V. et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer*. — 2008. — 113(9). — 2422–30.
8. Giraud S., Loum E. Bessette B., Feimeaux V. Tautrette T. Oncogramme, a new promising method for individualized breast tumour response testing for cancer treatment // *Anticancer Res.* — 2001. — 31. — № 1. — P. 139–145.
9. Ly A., Lester S.C., Dillon D. Prognostic factors for patients with breast cancer, traditional and new. *Surgical pathology*. — 2012. — 5. — 775–785.
10. Рамазанов М.Р., Нестеров М.И., Рамазанова З.М. Способ определения чувствительности злокачественной опухоли к химиопрепарату // Патент. — 2014. RU2 53 4410 C2. Оpubл. 2014.11.27.

© Рамазанов Муталим Рамазанович (rm.06-50@yandex.ru), Абдурахманова Загидат Мутаэлумовна (Abdurakhmava@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет

СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА И ВЛАГАЛИЩА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND THEIR RELATIONSHIP WITH GUT AND VAGINAL MICROBIOTA (LITERATURE REVIEW)

**A. Tolstova
M. Morozov
O. Rodin
N. Fazilov
A. Kokh
A. Bezzhonova**

Summary. Numerous problems associated with impaired reproductive function in women have shown that gender and sex steroids affect the composition of the intestinal and vaginal microbiome. Aim of this review is to summarize the available literature data about the relationship between microbiome and PCOS. Most of evidence has focused on the connection of intestinal bacteria with sex hormones and insulin-resistance. Studies show that steroid regulation of the gut microbiome may play a role in pathological situations of hormonal overload such as PCOS, in particular androgens may regulate the gut microbiome in women, and that hyperandrogenism may be associated with gut dysbiosis in PCOS. Understanding this fine-tuned interaction is key to maintaining women's reproductive health.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, gut microbiome, vaginal microbiome.

Толстова Анастасия Сергеевна

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва»
asyatol97@mail.ru

Морозов Максим Владимирович

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва»
morozov_mv93@mail.ru

Родин Олег Васильевич

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва»
rodin2oleg@gmail.com

Фазилов Никита Александрович

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва»
Fazilovnikita13@gmail.com

Кох Андрей Александрович

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва»
koh-andrei63@yandex.ru

Безжонова Ангелина Александровна

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва»
abezzhonova@mail.ru

Аннотация. Многочисленные проблемы, связанные с нарушением репродуктивной функции женщины, показали, что пол и половые стероиды влияют на состав микробиома кишечника и влагалища. Цель этого обзора — обобщить имеющиеся литературные данные о взаимосвязи между микробиомом и СПКЯ. Большинство доказательств было сосредоточено на связи кишечных бактерий с половыми гормонами и инсулинорезистентностью. Исследования показывают, что стероидная регуляция микробиома кишечника может играть роль в патологических ситуациях гормонального избытка, таких как СПКЯ, в частности андрогены могут регулировать микробиом кишечника у женщин и что гиперандрогения может быть связана с дисбактериозом кишечника при СПКЯ. Понимание этого тонко настроенного взаимодействия является ключом к сохранению репродуктивного здоровья женщин.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, микробиом кишечника, микробиом влагалища.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой причиной женского эндокринного бесплодия с высокой гетерогенностью, характеризующейся повышенным биосинтезом андрогенов яичниками, ановуляцией [1, 2]; тем не менее, СПКЯ влияет на некоторые аспекты общего здоровья женщин, с долгосрочными последствиями, выходящими далеко за пределы репродуктивного возраста [3, 4, 5]. Распространенность СПКЯ варьируется в зависимости от исследуемой популяции и используемых диагностических критериев и составляет от 8% до 13% [6].

Гиперандрогенизм (ГА) — одно из основных расстройств, которые могут характеризовать СПКЯ. Его чрезмерное производство яичниками или корой надпочечников приводит к дерматологическим нарушениям (акне, гирсутизм, андрогенная алопеция), изменению оси гипоталамус-гипофиз-гонад и нарушению регуляции фолликулогенеза яичников, что приводит к нарушению менструального цикла и бесплодию [6]. Согласно Европейскому обществу репродукции человека и эмбриологии СПКЯ определяется наличием 2 из следующих 3 признаков: олиго — и / или ановуляция, клинические и / или биохимические признаки гиперандрогения и / или морфология поликистозных яичников. Наличие 12 или более фолликулов размером 2–9 мм во всем яичнике или объем яичника = 10 см³ [8, 9].

Этиология СПКЯ до сих пор не ясна; однако было выявлено несколько факторов, участвующих в создании гормонального и метаболического дисбаланса, которые могут привести к развитию этого синдрома [9, 10, 11]. Наиболее авторитетной является теория Фрэнка, который считает СПКЯ генетически детерминированным заболеванием, клиническая и биохимическая гетерогенность которого зависит от взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды [12]. В этиологических гипотезах, выдвинутых на протяжении многих лет, сыграл свою роль тот факт, что помимо гинекологических проблем, СПКЯ может также приводить к системным метаболическим нарушениям (таким как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (ИР), ожирение, повышенный риск диабета II типа, сердечно-сосудистые заболевания). Несмотря на связь СПКЯ с ожирением, мало доказательств того, что диетические факторы или ожирение предрасполагают женщин к СПКЯ [13]. Однако метаболическая дисфункция возникает преимущественно у женщин с СПКЯ с диагнозом гиперандрогенизм и овуляторной дисфункцией, независимо от индекса массы тела [14, 15]. Хотя эти исследования предполагают, что гиперандрогения коррелирует с нарушением регуляции метаболизма, непонятно, почему женщины с СПКЯ становятся инсулинорезистентными и почему

у них более высокая частота инсулинорезистентности, чем прогнозируется их индексом массы тела. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут способствовать метаболической дисрегуляции за счет усиления выработки андрогенов яичниками и повышения биоактивности андрогенов за счет снижения выработки глобулинов, связывающих половые гормоны [16]. Кроме того, ожирение усугубляет инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и выработку андрогенов у женщин с СПКЯ [17], что приводит к порочному кругу гиперандрогении и инсулинорезистентности.

Кишечная и влагалищная микробиота играют весомую роль в патогенезе СПКЯ, а состояния СПКЯ также приводят к изменениям состава микробиоты. Во многих исследованиях сообщалось об изменениях кишечных микроорганизмов у женщин с СПКЯ [18]. Многочисленные доказательства привели к тому, что может существовать связь между микробиотой кишечника и метаболическими, репродуктивными проявлениями СПКЯ.

Кишечная микробиота. Микрофлора кишечника — это симбиотические микроорганизмы, обитающие в кишечном тракте человека. По размеру флоры микробиоту кишечника можно разделить на преобладающую и субдоминантную микрофлору. Первый относится к бактериям с высокой плотностью популяции, обычно выше 10–10 КОЕ / г, в основном включая облигатные, анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Clostridium*. В то время как субдоминантная микрофлора состоит из аэробных или факультативных анаэробных бактерий. Плотность населения и разнообразие микробиоты наиболее высоки в толстой кишке.

Кишечные микробы во многих отношениях тесно связаны со здоровьем человека. Микроорганизмы кишечника продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые играют важную роль в иммуномодуляции [19,20], например, в нейтрализации воспаления легких [21]. Изменения в составе кишечных микробов влияют на функцию печени, а хронические заболевания печени часто сопровождаются дисбактериозом кишечных микробов. Следовательно, регулирование кишечных микробов может быть потенциальной терапией заболеваний печени [22]. Микробиота кишечника также играет роль в возрастном сокращении мышц, изменении размера мышц, а также в составе и функции стареющего скелета [23]. Метаболиты, вырабатываемые микробиотой кишечника, такие как желчные кислоты, могут внести вклад в патогенез и развитие диабета и ожирения [24,25]. Что наиболее важно, основная функция кишечных бактерий — помочь хозяину переваривать пищевые субстраты, такие как углеводы, белки, фитохимические вещества и тому подобное. Эффективное поглощение,

абсорбция и утилизация метаболитов необходимы для обмена веществ в организме и энергетического обмена [26].

Кроме того, считается, что кишечная микробиота связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком, когнитивными функциями и гинекопатией, такими как гиперплазия эндометрия, эндометриоз, СПКЯ и бесплодие, регулируя уровни циркулирующих эстрогенов [27]. В заключение следует отметить, что микробиом кишечника вносит значительный вклад в поражение различных органов или тканей и играет важную роль в нормальном функционировании организма.

Влагалищная микробиота является динамичным и часто критическим фактором в этом патогенном взаимодействии, поскольку изменения характеристик влагалищной микробиоты приводят к потере обычно защищающих *Lactobacillus* spp. увеличивая тем самым риск нарушений репродуктивной функции. Эти изменения могут быть результатом дефицита эстрогена, противомикробной терапии, контрацептивов или других причин. Во влагалище микробы существуют в тонко настроенных мутуалистических отношениях с хозяином и обеспечивают первую линию защиты от колонизации условно-патогенными микроорганизмами. На протяжении всей жизни женщины микробиота влагалища претерпевает серьезные изменения, связанные с переходными репродуктивными периодами, такими как половое созревание и менопауза [28,29]. В эти периоды микробиота влагалища может влиять на репродуктивную физиологию хозяина, но также может зависеть от физиологии хозяина.

Предполагается несколько путей, с помощью которых некоторые конкретные виды связаны с фенотипами СПКЯ, но конкретный механизм взаимодействия микробов с СПКЯ остается неуловимым, что ограничивает поиск потенциальных методов лечения.

1. **Изменения микробиома кишечника у женщин с СПКЯ.** Взаимосвязь между СПКЯ и изменениями микробиоты кишечника в последние годы была предметом многочисленных исследований, которые показали значительную разницу в составе микробиома кишечника между пациентами с СПКЯ и здоровыми людьми из контрольной группы [30,31]. Разнообразие α и β определяет изменения микробиома: разнообразие альфа (α) рассматривается как показатель здоровья экосистемы и указывает количество видов, присутствующих в сообществе, которые занимают данную среду в конкретном сообществе, тогда как бета (β) разнообразие показывает, насколько одно сообщество похоже на другое [32,33,34]. В нескольких исследованиях сообщалось об изменении α и β разнообразия у пациентов с СПКЯ [35]. В допол-

нение к изменению общего состава микробиома те же исследования показали, что при СПКЯ также наблюдается изменение баланса некоторых видов бактерий [36]. Полезные бактерии, такие как лактобациллы и бифидобактерии, которые повышают иммунитет и всасывание питательных веществ, вместо этого значительно снижаются у пациентов с СПКЯ [37]. Модификации кишечной микробиоты при СПКЯ различны, иногда спорны и еще не полностью изучены. Однако в нескольких исследованиях была предпринята попытка изучить взаимосвязь между кишечной микробиотой и СПКЯ; большинство из них было сосредоточено на связи кишечных бактерий с инсулинорезистентностью и половыми гормонами.

2. **Микробиом кишечника и инсулинорезистентность.** Инсулинорезистентность (ИР) вместе с ожирением тесно связана с микробиомом кишечника, механизмы, которые связывают ИР, микробиом кишечника и СПКЯ, разнообразны [38]. Дисбаланс микробиоты кишечника, повышающий проницаемость кишечника, может определять хроническое воспаление слабой степени за счет активации иммунной системы. Провоспалительные цитокины нарушают функцию рецептора инсулина, вызывая ИР / гиперинсулинемию; действительно, было установлено, что с повышенной проницаемостью кишечника и последующим введением ЛПС в кровообращение мышей и людей повышаются уровни глюкозы в крови и инсулина натощак [39,40]. Другая возможная связь между микробиомом кишечника и ИР включает желудочно-кишечные гормоны, такие как грелин и пептид, оба демонстрируют отрицательную корреляцию с ИР и ИМТ [20,41]. Однако не во всех исследованиях были обнаружены различия в уровнях грелина и пептида у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами, хотя микробиота кишечника может вызывать изменение секреции этих гормонов, что приводит к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [42,43]. Взаимосвязь между микробиотой кишечника, медиаторами оси мозг-кишечник и фенотипами СПКЯ еще недостаточно изучена. На сегодняшний день широко признано, что существует связь между ИР у пациентов с СПКЯ и дисбактериозом кишечника. Действительно, как упоминалось выше, состав микробиома кишечника у пациентов с СПКЯ значительно изменен по сравнению с таковым у женщин без СПКЯ. Изменения кишечной микробиоты гораздо более выражены при формах СПКЯ с ИР, которые имеют самый высокий уровень *Bacteroidaceae* и большее снижение *Prevotellaceae* по сравнению с женщинами с СПКЯ без ИР. Более того, пациенты с ИР показали значительную разницу в количестве

Ruminococcaceae и Lachnospiraceae по сравнению с пациентами, чувствительными к инсулину.

3. **Микробиом кишечника и половые гормоны.** Существует множество доказательств того, что пол влияет на состав микробиома кишечника. Действительно, микробиом женщин, по сравнению с микробиомом мужчин, характеризуется большим α -разнообразием и относительно меньшим представительством *Bacteroides* [44]. Были выделены и другие многочисленные различия в микробиоте обоих полов. *Prevotella* имеет сильную положительную корреляцию с тестостероном и отрицательную связь с концентрацией эстрадиола, поэтому у мужчин их было больше, чем у женщин [45]. Более того, у мужчин было более низкое содержание *Clostridia*, *Methanobrevibacter* и *Desulfovibrio* по сравнению с женщинами [46]. Эти различия могут быть вызваны половыми хромосомами или половыми гормонами; в то время как первый не был описан, последний был тщательно изучен в исследованиях на крысах, которые подтвердили влияние кастрации на микробиом кишечника [47,48]. Половые гормоны могут определять изменения микробиома кишечника, активируя рецепторы, присутствующие в желудочно-кишечном тракте, изменяя активность бета-глюкуронидазы или модулируя системный или кишечный иммунитет. Таким образом, была постулирована связь, возможно причинная, между гиперандрогенизмом СПКЯ и изменениями микробиома кишечника. Кроме того, секреция андрогенов и последующая гиперандрогения, вызванная ИР, способна стимулировать разложение висцеральной жировой ткани, что приводит к увеличению свободных жирных кислот, что еще больше увеличивает уровни ИР, создавая порочный круг, способствующий возникновению и развитию СПКЯ [49]. Тем не менее, четкая корреляция между гиперандрогенизмом и микробиомом кишечника в определении генеза СПКЯ отсутствует.

4. **Микробиом нижних отделов половых путей у пациентов с СПКЯ.** Менопауза, половые гормоны (особенно эстроген), возраст и гигиенические привычки могут влиять на состав микробиома нижних половых путей (НПП), поскольку женщины в препубертатном и постменопаузальном возрасте представляют разные виды микробов. Основными факторами, ведущими к изменению микробиома НПП у пациенток с СПКЯ, являются нерегулярные менструации и аномальные уровни гормонов [50]. Мы знаем, что во время нормального менструального цикла эстроген и прогестерон вызывают периодические изменения в эпидермальных клетках репродуктивного тракта, которые могут играть решающую роль в поддер-

жании микросреды НПП, и, учитывая нерегулярность менструального цикла у пациенток с СПКЯ, это может сильно изменить состав микробиомов НПП пациентов с СПКЯ. Микробиом влагалища и матки претерпевает небольшие изменения между двумя фазами менструального цикла (пролиферативная и секреторная фаза): пролиферативный период, по-видимому, связан с увеличением бактериальной пролиферации во влагалище и эндометрии, что может быть причиной того, что микроорганизм в половые пути больных СПКЯ легче изменить. Существенная разница в количестве таксонов между СПКЯ и здоровыми женщинами в микробиомах влагалища и цервикального канала была продемонстрирована секвенированием гена 16S рРНК в общей сложности на 194 микробных образцах. В частности, наблюдалась большая неоднородность состава микробиома как во влагалище, так и в цервикальном канале со значительно сниженной долей *Lactobacillus* и, наоборот, увеличением нескольких потенциальных патогенных таксонов, таких как *Gardnerellavaginalis*, *Chlamydia trachomatis* и *Prevotella*, у пациенток с СПКЯ. Более чем один автор обнаружил тесную связь между началом вагиноза, бесплодием, аборт, мертворождением, преждевременными родами, повторной неудачей имплантации и многими другими неблагоприятными исходами беременности, а также снижением уровня *Lactobacillus spp.* в женских половых путях [51]. Сообщалось, что виды *Gardnerella* и *Prevotella* тесно связаны с бактериальным вагинозом (БВ), который часто упускается из виду и может быть трудно лечить из-за легких рецидивов и повышения восприимчивости женщины к другим типам инфекций, включая ВИЧ [52]. *Gardnerellavaginalis* также может быть обнаружена в эндометрии примерно у половины женщин с БВ и может оказывать неблагоприятное воздействие на процедуру имплантации эмбриона и даже на рост плода. Учитывая, что женщины с СПКЯ часто страдают от бесплодия, абортов, остановки плода, преждевременных родов и ряда других неблагоприятных репродуктивных исходов, состав микроорганизмов в НПП женщин с СПКЯ может привести к этим неблагоприятным репродуктивным фенотипам.

5. **Метаболиты, связанные с дисбактериозом кишечника и СПКЯ** Хотя ассоциация не является причинно-следственной связью, изучение профилей метаболитов у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми контрольными женщинами может дать представление о взаимодействиях хозяин / микроб, опосредованных метаболитами, которые могут влиять на патологию СПКЯ. Раннее исследование на женщинах показало, что повышенный

уровень лактата в сыворотке крови связан с СПКЯ [53], а лактат, продуцируемый хозяином, проникает в просвет кишечника и служит субстратом для бактерий, утилизирующих лактат, потенциально оказывая избирательное давление в микросреде кишечника. Более того, 2 исследования сообщили о связи между повышенным уровнем N-оксида триметиламина (ТМАО) в сыворотке крови и СПКЯ у женщин. N-оксид триметиламина — это печеночный метаболит, который происходит из триметиламина, который продуцируется кишечными микробами из пищевых предшественников. Повышенные уровни ТМАО связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя измерение метаболитов, связанных с микробиотой, в системном кровотоке у женщин с СПКЯ может помочь выявить механизмы регуляции физиологии хозяина кишечными бактериями, исследование изменений метаболитов в кишечнике или кале (в качестве заместителя) также может выявить регуляторные механизмы. В соответствии с этим, 1 исследование модели индуцированного летрозолом СПКЯ на крысах показало значительное снижение фекальных короткоцепочечных жирных кислот, которые продуцируются кишечной бактериальной ферментацией клетчатки и служат сигнальными молекулами в организме хозяина.

Взаимосвязь между желчными кислотами, кишечной микробиотой и метаболическими заболеваниями подчеркивает растущую ключевую роль желчных кислот в регуляции метаболических заболеваний, включая, СПКЯ. Первичные желчные кислоты служат субстратом для микробных ферментов кишечника, которые приводят к образованию вторичных желчных кислот, которые рециркулируют между кишечником и печенью посредством энтерогепатической циркуляции [54]. Исследование глико- и тауро-конъюгированных первичных желчных кислот в системном кровотоке показало, что они были на более высоком уровне у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин, и были положительно связаны с ГК. С другой стороны, другое исследование показало, что уровень гликохолевой кислоты в сыворотке крови был ниже у женщин с СПКЯ, чем у женщин без заболевания. Кроме того, целенаправленная метаболомика показала, что вторичные желчные кислоты, гликодеоксихолевая кислота (ГДХК) и тауроурсодезоксихолевая кислота (ТУДХК) были ниже в сыворотке и кале женщин с СПКЯ и нормальным весом по сравнению со здоровыми женщинами. Интересно, что ТУДХК, как сообщается, снижается у мышей, получавших трансплантацию фекального микробиома от женщин с СПКЯ или трансплантацией *B. Vulgatus*, предполагая, что измененной микробиоты кишечника было достаточно, чтобы вызвать изменения

в конкретных уровнях желчных кислот. Помимо своей функции по абсорбции липидов, желчные кислоты действуют как сигнальные молекулы, связывая и активируя рецепторы, такие как фарнезоидный рецептор, рецептор витамина D, рецептор прегнана X, рецептор сфингозин-1-фосфата 2 и мускариновый рецептор M2. Это предполагает роль передачи сигналов желчной кислоты через рецептор фарнезоида X в регуляции метаболизма. Однако вклад определенных желчных кислот и кишечных бактерий, деконъюгирующих желчные кислоты (например, *Bacteroides*), в СПКЯ остается неясным.

С лучшим пониманием роли микробиома в патогенезе СПКЯ были предприняты большие усилия для разработки новых вариантов лечения для лечения СПКЯ [55]. Литература была посвящена пробиотикам, пребиотикам и симбиотикам, а также более инновационным методам трансплантации фекальной микробиоты.

Пробиотики, пребиотики и синбиотики

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина». Пробиотические микроорганизмы естественным образом содержатся в ферментированных продуктах: они обладают антиоксидантным, антимикробным, противовоспалительным действием, улучшают метаболические параметры, модулируют микробиоту кишечника и регулируют иммунную систему. Применение пробиотиков в качестве терапии подразумевает соответствующее добавление пробиотиков для лечения заболеваний.

Хотя основной механизм остается неясным, терапия пробиотиками показала положительный эффект на метаболический профиль у женщин с СПКЯ [56]. Ахмади и др. сообщили, что добавление пробиотиков (*L. acidophilus*, *L. casei* и *B. bifidum*) в течение 12 недель вызвало статистически значимое снижение веса и ИМТ у пациентов с СПКЯ по сравнению с плацебо, с положительным влиянием на гликемию, триглицериды (TG) и холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Подобные результаты с добавлением *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum* и *Streptococcus thermophilus* были описаны у женщин с СПКЯ в течение 8 недель со значительным снижением уровня глюкозы в плазме и сывороточного инсулина [57]. Более того, Rashad et al. обнаружили, что добавление пробиотиков (*L. delbrueckii* и *L. fermentum*) в течение 12 недель значительно снижает уровни гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности с дополнительным улучшением липидного профиля. Пробиотическая терапия с *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*

и *L. gasseri* также доказали возможную роль в модуляции воспалительных процессов при введении в течение 12 недель женщинам с СПКЯ [58].

В метаанализе, не обнаружили значительного влияния пробиотических добавок на антропометрические показатели, такие как вес, ИМТ и окружность талии, у пациентов с СПКЯ по сравнению с плацебо; вместо этого они обнаружили значительное влияние на гликемический контроль, с более низкими уровнями инсулина и на метаболизм липидов, за счет снижения уровней ТГ в сыворотке и повышения ЛПВП. Эти данные предполагают, что добавки с пробиотиками могут применяться в качестве дополнительной терапии для лечения СПКЯ. Влияние пробиотической терапии на гормональный фон женщин с СПКЯ не так широко. В недавнем метаанализе Шамасби и др. Сообщили о значительном влиянии пробиотиков на контроль гормональных и воспалительных показателей: значительное снижение индекса свободных андрогенов и малонового диальдегида (МД), а также увеличение связывания половых гормонов.

Другое исследование показало, что добавление пробиотиков женщинам с СПКЯ в течение 12 недель оказало благотворное влияние на уровни общего тестостерона, но не повлияло на другие метаболические профили. Примечательно, что пробиотики и их дозировки, используемые в исследованиях, широко варьировались, и именно поэтому в будущих исследованиях потребуются стандартизация этих аспектов.

Из пребиотиков наиболее известны фруктоолигосахариды (ФОС), инулин, галактоолигосахариды (ГОС) и лактулоза. Они изменяют состав микробиоты, положительно влияя на здоровье хозяина.

Некоторые исследования показали, что пребиотики положительно влияют на метаболические маркеры и иммуномодулирующие свойства, поскольку они вызывают рост как *Bifidobacterium*, так и *Lactobacillus*, что, в свою очередь, приводит к значительному снижению уровня глюкозы в плазме натощак, сывороточного ТГ, общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также значительное повышение уровня холестерина ЛПВП [59]. В этом смысле указали, что некоторые пребиотики непосредственно управляют гипергликемией. Эти результаты могут указывать на то, что присутствие пребиотиков, наряду с пробиотиками, улучшает их эффективность в снижении уровня ЛПНП. Более того, пробиотики (или синбиотики) могут снижать уровень триглицеридов (средняя разница (МД) –17,51 мг / дл, 95% доверительный интервал от –29,65 до –5,36). Уровни андрогенов, гирсутизм и нарушения менструального цикла также могут улучшиться за счет постоянного потребления декстрина у женщин с СПКЯ.

Однако необходимы дополнительные исследования для выяснения и сравнения эффективности нескольких штаммов пробиотиков и различных доз пробиотиков, определения надлежащей продолжительности лечения и демонстрации пользы для здоровья пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в отношении клинических исходов при СПКЯ [60].

Заключение

Данный обзор литературы показало, что микробиом тесно связан с терапевтическими подходами ко многим заболеваниям.

Во-первых, микробиом может влиять на реакцию, на лекарства и терапию; во-вторых, микробиом сам по себе является источником новой терапии.

Дисбактериоз кишечной микробиоты, возникающий при СПКЯ, приводит к уменьшению разнообразия, а избыток некоторых видов бактерий вызывает метаболические нарушения.

Текущие данные подчеркивают вклад микробиома кишечника в состояние, не связанные с кишечником, и новые исследования продемонстрировали его участие в СПКЯ, развивается дисфункция яичников, наряду с иммунными изменениями и инсулинорезистентностью [56,57,58,59].

На сегодняшний день причинный вклад состава микробиоты кишечника и нарушения вторичного биосинтеза желчных кислот в патогенезе СПКЯ, по-видимому, доказан. В свете этих данных можно полагать, что будущий терапевтический подход к СПКЯ может включать микробиоту кишечника.

Добавление пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков женщинам с СПКЯ, по-видимому, улучшает многие биохимические показатели и благотворно влияет, но механизм до сих пор неясен. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить роль этих агентов в лечении или, возможно, в профилактике СПКЯ.

Также существенную роль играет и экосистема влажной поверхности человека, она представляет собой динамическую среду, в которой микробы могут влиять на физиологию хозяина, но также и в которой физиология хозяина может влиять на состав и функцию микробиоты влажной поверхности. Виды *Lactobacillus* исторически были связаны со здоровьем влажной поверхности у женщин с СПКЯ из-за прямого и косвенного защитного характера, обеспечиваемого продуктами *Lactobacillus*, такими как молочная кислота и бактериоцины, среди других, против разложения слизи и ингибирования патогенов. Сообщаемый непо-

стоянный врожденный иммунный ответ, наблюдаемый у *Lactobacillus*- подчеркивает необходимость более глубокого функционального понимания взаимодействия между микробиотой влагалища и физиологией хозяина [28].

Будущие проспективные и особенно рандомизированные клинические исследования необходимы для объяснения механизмов, лежащих в основе этой ассоциации, причин дисбиоза кишечной микробиоты и роли кишечной и влагалищной микробиоты в СПКЯ.

ЛИТЕРАТУРА

- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J., Andersen M., Azziz R., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2018; Vol.33:1602–1618.
- Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2016;- Vol.31:2841–2855.
- Lambrinoudaki I., Armeni E. Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019;- Vol.17:579–590.
- Puurunen J., Piltonen T., Morin-Papunen L., Perheentupa A., Järvelä I., Ruokonen A., Tapanainen J.S. Unfavorable Hormonal, Metabolic, and Inflammatory Alterations Persist after Menopause in Women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;- Vol.96:1827–1834.
- Della Corte L., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Valenti G., Morra I., Boccellino A., Zizolfi B., Santangelo F., De Rosa N., Sapia F., et al. Current evidences and future perspectives on patient-oriented treatments for polycystic ovary syndrome: An overview. *Ital. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;- Vol.30:2385.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S.E., Legro R.S., Lizneva D., Horowitz-Natterson B., Teede H.J., Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;- Vol.2:16057.
- Zawadzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Toward a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F., Merriam G.R., editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific Publications; Oxford, UK: 1992. Vol. 377–384.
- Chang J., Azziz R., Legro R., Dewailly D., Franks S., Tarlatzis R., Fauser B., Balen A., Bouchard P., Dalgien E., et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004;- Vol.81:19–25.
- Giampaolino P., Della Corte L., De Rosa N., Mercurio A., Bruzzese D., Bifulco G. Ovarian volume and PCOS: A controversial issue. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;- Vol.34:229–232.
- Giampaolino P., Morra I., Della Corte L., Sparice S., Di Carlo C., Nappi C., Bifulco G. Serum anti-Mullerian hormone levels after ovarian drilling for the second-line treatment of polycystic ovary syndrome: A pilot-randomized study comparing laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;- Vol.33:26–29.
- Giampaolino P., De Rosa N., Della Corte L., Morra I., Mercurio A., Nappi C., Bifulco G. Operative transvaginal hydrolaparoscopy improve ovulation rate after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;- Vol.34:32–35.
- Franks S., McCarthy M., Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: Involvement of genetic and environmental factors. *Int. J. Androl.* 2006;- Vol.29:278–285.
- Merkin SS, et al. (2017) Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 106, Vol.16–24
- Barber TM, et al. (2017) Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66, Vol. 513–517
- Moggetti P, et al. (2017) Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98, E628–E637
- Barbieri RL, et al. (2018) Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 62, Vol.904–910
- Plymate SR, et al. (2018) Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 67, Vol.460–464
- Stepto NK, et al. (2018) Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 28, Vol.777–784
- W. Ratajczak, A. Ryl, A. Mizerski, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs).-Vol. 66 (1) (2019), pp. 1–12
- L. Lin, J. Zhang «Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases».-Vol.18 (1) (2017), p. 2
- J.P. Mcaleer, J.K. Kolls Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity.-Vol. 48 (1) (2018), pp. 39–49
- C.A. Woodhouse, V.C. Patel, A. Singanayagam, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. — Vol.47 (2) (2018), pp. 192–202
- G.J. Grosicki, R.A. Fielding, M.S. Lustgarten Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis.-Vol.102 (4) (2018), pp. 433–442
- W. Aw, S. Fukuda Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. — Vol. 9 (1) (2018), pp. 5–12
- H. Liu, C. Hu, X. Zhang, et al. Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes.-Vol. 9 (1) (2018), pp. 13–20
- I. Rowland, G. Gibson, A. Heinken, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components.-Vol. 57 (1) (2018), pp. 1–24
- J.M. Baker, L. Al-Nakkash, M.M. Herbst-Kralovetz Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications.-Vol.103 (2017), — Vol. 45–53.

28. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, Koenig SSK, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ & Ravel J (2019). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 4. Vol.132,52.
29. Galhardo C.L., Soares J.M., Simões R.S., Haidar M.A., Rodrigues de Lima G. & Baracat E.C. (2018). Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.*-Vol.33, 85–89.
30. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2017;- Vol.464:59–65.
31. Fangyuan C., Zhiwen L.A.I., Zusen X.U. Analysis of the gut microbial composition in polycystic ovary syndrome with acne. *Zigong Matern. Child. Health Hosp.* 2019;- Vol.35:2246–2251.
32. Zhou L., Ni Z., Cheng W., Yu J., Sun S., Zhai D., Yu C., Cai Z. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS. *Endocr. Connect.* 2020;- Vol.9:63–73.
33. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., Trummer C., Zachhuber V., Leber B., Horvath A., Pieber T.R., Gorkiewicz G., Stadlbauer V., et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS ONE*. 2017;- Vol.12.
34. Liu R., Zhang C., Shi Y., Zhang F., Li L., Wang X., Ling Y., Fu H., Dong W., Shen J., et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Front. Microbiol.* 2017;- Vol.8:324.
35. Torres P.J., Siakowska M., Banaszewska B., Pawelczyk L., Duleba A.J., Kelley S.T., Thackray V.G. Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;- Vol.103:1502–1511
36. Insenser M., Murri M., Del Campo R., Ángeles Martínez-García M., Fernández-Durán E., Escobar-Morreale H.F. Gut Microbiota and the Polycystic Ovary Syndrome: Influence of Sex, Sex Hormones, and Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;-Vol.103:2552–2562.
37. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* 2017;- Vol.474:1823–1836.
38. Thackray V.G. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019;- Vol.30:54–65.
39. Qi X., Yun C., Sun L., Xia J., Wu Q., Wang L., Wang L., Zhang Y., Liang X., Gonzalez F.J., et al. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat. Med.* 2019;- Vol.25:1225–1233.
40. Zeng B., Lai Z., Sun L., Zhang Z., Yang J., Li Z., Lin J., Zhang Z. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): A pilot study. *Res. Microbiol.* 2019;- Vol.170:43–52.
41. Sherman S., Sarsour N., Salehi M., Schroering A., Mell B., Joe B., Hill J.W. Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. *Gut Microbes.* 2018;- Vol.9:400–421.
42. Guo Y., Qi Y., Yang X., Zhao L., Wen S., Liu Y., Tang L. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS ONE*. 2017;- Vol.11.
43. Jiao N., Baker S.S., Nugent C.A., Tsompana M., Cai L., Wang Y., Buck M.J., Genco R.J., Baker R.D., Zhu R., et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: A meta-analysis. *Physiol Genomics*. 2018;-Vol.50:54–244.
44. Chen T., Long W., Zhang C., Liu S., Zhao L., Hamaker B.R. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Sci. Rep.* 2017;- Vol.7:1–7.
45. Haro C., Rangel-Zúñiga O.A., Alcalá-Díaz J.F., Gómez-Delgado F., Pérez-Martínez P., Delgado-Lista J., Quintana-Navarro G.M., Landa B.B., Cortés J.A.N., Tena-Sempere M., et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS ONE*. 2016;- Vol.11.
46. Harada N., Hanaoka R., Horiuchi H., Kitakaze T., Mitani T., Inui H., Yamaji R. Castration influences intestinal microflora and induces abdominal obesity in high-fat diet-fed mice. *Sci. Rep.* 2016;- Vol.6:23001.
47. Choi S., Hwang Y.-J., Shin M.-J., Yi H. Difference in the Gut Microbiome between Ovariectomy-Induced Obesity and Diet-Induced Obesity. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2017;27:2228–2236.
48. Barrea L., Marzullo P., Muscogiuri G., Di Somma C., Scacchi M., Orio F., Aimaretti G., Colao A., Savastano S. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr. Res. Rev.* 2018;-Vol.31:291–301.
49. Wang L., Zhou J., Gober H.-J., Leung W.T., Huang Z., Pan X., Li C., Zhang N., Wang L. Alterations in the intestinal microbiome associated with PCOS affect the clinical phenotype. *Biomed. Pharmacother.* 2021;-Vol.133:110958.
50. Ratajczak W., Rył A., Mizerski A., Walczakiewicz K., Sipak O., Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) *Acta Biochim. Pol.* 2019;- Vol.66:1–12.
51. Zhang J., Sun Z., Jiang S., Bai X., Ma C., Peng Q., Chen K., Chang H., Fang T., Zhang H. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis. *mSystems*. 2019;-Vol.17–19.
52. Scheiman J., Lubner J.M., Chavkin T.A., et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019;-Vol.25(7):1104–1109.
53. Gillis C.C., Hughes E.R., Spiga L., et al. Dysbiosis-associated change in host metabolism generates lactate to support salmonella growth. *Cell Host Microbe*. 2018;- Vol.23(1):54–64.
54. Eyupoglu N.D., Caliskan Guzelce E., Acikgoz A., et al. Circulating gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;-Vol.91(6):810–815.
55. Huang J., Liu L., Chen C., Gao Y. PCOS without hyperandrogenism is associated with higher plasma trimethylamine N-oxide levels. *BMC Endocr Disord.* 2020;- Vol.20(1):1–9.
56. Ahmadi S., Jamilian M., Karamali M., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Taghizadeh M., Memarzadeh M.R., Asemi Z. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum. Fertil.* 2017;- Vol.20:254–261.

57. Rashad N.M., El-Shal A.S., Amin A.I., Soliman M.H. Effects of probiotics supplementation on macrophage migration inhibitory factor and clinical laboratory feature of polycystic ovary syndrome. *J. Funct. Foods.* 2017;- Vol.36:317–324.
58. Heshmati J., Farsi F., Yosae S., Razavi M., Rezaeinejad M., Karimie E., Sepidarkish M. The Effects of Probiotics or Synbiotics Supplementation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019;-Vol.11:1236–1247.
59. Shamasbi S.G., Ghanbari-Homayi S., Mirghafourvand M. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2019;- Vol.59:433–450.
60. Shamasbi S.G., Dehgan P., Charandabi S.M.-A., Aliasgarzadeh A., Mirghafourvand M. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. *Eur. J. Nutr.* 2018;- Vol.58:629–640.

© Толстова Анастасия Сергеевна (asyatol97@mail.ru), Морозов Максим Владимирович (morozov_mv93@mail.ru),
Родин Олег Васильевич (rodin2oleg@gmail.com), Фазиллов Никита Александрович (Fazilovnikita13@gmail.com),
Кох Андрей Александрович (koh-andrei63@yandex.ru), Безжонова Ангелина Александровна (abezzhonova@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ

GESTIONAL DIABETES MELLITUS AS A RISK FACTOR OF ADVERSE PREGNANCY

*E. Chaplygina
E. Gyzhvina*

Summary. The incidence of gestational diabetes mellitus tends to increase, this cannot but be reflected in the course of pregnancy. Even before the onset of pregnancy, a woman has certain risk factors for the development of gestational diabetes mellitus, which inevitably leads to the onset of the disease. In turn, gestational diabetes threatens not only the health of a woman, but is also able to influence the course and outcome of pregnancy, leading to the development of certain complications. The severity of these complications largely depends on the compensatory capabilities of the mother's body, which tend to decrease with age.

Keywords: pregnancy, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, pregnancy complications, insulin resistance, glucose tolerance test, decreased glucose tolerance.

Чаплыгина Екатерина Владимировна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский университет»;
врач акушер-гинеколог,
ГБУЗ АО «Клинический родильный дом»
nutty90@mail.ru

Гужвина Елена Николаевна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
agta@astranet.ru

Аннотация. Заболеваемость гестационным сахарным диабетом имеет тенденцию к росту, это не может не отражаться на течении беременности. Еще до наступления беременности женщина имеет те или иные факторы риска развития гестационного сахарного диабета, что неминуемо приводит к возникновению заболевания. В свою очередь гестационный диабет угрожает не только здоровью женщины, но и способен влиять на течение и исход беременности, приводя к развитию тех или иных осложнений. Выраженность этих осложнений в большей мере зависит от компенсаторных возможностей организма матери, которые имеют свойство снижаться с возрастом.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, осложнения беременности, инсулинорезистентность, глюкозотолерантный тест, пониженная толерантность к глюкозе.

Сахарный диабет (СД) смело можно называть болезнью 21 века. По данным ВОЗ к 2030 году диабет станет седьмой причиной смерти во всем мире. На сегодняшний день 90% случаев СД приходится на диабет 2 типа или как его еще называют «болезнь цивилизации», т.к. это состояние является результатом современного образа жизни. [5] Современные женщины репродуктивного возраста зачастую вступают в беременность с уже пониженной толерантностью к глюкозе. И если до беременности организм женщины способен справиться с избытком поступающей глюкозы, то во время беременности — пониженная толерантность к глюкозе провоцирует состояние патологической инсулин резистентности, которая в свою очередь лежит в основе патогенеза гестационного сахарного диабета (ГСД).

Диагноз матери — ГСД, не должен быть упущен неонатологами. ГСД — состояние хоть и временное, но очень коварное. Благодаря своей неярко выраженной клинике данная патология выявляется достаточно поздно.

Поэтому даже если заболевание было диагностировано, и к моменту родов уровень глюкозы крови беременной нормализован, то до момента постановки диагноза плод какое-то время находился в состоянии гипергликемии. Повышенная нагрузка глюкозы оказывает отрицательное влияние на плод внутриутробно, создавая не благоприятные условия для его развития, проявляющиеся зачастую хронической плацентарной недостаточностью и макросомией, которая в свою очередь может стать причиной родового травматизма новорожденного. [2,3]

В виду того, что инсулинорезистентность, которая лежит в основе развития ГСД, является физиологичной для беременности и не вызывает отрицательных эффектов (в условиях нормально протекающей беременности) показатель верхней границы нормы уровня глюкозы венозной плазмы крови беременной смещена до 5.0 ммоль/л. Тогда как нормой глюкозы венозной плазмы крови у не беременной на сегодняшний день принят уровень 6.0 ммоль/л. [1, 4]

Таблица 1. факторы риска развития ГСД, у исследуемых беременных

Факторы риска	Частота встречаемости	
	Основная группа (n100)	Группа контроля (n80)
Отягощенный акушерский анамнез (искусственный и самопроизвольный аборты)	56%	8,8%
Ожирение	40%	13,75%
Отягощенная наследственность по сахарному диабету	17%	0%
Хроническая артериальная гипертензия	8,5%	0%
Недостаточность питания (ИМТ менее 18,5)	7,4%	0%
Роды крупным плодом в анамнезе	4,2%	6,25%
Курение	3,2%	2,5%
Перинатальные потери, фетопатии в предыдущих беременностях	2%	0%

Таблица 2. осложнения ГСД

Осложнения беременности	Частота встречаемости	
	Основная группа (n100)	Группа контроля (n80)
Отеки	31%	1,25%
Нарушение гемодинамики I А степени	18%	0%
Нарушение гемодинамики II степени	1%	0%
Многоводие	10,6%	5%
Роды крупным плодом	10,6%	6,25%
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН)	10,6%	6,25%
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	9,6%	3,75%
Задержка внутриутробного развития плода	6,7%	2,5%
Преэклампсия	5,3%	0%
Маловодие	4,2%	5%
Вызванная беременностью артериальная гипертензия	3,2%	1,25%
Преждевременные роды	3,2%	0%
Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОПВ)	13,8%	3,75%

В свою очередь состояние сниженной толерантности к глюкозе легко поддается коррекции диетой, поэтому чем раньше будет установлен диагноз ГСД, тем легче предотвратить осложнения беременности. Это означает, что женщинам, находящимся в группе риска по развитию ГСД стоит задуматься об изменении пищевых привычек еще до наступления беременности, на этапе планирования.

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни родивших женщин, которым был выставлен диагноз ГСД. В исследовании было обработано 100 историй. Группу контроля составили 80 условно здоровых (без ГСД) родильниц. Беременные с ГСД были условно

разделены на возрастные группы: менее 20 лет, в процентном соотношении составили 6%, столько же (6%) пришлось на возрастную группу более 40 лет, возраст 30–39 лет составил 42% от общего количества, большинство пришлось на возрастную группу 20–29 лет, что составило 46%. Повторнородящие из данного количества составили 55%, первородящие 45%.

Согласно данным ретроспективного анализа у данной группы беременных имели место такие осложнения ГСД как:

Необходимо отметить, что в группе беременных с ПИОПВ отмечалось сочетание данной патологии с кольпи-

Таблица 3. Распределение осложнений беременности по возрастным группам

Осложнения беременности	Возрастные группы			
	Менее 20 лет	20–29 лет	30–39 лет	Более 40 лет
Нарушение гемодинамики I А степени	0%	4.3%	26%	50%
Нарушение гемодинамики I Б, II степени	0%	0%	4.8%	0%
Многоводие	0%	8.7%	11.9%	33.3%
Роды крупным плодом	0%	8.7%	7.2%	16.6%
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН)	0%	6.5%	11.9%	0%
Задержка внутриутробного развития плода	33.3%	6.5%	0%	0%
Преэклампсия	0%	2.2%	4.8%	16.7%
Маловодие	0%	2.2%	2.4%	0%

Таблица 4. Оперативная активность

Оперативная активность	Вакуум — аспирация	Ручное обследование полости матки	Ручное отделение плаценты	Операция кесарева сечения	
				Экстренная	Плановая
	3.2%	3.2%	3.2%	34%	
				43.7%	56.3%

том, как специфическим, так и не специфическим в большинстве случаев, а также с многоводием, хроническим или гестационным пиелонефритом, многоплодной беременностью. Так что роль ГСД в развитии ПИОПВ сомнительна.

Проводя анализ хочется выделить в одну группу такие осложнения как хроническая внутриутробная гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода, т.к. в их формировании задействован один механизм — фетоплацентарной недостаточности. Суммируя полученное, можно сделать вывод от том, что при ГСД практически треть женщин имеют риск развития фетоплацентарной недостаточности.

Входе данного исследования интерес составила особенность распределения осложнений беременности по возрастным группам.

Несмотря на то, что основная масса беременных входит в возрастную группу 20–29 лет, наибольшее количество осложнений приходится на возрастную группу 30–39 и более 40 лет. Причем группа с возрастом более

40 лет несмотря на свою малочисленность, занимает лидирующее место по развитию осложнений. Вероятно, причина в снижающихся с возрастом способностях организма к компенсации и адаптации. В группе беременных возрастом менее 20 лет практически не встречаются осложнения. Исключение составляет ЗВУР, который, напротив, судя по результатам исследования характерен для молодого возраста беременных.

Согласно клиническим рекомендациям ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению. Среди исследуемых беременных ОКС проводилась в 34% случаев. Из них 43.7% операций проведено по причине несостоятельности послеоперационного рубца. По другим причинам, в т.ч. планово в 56.3% соответственно. Равное процентное соотношение 3.2% пришлось на ручное отделение плаценты, ручное обследование матки, связанное с дефектом последа и вакуум-аспирацию полости матки. У 4.8% беременных наблюдалась субинволюция матки.

ГСД заболевание трудно диагностируемое, имеющее тяжелые последствия в запущенных случаях, но легко

поддающееся коррекции на ранних сроках. Именно поэтому так важно раннее выявление данной патологии. Согласно изученным данным диагноз ГСД был выставлен при первичном обследовании беременной в женской консультации в 46.8% исследуемых случаев, что является хорошим показателем. У 32% беременных ГСД был выставлен благодаря прохождению глюкозотолерантного теста ГТТ, причем у 40% из них не потребовалось прохождение всего теста, ведь повышение порогового уровня глюкозы у них наблюдалось уже при взятии крови натощак. Казалось бы, при установлении повышения показателей глюкозы в венозной плазме крови натощак ГТТ не должен быть продолжен. Но клинические рекомендации позволяют продолжить и довести тест до конца при невозможности экспресс-определения уровня глюкозы.

Однако были выявлены и такие беременные, кому ГСД был выставлен в сроке беременности 30 недель и позднее, (около 20%), причем у 31.3% из них ГТТ был проведен и показатели глюкозы крови не превышали пороговых значений. Не исключено, что в данном случае имеет место нарушение правил подготовки к сдаче глюкозы крови, не был соблюден «голодный» промежуток в 8–12 часов.

61.68.7% беременных ГСД был выставлен после 30 недель по причине того, что ГТТ не был проведен в должные сроки: 24–28 недель беременности. Во всех случаях это были беременные проживающие в отдаленных районах Астраханской области. У 5.3% диагноз был установлен во время госпитализации в отделении патологии беременных.

Женщины, которым не был проведен ГТТ с 24 по 28 неделю имели нормальный уровень глюкозы венозной плазмы крови при взятии на учет. При обследовании в сроке беременности 30 недель у данной группы исследуемых был диагностирован ГСД. Но при ретроградном изучении историй болезни стало ясно, что эти беременные имели те или иные факторы риска развития ГСД. Такие женщины не должны были оставаться без внимания. Было бы не лишним, оценив факторы риска при первой явке, вести данную беременность, как угрожающую по развитию ГСД. Такие женщины уже с ранних сроков беременности, должны быть проконсультированы эндокринологом и предупреждены о риске ГСД, получив рекомендации по диете.

У 5.3% родивших женщин беременность осложнилась преэклампсией. Изучив анамнез беременных, стало очевидно, что такого развития событий стоило ожидать, ведь у большинства из них существовали такие риски развития ГСД, как хроническая артериальная гипертензия, ожирение, преэклампсия в анамнезе. И лишь у одной беременной не было ни одного фактора риска

развития ГСД. Это и представляет особый интерес. Ведь из общего числа беременных можно выделить особую группу женщин, не имеющих предрасположенности к снижению толерантности к глюкозе, однако в ходе обследования у них диагностируется ГСД.

Наиболее частым осложнением ГСД со стороны плода, является макросомия. Но в связи с тем, что ГСД способен нарушать процессы созревания плода, создавая условия для хронической плацентарной недостаточности, за счет диабетической васкулопатии, возникает гипотрофия плода и как следствие синдром задержки развития плода (СЗРП).

Среди исследуемых женщин данный диагноз был выставлен троим. Все три женщины были взяты на учет по беременности в ранние сроки (7–8 недель). Ни одна беременная из данной группы не имелаотягощенного наследственного анамнеза по СД. И у двоих диагноз ГСД был выставлен при первичном обследовании.

Одна из трех беременных имела отягощенный акушерский анамнез (2 родов, 2 аборта), хроническую артериальную гипертензию, ИМТ 30.7, возраст 29 лет. Последние роды были третьими по счету. Преэклампсия в анамнезе. Конечно, в связи с вышеперечисленным не удивительно то, что у нее был диагностирован ГСД.

Вторая беременная 17 лет. ИМТ 15.8. Беременность первая. Но ГСД, к сожалению, был выставлен только в 35 недель в ОПБ во время дородовой госпитализации. ГТТ по месту жительства не был проведен в связи с тем, что женщина проживала в отдаленном районе.

Но наибольший интерес вызвала беременная 22 лет, с ИМТ 23. Роды произошли от первой беременности. ГСД был выявлен при первичном обследовании. Глюкоза венозной плазмы крови натощак составляла 6.5 ммоль/л. В 30 недель уровень глюкозы был равен 5.62 ммоль/л. При оценке анамнеза данной беременной не выявилось ни одного фактора риска развития ГСД.

Этот клинический случай подтверждает, что состояние физиологической инсулинорезистентности может легко трансформироваться в ГСД и не стоит отклоняться от рекомендаций по обследованию прописанных, в клиническом протоколе.

Конечно, сложно винить в большинстве осложнений беременности ГСД. Уж слишком много сопутствующих факторов, влияющих на течение и исход беременности. Но необходимо знать, что ГСД усиливает влияние негативных факторов в разы. Это говорит о том, что сам ГСД можно рассматривать как фактор риска развития неблагоприятных исходов беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (спец выпуск). Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, О.С. Филлипова // Проблемы репродукции. — М., 2017. Т. 23., № 6 — С. 115–127.
2. Айламазян Э.К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, Е.И. Абашова, И.Ю. Коган, О.Н. Аржанова; под ред Э.К. Айламазяна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 432
3. Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ф.Ф. Бурумкулова. — М., 2011. —49 с.
4. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы)/ С.В. Гордюнина// Проблемы эндокринологии. — 2013. —Т. 59, № 5.— С. 61–66. с
5. Десять проблем здравоохранения, над которыми ВОЗ будет работать в 2019 году // Информационный бюллетень ВОЗ. — 2019. — Режим доступа: Десять проблем здравоохранения, над которыми ВОЗ будет работать в 2019 году (who.int). — Заглавие с экрана. — Яз. рус. — Дата обращения 21.02.2021.

© Чаплыгина Екатерина Владимировна (nutty90@mail.ru), Гужвина Елена Николаевна (agma@astranet.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Астрахань

АНАЛИЗ ПРИЧИН НАРУШЕНИЯ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чернуха Сергей Николаевич

К.м.н., Медицинская академия имени
С.И. Георгиевского Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
Chernik1975@list.ru

Вильцанюк Ирина Александровна

К.м.н., доцент, Медицинская академия имени
С.И. Георгиевского Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
irav1975@list.ru

ANALYSIS THE CAUSES OF GASTRIC MOTILITY DISORDERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

**S. Chernukha
I. Viltaniuk**

Summary. The relationship between the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the duration of the disease, gender characteristics, body mass index, HOMA-IR index and ghrelin concentration in patients with metabolic syndrome (MS) and gastric motility disorders was studied. A significant decrease in the content of ghrelin was found in patients with excessive body mass index, impaired indicators of carbohydrate and lipid metabolism. A statistically significant deceleration of the gastric motility in the examined patients with metabolic syndrome was proved.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, functional dyspepsia, gastric motility, stomach.

Аннотация. Изучена взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обменов, длительностью заболевания, гендерными особенностями, индексом массы тела, индексом HOMA-IR и концентрацией грелина у больных метаболическим синдромом (МС) с нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка. Установлено достоверное снижение содержания грелина у пациентов с избыточным индексом массы тела, нарушенными показателями углеводного и липидного обменов. Доказано статистически значимое замедление моторно-эвакуаторной функции желудка у обследованных пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, функциональная диспепсия, моторно-эвакуаторная функция, желудок.

Введение

Современной науке известно более двадцати гастроинтестинальных гормонов и биологически активных веществ, так или иначе влияющих на моторику пищеварительного тракта. Моторно-эвакуаторная функция (МЭФ) желудка осуществляется благодаря большому количеству рефлекторных, гуморальных, нервных, миогенных связей и функциональной активности гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы. В синтезе и секреции регуляторных пептидов участвуют гастроинтестинальные эндокринные клетки (ГЭК) и нейроны, которые непосредственно влияют на моторно-эвакуаторную функцию желудка [1, 2, 4]. В группу нейропептидов, которые ускоряют опорожнение желудка, относятся: грелин, гастрин, мотилин, бомбензин, нейротензин, субстанция P, серотонин, опиатные пептиды и угнетающие моторику желудка (холецистокинин, се-

кретин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид и др.).

Поиск новых патогенетических механизмов развития и прогрессирования функциональной патологии желудочно-кишечного тракта под действием гастроинтестинальных гормонов по-прежнему актуален. В 1999 году японскими учеными открыт пептидный гормон — грелин (Ghrelin), содержащий 28 аминокислотных остатков. Существует две формы эндогенного лиганда: активная (гексатропин) и неактивная [5, 7, 10]. Более 80% циркулирующего грелина синтезируется и секретируется в кровь ГЭК, тогда как более 20% его выделяют другие органы — поджелудочная железа, желчный пузырь, почки и другие [10], в том числе гипоталамус [3]. Рецепторы к данному гормону находятся в различных органах и тканях: мозга, гипоталамусе, гипофизе, пищеводе, эндотелии, гладкомышечных волокнах сосудов в ки-

шечнике, почках, костях, эндометрии, плаценте, яичках, миокарде, особенно большое количество их в поджелудочной железе и жировой ткани. Грелин стимулирует холин-, дофаминергическую нервную систему, обладая прокинетическим потенциалом и ускоряет сокращение мышц желудка. На современном этапе функциональные особенности грелина мало изучены. В большинстве публикаций изучают его влияние на различные функции человеческого организма, в том числе на гастроинтестинальную моторику, без учета физиологических особенностей его молекулярных фракций. Грелин способствует гипергликемии, так как обладает диабетогенными и анаболическими свойствами, регулируя процесс питания, рост и метаболизм. А инсулинорезистентность, которая характерна для пациентов с метаболическим синдромом (МС), подавляет синтез грелина. Таким образом, гипогрелинемию можно считать главным патогенетическим механизмом развития ожирения, МС и даже сахарного диабета 2 типа [6, 8]. Кроме того, доказана роль этого нейропептида в регулировании гемодинамики, за счет вазодилатирующего эффекта, а также влияния на апоптоз кардиомиоцитов [9]. Известно, что агонисты грелина, которые вводят внутривенно, перорально и даже подкожно, способны улучшать скорость опорожнения желудка и уменьшают проявления клинической симптоматики. Полученные результаты также свидетельствуют о высокой эффективности данной терапии, как метода коррекции избыточной массы тела не только при метаболическом синдроме, но даже при сахарном диабете.

Учитывая вышеизложенное, перспективным направлением является тщательное исследование роли грелина, а также показателей углеводного и липидного обмена в развитии и прогрессировании нарушений МЭФ желудка у пациентов с метаболическим синдромом.

Цель исследования

Изучить причины нарушения моторно-эвакуаторной функции у больных с МС.

Материалы и методы

Всего было обследовано 75 пациентов с установленным диагнозом функциональной диспепсии в возрасте от 35 до 57 лет ($39,7 \pm 3,2$ года), которые были разделены на три группы. Все группы сравнения были однородны по полу и возрасту. Из них — 43 пациента с метаболическим синдромом (26 женщин, 17 мужчин), в зависимости от состояния МЭФ желудка были разделены на две группы. В состав первой группы были включены пациенты ($n = 19$) без явных признаков изменения моторики желудка, тогда как во второй группе ($n = 24$) — лица с клинически значимыми признаками замедления этого показателя. Третью группу составили 32 пациента

с функциональной диспепсией, но без признаков МС (17 женщин и 15 мужчин), которым также определяли МЭФ желудка и ряд других показателей для сравнения с пациентами первых двух групп.

Для верификации диагноза проводили ряд лабораторных и биохимических исследований, определяли уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA1C), состояние липидного обмена, определяли НОМА-IR, а также уровень грелина. Оценивали показатели гастропанели (из исследования исключали пациентов с патологическими показателями гастритов, антителами к хеликобактерной инфекции и маркерами атрофии). Оценку клинических симптомов нарушения МЭФ желудка и длительности заболевания, выявляли при опросе с помощью стандартных анкет. Моторно-эвакуаторные нарушения диагностировали по результатам УЗИ МЭФ желудка. Для диагностики и исключения язвенно-эрозивных повреждений верхних отделов пищеварительного тракта, как причины диспепсических жалоб, проводилась фиброэзофагогастроуденоскопия.

Из исследования исключались пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенными и эрозивными поражениями пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, после оперативных вмешательств на органах пищеварительного тракта, нарушениями функции щитовидной железы, психическими заболеваниями, болезнями с почечной или печеночной недостаточностью, патологией соединительной ткани. Кроме того, исключались пациенты, принимающие ульцерогенные, слабительные, прокинетические, психотропные препараты, лица, злоупотребляющие алкоголем.

Статистическую обработку материала проводили при помощи Microsoft Excel с использованием пакетов статистического анализа Statistica 10. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

При детальном обследовании пациентов второй группы у 5 (20,8%) больных с МС выявлено замедление МЭФ желудка легкой степени, у 11 (45,8%) человек — средней степени тяжести, тогда как только у 8 (33,3%) пациентов выявлены тяжелые проявления. Характеристика показателей сывороточной концентрации гастроинтестинального гормона грелина в зависимости от состояния гликемии натощак, ИМТ, индекса НОМА-IR и уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП в группах сравнения представлена в таблице 1.

Одним из факторов подавления секреции грелина следует считать состояние инсулинорезистентности, по-

Таблица 1. Характеристика клинико-лабораторных показателей в исследуемых группах (M±m)

Показатели	I группа (19)	II группа (24)	III группа (32)
Пол (ж/м)	11/8	15/9	17/15
Возраст M±m	39,6±5,36	44,8±4,52	41,3±1,22
Длительность заболевания, годы	3,4±2,13	6,8±4,22	2,5±1,31
ИМТ, кг/м ²	36,5±3,84	41,5±2,71*	20,8±1,42
НОМА-IR	2,87±1,98*	3,94±1,51*	1,37±0,92
Гликемия натощак, ммоль/л	6,6±0,51*	6,7±0,42*	3,5±0,23
Гликемия через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л	9,4±1,01*	10,0±0,91*	5,6±0,64
HbA1C,%	4,82±1,98	5,69±0,29	4,42±0,24
Общий холестерин, ммоль/л	5,67±0,48	6,29±0,41	4,49±0,14
ЛПВП, ммоль/л	1,82±0,02	1,32±0,07*	3,41±0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,61±0,34	4,12±0,51*	2,62±0,33
Триглицериды, ммоль/л	2,84±0,29	3,59±0,37*	1,54±0,28
Грелин, нг/мл	35,81±3,72	12,64±1,31*	69,34±3,24

* — $p < 0,05$ достоверная разница с показателями пациентов 3 группы без метаболического синдрома

скольку даже у пациентов первой группы при сравнении с третьей группой пациентов без МС наблюдается снижение концентрации данного гормона. Отсутствие связи между уровнем грелина и МЭФ желудка у пациентов первой группы на фоне сохранения моторики желудка, вероятно, можно объяснить длительностью заболевания, а также вероятным влиянием других гормонов, уровень которых не изучали в этом исследовании, например, мотилина и лептина.

Концентрация грелина у пациентов первой группы по сравнению с пациентами третьей группы без признаков МС снижена в 2 раза, тогда как у пациентов второй группы с признаками замедления МЭФ желудка имеется резкое достоверно значимое снижение ($p < 0,05$) содержания данного гастроинтестинального гормона. У пациентов с признаками гипертриглицеридемии обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем триглицеридов и содержанием грелина ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

У пациентов второй группы содержание грелина составил $12,64 \pm 1,31$ нг / мл, а по результатам УЗИ желудка имелись признаки замедления МЭФ желудка преимущественно средней и тяжелой степени (79,2%). Таким образом, состояние выраженной гипогрелинемии следует считать достоверным диагностическим маркером развития и прогрессирования нарушения моторно-эвакуаторной функции и ее клинической симптоматики при МС.

Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на концентрацию грелина, среди исследованных групп показал, что наиболее важные факторы, влияющие на его содержание были показатели ИМТ,

инсулинорезистентность, индекс НОМА-IR, показатели липидного обмена. Этот показатель не зависел от гендерных факторов, длительности заболевания, а также других клинических проявлений МС.

По данным дополнительных методов обследования, выявлена прямая корреляционная связь между средним показателями клинического опросника и результатами УЗИ желудка ($r = 0,63 \pm 0,03$, $p < 0,001$), а также выявлено сильная прямая связь ($r = 0,73 \pm 0,02$, $p < 0,001$) между состоянием углеводного обмена и уровнем грелина. В условиях гипертриглицеридемии и гипогрелинемии наблюдалось прогрессирование моторно-эвакуаторных нарушений, что подтверждено результатами УЗИ желудка. У больных с МС и ИМТ выше $30,0$ кг/м² наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) замедление опорожнения желудка сравнительно с пациентами третьей группы без МС или с пациентами первой группы у которых также выявлено снижение содержания грелина.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о низком содержании грелина в сыворотке крови всех больных с МС, что связано с замедлением метаболизма, который негативно влияет на организм в целом, способствует развитию тяжелой клинической симптоматики, в том числе и со стороны желудочно-кишечного тракта, является фактором нарушений углеводного и липидного обменов, приводит к прогрессированию метаболического синдрома и его осложнений.

Выводы

У больных с метаболическим синдромом и функциональной диспепсией выявлено выраженное замедле-

ние моторно-эвакуаторной функции желудка на фоне достоверно сниженного уровня грелина ($p < 0,05$). При сравнении полученных данных с показателями пациентов без признаков нарушений МЭФ, у которых уровень грелина также снижается, но статистически недостоверно при сравнении с пациентами без МС. Одним из факторов прогрессирования диспепсической симптоматики также следует считать и избыточную массу тела, так как наблюдается уменьшение концентрацией грелина у больных МС, а по результатам УЗИ подтверждено замедление моторики желудка. Наряду с прогрес-

сированием гипогрелинемии, гипертриглицеридемия и показатели индекса HOMA-IR также способствует замедлению моторно-эвакуаторной функции желудка у больных с МС.

Перспективными исследованиями в дополнительном понимании нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка у больных с МС и их лечения, является подбор патогенетической терапии с учетом нарушений липидного и углеводного обмена для коррекции проявлений метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haslam D.W., James W.P. Obesity. Lancet 2005; 366 (9492): 1197–209.
2. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin discovery: a decade after. Endocr Dev 2013; 25: 1–4.
3. Kojima M., Hosoda H., Matsuo H., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656–60.
4. Dockray G.J. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. J Physiol 2014; 592 (14): 2927–41.
5. Cohen P., Spiegelman B.M. Cell biology of fat storage. Mol Biol Cell 2016; 27 (16): 2523–7.
6. Sugrue M.L., Hollenberg A.N., Cone R.G., et al. Regulation of Thyrotropin-Releasing Hormone-Expressing Neurons in Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus by Signals of Adiposity. Mol Endocrinol 2010; 24 (12): 2366–81.
7. Bernadette B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (8): 3614–7.
8. Shire A., Gumaa K., Giha H.A., et al. Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. Endocrinol Metab. (Seoul) 2017; 32 (2): 230–40.
9. Krauss H., Piątek M., Piątek J., et al. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. Prz Gastroenterol 2013; 8 (6): 383–9.
10. Flier J.S., Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? Cell Metab 2017; 26 (1): 24–6.

© Чернуха Сергей Николаевич (chernik1975@list.ru), Вильцанюк Ирина Александровна (irav1975@list.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

CURRENT STATE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Abdul Basith Shahul Hameed
L. Makinyan
Z. Abo
G. Airapetov
F. Aude
K. Shindiev

Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis can prevent or significantly slow the progression of joint damage in almost 90% of patients, thereby preventing irreversible disability. The development of new instruments to measure disease activity and detect the presence or absence of remission has facilitated new treatment strategies for stopping rheumatoid arthritis before joints are permanently damaged. The results were improved by recognizing the benefits of early diagnosis and early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The goal of treatment is remission or a state of at least low disease activity, which should be achieved within 6 months.

Key words: rheumatoid arthritis, pathogenesis of rheumatoid arthritis, rheumatoid inflammation, DMARD, diagnosis of rheumatoid arthritis

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого во всем мире составляет около 5 на 1000 взрослых. Заболевание поражает женщин в 2–3 раза чаще, чем мужчин, и возникает в любом возрасте. Пик заболеваемости приходится на шестое десятилетие

Шахул Хамид Абдул Баситх

*К.м.н., Российский университет дружбы народов,
Москва
drabdulbasi@gmail.com*

Макинян Левон Гагикович

*К.м.н., доцент, Российский университет дружбы
народов, Москва
dr.makinyan@gmail.com*

Абу Заалан Вессам

*К.м.н., Российский университет дружбы народов,
Москва
wsameeexx@gmail.com*

Айрапетов Георгий Александрович

*К.м.н., доцент, Ставропольский государственный
медицинский университет
airapetovga@yandex.ru*

Ауде Фади Салимович

*К.м.н., врач травматолог-ортопед в ГКБ № 31,
Москва
Dr.awde.fs@gmail.com*

Шиндиев Курбан Ахмедович

*К.м.н., Российский университет дружбы народов,
Москва
Kurban-Shindiev@mail.ru*

Аннотация. Ранняя диагностика и лечение РА могут предотвратить или существенно замедлить прогрессирование поражения суставов у почти 90% пациентов, тем самым предотвращая необратимую инвалидность. Разработка новых инструментов для измерения активности заболевания и выявления наличия или отсутствия ремиссии облегчила новые стратегии лечения для остановки РА до того, как суставы будут необратимо повреждены. Результаты были улучшены за счет признания преимуществ ранней диагностики и ранней терапии модифицирующими болезнь противоревматическими препаратами (DMARD). Целью лечения является ремиссия или состояние хотя бы низкой активности заболевания, которое должно быть достигнуто в течение 6 месяцев.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, патогенез ревматоидного артрита, ревматоидное воспаление, DMARD, диагностика ревматоидного артрита.

[1]. Ранее РА приводил к инвалидности, нетрудоспособности и повышенной смертности. Недавнее улучшение результатов было достигнуто за счет лучшего понимания патофизиологии РА и разработки более эффективных методов измерения результатов и методов лечения.

Патофизиология РА включает хроническое воспаление синовиальной оболочки, которое может разрушить

суставной хрящ и околосуставную кость [2]. Недавние открытия, касающиеся биологических путей, улучшили понимание явлений, связанных с ревматоидным воспалением и их последствий. Были идентифицированы новые молекулы и клетки в биологическом пути, которые являются мишенями для терапевтического вмешательства.

В этом обзоре обобщены текущие данные о патофизиологии, диагностике и лечении РА.

Патофизиология ревматоидного артрита

РА характеризуется инфильтрацией синовиальной мембраны во множестве суставов Т-клетками, В-клетками и моноцитами. Этому процессу предшествует активация эндотелиальных клеток; неоваскуляризация (рост новых кровеносных сосудов) — еще одна отличительная черта синовита при РА. Расширение синовиальных фибробластоподобных и макрофагоподобных клеток приводит к гиперпластическому слою синовиальной выстилки. Эта расширенная синовиальная мембрана, часто называемая «паннусом», проникает в околосуставную кость в месте соединения хрящ-кость и приводит к эрозии костей и дегенерации хряща. Молекулы, такие как активатор рецептора лиганда ядерного фактора κB (RANKL), простагландины и матриксные металлопротеиназы, индуцируются провоспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин (IL) –6, и опосредуют признаки и симптомы заболевания, включая боль и отек, а также разрушение хрящей и костей. 6 Стимуляция RANKL, TNF и IL-6 генерирует остеокласты внутри синовиальной мембраны и способствует повреждению костей [3]. Эти молекулярные и клеточные события приводят к клиническому проявлению болезни. Прогрессирование поражения суставов неразрывно связано с отеком суставов [4].

Причина РА неизвестна. Однако генетические факторы и факторы окружающей среды способствуют развитию РА. Многие локусы генов связаны с РА (Vox) [5]. Однако некоторые антигены HLA класса II, такие как HLA-DRB1 * 01 и HLA-DRB1 * 04, содержат «общий» эпитоп — участок из 5 аминокислот в области ответственны за презентацию антигена Т-лимфоцитам — и наиболее тесно связаны с РА [6]. Гены с более слабыми ассоциациями (вставка) также могут вносить свой вклад, особенно за счет взаимодействия ген-ген и ген-окружающая среда [7]. Факторами риска развития РА из окружающей среды являются курение, периодонтит, и характеристики микробиома кишечника, рта и легких, а также вирусные инфекции [8, 9]. Что касается микробиома, то виды *Prevotella*, которые распространяются в желудочно-кишечном тракте при раннем РА, и *Porphyromonas gingivalis*, связанные с па-

родонтитом, могут играть роль в патогенезе [10]. Новые данные предполагают, что бактерии могут перемещаться из кишечника в ткани, вызывая воспаление и аутоиммунитет [11]. Связь между генетикой и окружающей средой очевидна на основании недавних наблюдений, что молекулы HLA-DR пациентов с РА представляют пептиды аутоантигенов, имеющие гомологию последовательностей с эпитопами белков комменсальных видов бактерий, присутствующих в РА [12]. Сходство между аминокислотными последовательностями аутоантигенов и были описаны бактериальные или вирусные белки [13]. Также замешана инфекция вируса Эпштейна-Барра, что дополнительно подтверждается недавними наблюдениями о том, что ядерный антиген 2 транскрипционного фактора EB (EBNA2) связывается преимущественно с генетическими локусами, связанными с РА и другими аутоиммунными заболеваниями [14].

Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, также способствуют воспалительным реакциям. Посттрансляционные модификации белков, такие как цитруллинирование аргинина пептидиларгининдезиминой или карбамилирование лизина, способствуют нарушению иммунологической толерантности за счет создания не-оэпитопов различных аутологических белков (например, коллагена, виментина, фибриногена) [15], что приводит к образованию аутоантител против аутоантигенов (например, антицитруллинированного пептида). антитела [АСРА]), антитела к IgG (ревматоидный фактор [RF]), ядерные антигены или аутоантигены, которые перекрестно реагируют с бактериальными или вирусными антигенами, такими как *Prevotella* или вирус Эпштейна-Барра. Эти аутоантитела могут образовывать иммунные комплексы, которые могут активировать комплемент, дополнительно увеличивая воспалительные реакции. RF и АСРА вместе могут способствовать существенному воспалительному ответу, тогда как только АСРА вызывают небольшое воспаление. RF увеличивают иммунные комплексы, образованные АСРА, и усиливают воспалительный ответ, вызываемый иммунными комплексами и активацией комплемента [8, 16, 17].

Аутоантитела развиваются до появления признаков и симптомов [18]. Эта стадия называется «пре-РА» и может длиться от менее 1 до более 10 лет. Время до появления симптомов РА связано с профилем аутоантител. У людей, которые экспрессируют только АСРА, симптомы развиваются через 5–10 лет после появления аутоантител, тогда как у людей, у которых развиваются АСРА и RF, а также повышенный уровень С-реактивного белка (CRP), появляются симптомы. через несколько месяцев после появления третьего из этих факторов [18]. У некоторых пациентов с пре-РА были отмечены незначительные воспалительные изменения в синовиальной оболочке. Даже при установ-

ленном РА явные воспалительные изменения, выявленные гистологически, не всегда сопровождаются клиническими признаками и симптомами [19]. Ранние проявления РА варьируются от легкого артрита с небольшим количеством пораженных суставов до тяжелого полиартикулярного заболевания и от состояния отрицательных аутоантител до множественных положительных аутоантител. На очень ранней стадии заболевания структурные повреждения еще не наблюдаются, тогда как на более поздних стадиях наблюдается эрозионное заболевание или сужение суставной щели как индикатор деградаци хряща. При отсутствии адекватного лечения РА прогрессирует в более однородное деструктивное заболевание.

Клиническая картина

РА — это полиартикулярно-симметричное заболевание, которое поражает несколько суставов с обеих сторон. Пациент с РА обычно жалуется на боль и отек в суставах рук и ног. Припухлость в основном наблюдается в запястьях и пястно-фаланговых, плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставах. Это сопровождается утренней скованностью суставов, продолжающейся более 30 минут, а обычно до нескольких часов. При синовите и выпоте опухоль обычно «мягкая», в отличие от «твердой» (костной) опухоли при остеоартрите. Когда поражены пальцы, опухоль сосредотачивается вокруг сустава (веретенообразная), а не охватывает весь палец («колбасный палец»), как это наблюдается при псориатическом артрите. Могут быть поражены как мелкие, так и крупные суставы, хотя дистальные межфаланговые суставы поражаются редко. К малым суставам относятся пястно-фаланговые, плюснево-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы и суставы запястья. К крупным суставам относятся голеностопные, коленные, локтевые и плечевые суставы.

При недостаточном лечении РА могут развиваться внесуставные проявления. Наиболее частыми являются ревматоидные узелки (твердые подкожные уплотнения возле костных выступов, таких как локоть). Более серьезным проявлением является ревматоидный васкулит, некротическое воспаление артерий малого или среднего размера, в основном затрагивающее кожу, *vasa nervorum*, а иногда и артерии других органов.

Пациенты с РА могут иметь несколько сопутствующих заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания — частое последствие хронического воспаления и основная причина смерти у людей с РА. У пациентов с РА сердечно-сосудистые заболевания более тесно связаны с активностью заболевания, чем с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска [20]. Лечение таргетными биологическими агентами снижает сердечно-сосудистый риск [21]. Интерстициальное заболева-

ние легких может быть проявлением РА или может быть осложнением лечения РА, такие как метотрексат и лефлуномид [22].

РА влияет на физическое функционирование, производительность труда и качество жизни. При недостаточном лечении 80% пациентов будут иметь смещенные суставы, а 40% не смогут работать в течение 10 лет от начала заболевания. Качество жизни, по оценке краткого обзора состояния здоровья из 36 пунктов, подобен или хуже, чем тот, который связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [23]. РА влияет на все виды повседневной жизни [24]. необратима при РА, приводит к инвалидности; пациенты с необратимым повреждением суставов никогда не восстановят нормальную физическую функцию, даже если впоследствии будет достигнута клиническая ремиссия (т.е. отсутствие признаков воспаления, таких как отек суставов и повышенный уровень СРБ). Даже самые эффективные методы лечения не устраняют повреждение суставов [25]. Развитие рентгенологических результатов варьируется от суставов с минимальными аномалиями до серьезных деструктивных изменений, проявляющихся в виде эрозий костей и сужения суставной щели, отражающих изменения хряща (поскольку хрящ радиопрозрачен, изменения можно только увидеть косвенно). Повреждение хряща в большей степени способствует необратимой инвалидности, чем повреждение костей.

Диагностика и лечение

На ранних стадиях заболевания РА может поражать только 1 или несколько суставов. Одновременно или даже раньше развивается воспаление сухожилий (теносиновит). Наличие тендосиновита, например, сухожилия локтевого сгибателя запястья, и субклиническое синовиальное воспаление можно обнаружить с помощью визуализации с помощью цветной доплерографии или магнитно-резонансной томографии с усилением гадолиния, которые демонстрируют расширение внутрисуставных мягких тканей или гиперваскуляризацию синовиальной оболочки.

Диагностических критериев для РА не существует. Однако критерии классификации 2010 г., хотя в первую очередь разработаны для выявления однородных популяций пациентов в клинических исследованиях РА, могут помочь врачам установить диагноз [26, 27]; различия между классификацией и диагнозом были резюмированы в недавнем отчете [28]. Для классификации РА требуется наличие как минимум 1 клинически опухшего сустава и как минимум 6 из 10 баллов по системе баллов. Вовлечение суставов на основе физического обследования или визуализация с помощью ультразвука или магнитно-резонансной томографии дает до 5 баллов; повышенный уровень RF, АСРА или обоих

дает 2 дополнительных балла (или 3 балла с уровнями > 3-кратного верхнего предела нормы); и повышенная реакция острой фазы реагентов (APR), такая как повышенный уровень CRP или скорость оседания эритроцитов, и продолжительность симптомов (6 недель) дают 1 дополнительный балл каждый. Эти критерии 2010 г. имеют чувствительность 82% и специфичность 61%. Чувствительность новых критериев классификации была на 11% выше, а специфичность на 4% ниже по сравнению с критериями 1987 года [27].

Поскольку ранняя диагностика и лечение предотвращают прогрессирование поражения суставов у 90% пациентов с ранним РА [29], важно как можно скорее выявлять пациентов с РА. Специфические симптомы, которые могут указывать на возможный РА, включают суставную боль и отек пястно-фаланговых суставов, плюснефаланговых суставов или обоих, утреннюю скованность суставов пальцев в течение 30 минут или дольше и положительность аутоантител [30].

Первоначальная оценка требует обследования суставов, а также серологического тестирования на наличие аутоантител и APR. Для последующего наблюдения важны совместная оценка, оценка APR и оценка результатов, сообщаемых пациентом, таких как общая оценка пациентом активности заболевания и оценка физических функций. Комбинированные измерения, которые включают подсчет суставов, т. Е. Количество болезненных и опухших суставов, представляют собой лучший способ оценки активности заболевания РА на практике (и в испытаниях), поскольку они отражают наиболее важные аспекты заболевания в единой шкале. Эти оценки, а именно индекс клинической активности заболевания (CDAI), оценка активности заболевания с использованием 28 подсчетов суставов (DAS28) или упрощенный индекс активности заболевания (SDAI), коррелируют с такими исходами, как прогрессирование повреждения и функциональные нарушения [31, 32]. меры позволяют количественно оценить активность заболевания, а состояния активности заболевания, основанные на конкретных пороговых значениях этих индексов, были определены, чтобы помочь направить лечение. Цели лечения включают ремиссию, определяемую как отсутствие активности заболевания, и низкую активность заболевания, соответствующую умеренной остаточной активности с низким риском прогрессирования повреждения. Таким образом, эти 2 состояния контрастируют с состояниями средней и высокой активности заболевания, которые указывают на неконтролируемое заболевание, связанное с прогрессированием во времени. Среди всех доступных индексов, CDAI является наиболее простым для выполнения. Это простое числовое суммирование 4 переменных: опухшие и болезненные суставы (с использованием 28 подсчетов суставов), общая оценка пациента и глобальная оценка

оценщика, обе по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале. CDAI варьируется от 0 до 76 (более высокие баллы — хуже). Формула CDAI и другие индексы, включая соответствующие пороговые значения, определяющие состояния активности заболевания.

Инструменты оценки, в первую очередь CDAI, должны использоваться для наблюдения за терапией с использованием подхода «лечение до цели» 45. Эта стратегия состоит из лечения и адаптации терапии по мере необходимости, чтобы получить улучшение индекса активности заболевания как минимум на 50.% в течение 3 месяцев и, таким образом, вероятность достижения низкой активности заболевания или ремиссии через 6 месяцев составляет более 50%. Терапевтическая цель — достичь клинической ремиссии (особенно при раннем РА) или низкой активности заболевания (при установленном РА, если ремиссия недостижима) .46 Клиническая ремиссия, на которую указывают CDAI или SDAI,— это состояние, при котором физическая функция максимально улучшается и прогрессирует поражения суставов прекращено. Американский колледж ревматологии (ACR) и Европейская лига против ревматизма (EULAR) недавно определили критерии ремиссии, основанные на булевом подходе или на индексах, а именно SDAI и CDAI [33]. для достижения клинической ремиссии в соответствии с определением по этим показателям, а не в соответствии с уменьшением субклинического воспаления, измеренным, например, с помощью ультразвука. Нет никаких доказательств того, что лечение, выходящее за рамки клинической ремиссии, как это определено индексами ACR и EULAR или булевыми критериями, улучшает исходы; следовательно, к нему не следует стремиться.

Хотя РА неизлечима, современные терапевтические подходы позволяют добиться превосходного контроля над заболеванием. Пациентов с РА необходимо лечить противоревматическими препаратами, модифицирующими заболевание (DMARD). DMARD определяется как лекарство, которое препятствует появлению признаков и симптомов РА, улучшает физическую функцию и препятствует прогрессированию поражения суставов. Методы лечения, которые только улучшают симптомы, например нестероидные противовоспалительные препараты или обезболивающие, не предотвращают прогрессирование повреждений и необратимую инвалидность. Эти препараты не являются БПВП и должны использоваться только в качестве дополнительной симптоматической терапии или в течение короткой фазы до установления диагноза.

Заключение

Недавно полученные знания о патогенезе, оптимальном лечении и оптимальных показателях исходов РА значительно улучшили терапию РА. Ранняя диагностика

РА позволяет клиницистам незамедлительно назначать метотрексат в качестве начального БПВП, купируя заболевание у значительной части пациентов. Критерии классификации 2010 г. облегчают раннее выявление пациентов с РА для клинических исследований и могут помочь в постановке клинического диагноза. Эффекты терапии следует тщательно контролировать с помощью показателей активности заболевания, таких как CDAI. Отсутствие ремиссии или низкая активность заболева-

ния требует изменения терапии в соответствии с рекомендациями по назначению лечения. Если метотрексат (в сочетании с краткосрочными глюкокортикоидами) не вызывает ремиссии, следует добавить биологические БПВП или ингибиторы JAK, особенно у пациентов с сохраняющейся высокой активностью заболевания, наличием аутоантител или ранее существовавшим повреждением. С помощью этих методов можно предотвратить неблагоприятные последствия РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M., Therneau T.M., Gabriel S.E. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1576–1582.
2. Aletaha D., Funovits J., Smolen J.S. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):733–739.
3. Redlich K., Smolen J.S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(3):234–250.
4. Aletaha D., Smolen J.S. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3702–3711.
5. Viatte S., Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):395–408.
6. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205–1213.
7. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(2):109–118.
8. Tan E.M., Smolen J.S. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med.* 2016;213(10):1937–1950.
9. Scher J.U., Sczesnak A., Longman R.S., et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013; 2: e01202.
10. Wegner N., Wait R., Sroka A., et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9): 2662–2672.
11. Manfredo Vieira S., Hiltensperger M., Kumar V., et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science.* 2018; 359(6380):1156–1161.
12. Pianta A., Arvikar S.L., Strle K., et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest.* 2017;127(8):2946–2956.
13. Alam J., Kim Y.C., Choi Y. Potential role of bacterial infection in autoimmune diseases: a new aspect of molecular mimicry. *Immune Netw.* 2014;14(1):7–13.
14. Harley J.B., Chen X., Pujato M., et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet.* 2018;50(5): 699–707.
15. Ospelt C., Gay S., Klein K. Epigenetics in the pathogenesis of RA. *Semin Immunopathol.* 2017;39 (4):409–419.
16. Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:229.
17. Sokolove J., Johnson D.S., Lahey L.J., et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):813–821.
18. Nielsen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W., et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380–386.
19. de Hair M.J., van de Sande M.G., Ramwadhoebe T.H., et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):513–522.
20. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikhdahl E., et al; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48–54.
21. Low A.S., Symmons D.P., Lunt M., et al; British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) and the BSRBR Control Centre Consortium. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):654–660.
22. Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F., et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1583–1591.
23. Matcham F., Scott I.C., Rayner L., et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2): 123–130.
24. Radner H., Smolen J.S., Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):381–388.

25. Aletaha D., Strand V., Smolen J.S., Ward M.M. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):238–243.
26. Aletaha D., Neogi T., Silman A., et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–1588.
27. Radner H., Neogi T., Smolen J.S., Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):114–123
28. Aggarwal R., Ringold S., Khanna D., et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7): 891–897
29. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–3390
30. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M., Kalden J.R., Schiff M.H., Smolen J.S. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):290–297.
31. Aletaha D., Nell V.P.K., Stamm T., et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7 (4): R796-R806.
32. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
33. Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1479–1485.
34. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G., et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–413.

© Шахул Хамид Абдул Баситх (drabdulbasi@gmail.com), Макинян Левон Гагикович (dr.makinyan@gmail.com),
Абу Заалан Вессам (wsameeexx@gmail.com), Айрапетов Георгий Александрович (airapetovga@yandex.ru),
Ауде Фади Салимович (Dr.awde.fs@gmail.com), Шиндиев Курбан Ахмедович (Kurban-Shindiev@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Российский Университет Дружбы Народов

АППЛИКАЦИОННЫЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И ХИТОЗАНА

APPLICATION HEMOSTATIC AGENTS. POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF SODIUM ALGINATE AND CHITOSAN

I. Shvetsov

Summary. The presented review systematizes the current literature data on the most relevant issues of applied hemostatic agents: definition, classification, range of active components and biomaterials, the mechanism of achieving hemostasis, restrictions in use, requirements for local hemostatics and methodological approaches to confirm hemostatic activity. The existing interdisciplinary research aimed at the development and study of local hemostatic agents allows us to focus on the possibilities and prospects of using sodium alginate and chitosan as a biomaterial, as well as to identify the main trends in the development of means for achieving local hemostasis. One such trend is a group of local hemostatics based on combinations of sodium alginate, carboxymethylchitosan and active components.

Keywords: hemostasis, application hemostatic agents, local hemostatics, local bleeding, sodium alginate, chitosan, carboxymethylchitosan.

Швецов Иван Сергеевич

Аспирант, Волгоградский государственный
медицинский университет, г. Волгоград
i.shvec95@mail.ru

Аннотация. Представленный обзор систематизирует современные литературные данные по наиболее актуальным вопросам аппликационных гемостатических средств: определение, классификация, ассортимент активных компонентов и биоматериалов, механизм достижения гемостаза, ограничения в применении, требования к местным гемостатикам и методологические подходы подтверждения кровоостанавливающей активности. Существующие междисциплинарные исследования, направленные на разработку и изучение кровоостанавливающих средств местного действия, позволяют акцентировать внимание на возможностях и перспективах использования в качестве биоматериала альгината натрия и хитозана, а также выделить основные тенденции разработки средств для достижения местного гемостаза. Одной из таких тенденций является группа локальных гемостатиков на основе комбинаций альгината натрия, карбоксиметилхитозана и активных компонентов.

Ключевые слова: гемостаз, аппликационные гемостатические средства, местные гемостатики, локальное кровотечение, альгинат натрия, хитозан, карбоксиметилхитозан.

Неконтролируемое кровотечение, возникающее при травмах, полученные в условиях боевых действий или массовых катастроф [3,], и хирургических вмешательствах [1, 24, 29], является критическим состоянием и представляет серьезную угрозу для организма [2]. Развивающиеся при этом капиллярное, паренхиматозное, венозное, артериальное или смешанное кровотечение [33, 32] сопровождается существенной кровопотерей, высокой интенсивностью кровотечения и останавливается с трудом [14, 21]. В таких случаях первоочередное клиническое значение заключается в достижении адекватного гемостаза, и с этой целью применяют аппликационные гемостатические средства (АГС) [26, 29].

Общепринятые методы гемостаза, применяемые в хирургии и при неотложной помощи, имеют существенные недостатки [24, 31]. Так, электрокоагуляция при небольших кровотечениях печени опасна образованием зоны некроза и повреждением прилежащих тканей и органов [28, 30]. Ограниченность в применении кровоостанавливающего жгута чаще всего обусловлена анатомической локализацией ранения, наложением с грубыми ошибками и временным фактором [21, 37]. Ручное давление

и лигатура могут быть неэффективными для остановки кровотечения из сложной травмы и в труднодоступной зоне [1, 22]. Наложение хирургических швов на сосуды или органы нередко сопровождается дополнительными повреждениями [14, 30]. Таким образом, значительные возможности для решения данных проблем открываются при совместном использовании общепринятых кровоостанавливающих манипуляций с АГС [5]. При этом, несмотря на собственную кровоостанавливающую активность, АГС не должны рассматриваться как замена традиционным методам борьбы с кровотечением [1].

Обоснованная актуальность применения АГС ставит задачи перед учеными по разработке материалов и технологий, применяемых для получения высокоэффективных АГС [5]. Решение достигается в проведении комплексных междисциплинарных исследований по изучению сложного механизма взаимодействия компонентов свертывания крови [3], подбору основ биоматериалов и структурных компонентов для усиления кровоостанавливающего эффекта [19] и наличия антибактериального действия [31], а также разработке и валидации методик подтверждения гемостатической активности *in vitro* и *in vivo* [14, 21, 24].

Современное состояние АГС

АГС — лекарственные средства и изделия медицинского назначения, обладающие кровоостанавливающим действием и применяемые для достижения гемостаза при локальном кровотечении. Характерной чертой АГС является первоначальная и/или приобретенная, в ходе медицинских манипуляций, адгезивная способность, которая определяет их возможность использовать в форме аппликаций на рану или орган.

На сегодняшний день ассортимент АГС можно классифицировать по следующим критериям: состав, лекарственная форма, функциональное назначение и способ достижения гемостаза.

В зависимости от природы структурных компонентов, АГС подразделяют на две большие группы: гемостатики белковой природы (коллаген, желатин, фибрин) [1, 26, 27] и полисахариды (соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные, целлюлоза и ее производные, крахмал) [20, 22, 25].

АГС представлены следующими лекарственными формами: традиционные — порошки (коллаген, цеолит), растворы (коллаген), губки (коллаген, желатин), тканый и нетканый материал (целлюлоза и ее производные, цеолит) [3, 8, 26] и современные — гидрогели (соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные, целлюлоза и ее производные), пленки (коллаген, соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные, целлюлоза и ее производные), гранулы и микросферы (желатин, соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные) [4, 7, 12].

Функциональное назначение АГС позволяет выделить клеи (жидкий фибриновый клей) и герметики (на основе цианоакрилатов, полиэтиленгликоля, альбумина) [1, 16].

По способу достижения гемостаза АГС дифференцируют на пассивные, или механические, способные запускать естественный каскад тромбообразования в результате сорбции жидкой составляющей и повышении агрегации форменных элементов крови (коллаген, желатин, целлюлоза), и активные, имеющие в составе АГС компоненты каскада тромбообразования или прокоагулятивные агенты [14].

Коллаген — структурный белок соединительной ткани животного организма, имеющий трехспиральную организацию макромолекул и способный образовывать межмолекулярные связи с молекулами и клетками [27]. Способен ускорять естественный путь коагуляции и запускать процесс свертывания крови [6, 12, 20]. Из во-

дных растворов коллагена получают пленки и порошки. Сублимационная сушка позволяет получить коллагеновые губки. Многопористая структура губок определяет их высокую сорбционную способность [3, 26]. Введение борной кислоты и нитрофураля способствует достижения антисептического действия [34]. АГС на основе бычьего коллагена следует применять с осторожностью, так как коллагеновые продукты могут проходить через гематоэнцефалический барьер [1, 14]. Учитывая то, что гемостатические свойства коллагена известны давно, исследования по созданию АГС на основе коллагена продолжаются [12, 29]. Так, внимание исследователей направлено на применение человеческого коллагена, полученного генно-инженерным методом, который обладает улучшенными характеристиками: низкая иммуногенность, повышенная растворимость, стабильность и нетоксичность [6].

Продуктом контролируемой термической денатурации или необратимого гидролиза коллагена является желатин [3]. АГС на основе желатина эффективны при кровотечениях из паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки) [26]. Для усиления гемостатического эффекта желатин может быть использован в виде гранул с концентрированным тромбином [27]. Однако имеются ограничения в применении — высокая бактериоёмкость и избыточная поглотительная способность и, как следствие, увеличение в размерах АГС, что может привести к сдавливанию внутренних органов [22].

АГС на основе фибрина состоят из очищенного фибриногена, полученного из плазмы крови, который под действием факторов свертывания, приводит к образованию плотного кровяного сгустка [13, 24]. Существующие фибриновые клеи, содержащие активный агент (XIII фактор свертывания, апротинин или транексамовую кислоту), используются в качестве дополнительных гемостатических мер при хирургических вмешательствах и эффективны при нарушении коагуляции. Введение транексамовой кислоты в АГС позволяет увеличить гемостатический эффект [14, 15], однако при утечке спинномозговой жидкости применение ограничено из-за нейротоксичности антифибринолитического агента [1]. Фибриновый пластырь эффективен при массивном кровоизлиянии и при этом не препятствует поступлению воздуха [3, 14].

Целлюлоза и ее производные: карбоксиметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, окисленная и восстановленная метилцеллюлоза, широко применяются для получения АГС [10, 20, 29]. В настоящее время используют АГС на основе производных целлюлозы в форме порошка, марли, геля и пленок [1, 26]. Так, порошок натрий-карбоксиметилцеллюлозы способен набухать, образуя гели и вязкие растворы. В результате

технологических операций могут быть получены пленки, обладающие гемостатическим эффектом [27, 33]. Разработанное поликомплексное АГС в форме порошка, состоящее из производных карбоксиметилцеллюлозы, окисленной целлюлозы и наноцеллюлозы, имеет высокую гемостатическую активность, проявляющаяся в результате перехода в гелевую форму при контакте с кровью с последующим образованием пленки на раневой поверхности [22].

На сегодняшний день вопросы по требованиям к современным АГС и объективной оценки кровоостанавливающей активности на этапе разработки остаются актуальными [6].

За последние десятилетия были исследованы АГС, способные остановить тяжелое кровотечение в случаях, когда нельзя это сделать традиционными методами. Большое количество АГС находятся на стадиях эксперимента, где учитывается тип травмы, тяжесть кровотечения, размер и конфигурация раны, расположение и доступность. Но необходимо принимать во внимание, что ни один из современных АГС не соответствует всем критериям идеально АГС [14, 26]:

- ◆ обеспечивать в минимальный срок (не более двух минут) полное прекращение кровотечения и поддерживать гемостатическое состояние в течение длительного времени;
- ◆ быть легкопроизводимым, стерилизуемым и переносным;
- ◆ исключать раздражающее действие на окружающие ткани;
- ◆ быть биоразлагаемым и нетоксичным;
- ◆ не оказывать влияния на функциональные параметры системного гемостаза;
- ◆ быть устойчивым к условиям окружающей среды;
- ◆ быть простым в использовании для малоспециализированного персонала [3, 24, 27].

Всесторонняя оценка гемостатического эффекта достигается комплексными исследованиями, которые направлены на измерение качественных и количественных показателей крови в процессе гемостаза. С этой целью могут быть применены инструментальные методы анализа (исследования *in vitro*): ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) и электрокоагулография [14, 24, 30]. В условиях острого эксперимента на животных определяют время остановки кровотечения и объем кровопотери [13, 16, 30]. Для этого воспроизводят модели кровотечения паренхиматозных органов животных (печень, селезенка) [8, 26], бедренных сосудов крысы [2, 3] и свиньи [14, 21], или в эксперименте повреждения хвоста крысам или мышам [6, 11, 17]. Также исследуется взаимосвязь между физико-химическими свойствами АГС, которые зависят от условий и метода

получения, и проявляемым гемостатическим эффектом [5, 12].

АГС на основе альгината натрия

Широкое распространение в технологии АГС получили натриево-кальциевые соли альгиновой кислоты. Альгинат натрия — натриевая соль альгиновой кислоты, извлекаемая из бурых водорослей. Имея высокую водопоглощающую способность, образует при взаимодействии с водой ионотропные гидрогели. Такие гидрогели имеют хорошую адгезию к раневой поверхности [6, 20]. Кроме этого, способность адсорбировать воду позволяет использовать альгинатные гидрогели в качестве средств для достижения гемостаза и местного лечения ран, в том числе хронических незаживающих [16]. Введение солей кальция вызывает структурирование гидрогелей из-за образования координационных связей, которые определяют структуру — от слабосшитой до среднесшитой и оказывает влияние на физико-химические показатели. Таким образом создаются благоприятные условия для пролонгации действия введенных биологически активных веществ в матрицу гидрогеля [20]. Биосовместимость, низкая токсичность и доступная цена, позволяют использовать альгинат натрия в качестве перспективного полимера для получения инновационных АГС в форме пленок, гидрогелей, порошков, гранул и микросфер [6].

Это подтверждается исследованиями альгинат-коллагеновых и альгинат-коллаген-эластиновых композиций. Модификация альгинатного гидрогеля с помощью коллагена и эластина способствует росту числа коллагеновых волокон, улучшению микроциркуляции и регенерации тканей. Помимо этого, достигается пролонгированный эффект АГС, вследствие уменьшения скорости высвобождения введенного лекарственного препарата в матрицу гидрогеля — ϵ -аминокапроновой кислоты [20].

В результате модификации альгината натрия с L-цистеин метиловым эфиром, получают тиолированный альгинат, который способен образовывать гидрогель при взаимодействии с водой за 20 сек. Биосовместимость, соответствующая механическая прочность и гемостатическая активность гидрогеля (увеличение скорости достижения гемостаза из поврежденного хвоста крысы на 60%), позволяют сделать вывод о перспективном использовании тиолированного производного альгината для получения АГС [11].

На основе альгината натрия и фиброина шелка разработано потенциальное АГС нового типа в форме микросфер. Данная форма достигается эмульсионным сшиванием и сублимационной сушкой компонентов. При этом определено, что характер морфологии поверхности

микросфер влияет на способность гемостаза. Так, самая грубая поверхность микросфер, достигнутая при соотношении альгината натрия и фиброина шелка 2:1, имеет наибольшее количество агрегированных эритроцитов, быструю скорость и силу коагуляции, что подтверждает потенциал применения исследованных микросфер в качестве АГС [16].

Стратегия использования самособирающихся пептидов и полисахаридов отражена в разработке АГС комбинированного действия для остановки кровотечения и стимулирования процессов заживления раны. Композитный гидрогель, полученный добавлением соли кальция в альгинатный гидрогель с пептидным нановолокном, имеет улучшенные физико-химические свойства, которые проявляются в ускорении времени свертывания крови до 43 сек и снижении кровотечения до 18%, по отношению к контролю на модели повреждении печени у мышей, и ускорении заживления раны на модели дефекта кожи мышей [7].

АГС на основе хитозана

Природное происхождение и уникальные свойства хитозана позволяют использовать его в качестве субстрата для получения материалов для использования в медицинской практике как для достижения гемостаза [2, 18], так и для ускорения заживления ран, например, при ожогах [23]. Хитозан представляет собой биологически разлагаемый полисахаридный амин, получаемый химическим деацетилированием хитина моллюсков и ракообразных [38]. Гемостатический механизм хитозана обусловлен двумя факторами: 1) наличие положительного заряда на аминоклуппах хитозана, который в результате электростатического взаимодействия притягивает отрицательно заряженные форменные элементы крови, тем самым ускоряя образования плотного сгустка [14]; 2) способность к сорбции водной части крови, результатом которой является концентрирование факторов свертывания и активация естественного механизма гемостаза [38]. Имеющиеся исследования по механизму гемостатического действия пленок на основе хитозана подтверждают активационную способность на клеточные элементы крови, в большей степени на тромбоциты и эритроциты [25,38]. Хитозан биосовместим и биоразлагаем, а также обладает антимикробной активностью, что определяет его преимущество в технологии АГС перед другими биополимерами [12]. Однако выраженная гемолитическая активность ограничивает применение хитозановых пленок и создает условия краткосрочного контакта с кровью, не более 20 мин [18]. Актуальность применения хитозана и его производных в качестве субстрата для получения АГС также подтверждена существующими современными исследованиями по изучению технологии, физико-химических параметров и гемостатических свойств.

Кватернизованный модифицированный хитозан в композиции с метакрилатом был использован в качестве субстрата для получения криогеля — результата сублимационной сушки гидрогеля, АГС в форме высокопористого порошкообразного продукта. Высокая способность поглощать кровь, отмеченная в *in vitro* исследованиях, прогнозирует успешное применение для остановки местного кровотечения [14].

Хитозановые аэрогели, характеризующиеся высокой пористостью, получают в результате золь-гель технологии с последующей сверхкритической сушкой в среде диоксида углерода в специальных аппаратах высокого давления. Высокая сорбционная способность аэрогеля на основе хитозана обосновывает его гемостатические свойства [5].

Повязка из хитозановых волокон, полученная методом мокрого прядения, превосходит обычную хирургическую повязку марлевого типа по гемостатическим свойствам — сокращает время наступления гемостаза и снижает кровопотерю на модели бедренного кровоизлияния крысы [2]. Также известна повязка на основе наночастиц хитозана, технология которой заключается в ионном гелеобразовании и получении наночастиц хитозана, с последующей сублимационной сушкой. Потенциал наночастиц хитозана обусловлен улучшенной биодоступностью, повышенной скоростью набухания и закрытия раны [9].

Альгинат-карбоксиметилхитозановые АГС

Карбоксиметилхитозан — производное хитозана, полученное карбоксиметилированием, обладает улучшенной биосовместимостью, влагопоглощением, антибактериальным действием и пленкообразующим свойством, по сравнению с хитозаном [15]. Возможность карбоксиметилхитозана образовывать гидрогели с альгинатом натрия определяет перспективы применения в технологии АГС.

Так, разработаны микросферы, состоящие из карбоксиметилхитозана, натрия альгината и коллагена, полученные методом эмульгирования с последующим сшиванием биоматериалов. Комплексная оценка влияния физико-химических свойств на гемостатическую способность, а именно: показатели микроструктуры, способность к водопоглощению, взаимодействие с форменными элементами крови и биоразлагаемость, продемонстрировала возможность использования микросфер в дальнейших экспериментах на моделях кровотечения [12]. Результаты которых подтверждают снижение времени наступления гемостаза и уменьшение кровопотери из раны, что является основанием для использования в клинической практике [8].

Пористые композитные пленки, полученные в результате сушки гидрогеля на основе карбоксиметилхитозана, натрия альгината и транексамовой кислоты, характеризуются пролонгированным действием биологически-активного вещества, которое достигается в результате введения в композицию сшивающего агента — кальция хлорида и пластификатора — глицерина. Кумуляция транексамовой кислоты проявляется в прокоагулянтном действии и усилении итогового гемостатического эффекта [15].

Альгинат-карбоксиметилхитозановый гидрогель, использованный в качестве матрицы для получения антибактериального средства с наночастицами серебра, обладает водопоглощающей способностью, оптимальными механическими свойствами и биосовместимостью. Наличие данных свойств позволяет сделать вывод о возможностях применения в виде раневой повязки для лечения ран, в том числе с обильным кровотечением [10].

Заключение

Ассортимент применяемых АГС, представленный в основном традиционными лекарственными формами — порошки, губки и перевязочный материал, не всегда способен удовлетворить потребность в качественном и своевременном достижении гемостаза. Данный факт обусловлен имеющимися недостатками — низкой гемостатической активностью, слабой адгезивной способностью и неудобством применения. Немаловажным остается вопрос подтверждения гемостатической активности, интерпретации полученных данных и формирования заключения о перспективах применения разработанного АГС. Это подтверждает количество современных междисциплинарных исследований, которые направлены на решение актуальных вопросов разработки и применения АГС.

Приведенные классификации, основанные на дифференциации по составу, лекарственной форме, функ-

циональному назначению и способу достижения гемостаза, ограничения и требования, а также методологические подходы подтверждения кровоостанавливающего действия, позволяют комплексно охарактеризовать имеющиеся на сегодняшний день данные, на основе которых можно определить тенденции развития АГС.

Использование в качестве биоматериала альгината натрия или хитозана для получения матрицы АГС улучшает физико-химические характеристики, влияющие на гемостатическое действие, по сравнению с традиционными полимерами.

Применение технологических операций, таких как сублимационная сушка, эмульсионное сшивание компонентов гидрогеля, золь-гель технология с последующей сверхкритической сушкой, открывает возможности получения современных лекарственных форм — гидрогели, аэрогели, криогели, пористые пленки и микросферы.

Введение

в матрицу АГС ϵ -аминокапроновой или транексамовой кислоты, которые обладают собственной гемостатической активностью, позволяет усилить фармакологический эффект. При создании условий замедленного высвобождения из матрицы АГС, проявляется пролонгированный эффект кровоостанавливающего действия.

Особое внимание современных исследователей направлено на сочетание перспективных биоматериалов и биологически активных веществ, с целью увеличения кровоостанавливающего эффекта АГС. Одним из направлений данной концепции является использование комбинации альгината натрия и производного хитозана — карбоксиметилхитозана. Разработанные АГС на основе данной композиции проявляли улучшенные гемостатические свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery / O. Chiara, S. Cimbanassi, G. Bellanova [et al.] // BMC Surgery. — 2018. — № 18 (1). DOI: 10.1186/s12893-018-0398-z
2. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism / Y.W. Wang, C.C. Liu, J.H. Cherng [et al.] // Polymers (Basel). — 2019. — № 11 (11). DOI: 10.3390/polym11111906
3. Biomaterials and advanced technologies for hemostatic management of bleeding / D.A. Hickman, C.L. Pawlowski, U.D.S. Sekhon [et al.] // Advanced materials. — 2017. — № 30 (4). DOI: 10.1002/adma.201700859
4. Chitosan/rectorite nanocomposite with injectable functionality for skin hemostasis / X. Li, Y.C. Li, M. Chen [et al.] // J Mater Chem B. — 2018. — № 6 (41). DOI: 10.1039/c8tb01085d
5. Chitosan-based aerogel particles as highly effective local hemostatic agents. production process and in vivo evaluations / D. Lovskaya, N. Menshutina, M. Mochalova [et al.] // Polymers. — 2020. — № 12(9). DOI: 10.3390/polym12092055
6. Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications / Z. Hu, D.Y. Zhang, S.T. Lu [et al.] // Mar Drugs. — 2018. — № 16 (8). DOI: 10.3390/md16080273

7. Co-assembled supramolecular hydrogels of cell adhesive peptide and alginate for rapid hemostasis and efficacious wound healing / Z. Zhai, K. Xu, L. Mei [et al.] // *Soft Matter*. — 2019. — № 15 (42). — P. 8603–8610.
8. Degradable and bioadhesive alginate-based composites: an effective hemostatic agent / H. Huang, H. Chen, X. Wang [et al.] // *ACS Biomater Sci Eng*. — 2019. — № 5 (10). — P. 5498–5505.
9. Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles / S.S. Biranje, P.V. Madiwale, K.C. Patankar [et al.] // *Int J Biol Macromol*. — 2019. — № 121. — P. 936–946.
10. In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property / K. Chen, F. Wang, S. Liu [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2020. — № 148. — P. 501–509.
11. In situ thiolated alginate hydrogel: instant formation and its application in hemostasis / G. Xu, L. Cheng, Q. Zhang [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. — 2016. — № 31 (5). — P. 721–729.
12. Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic in vitro study / X. Shi, Q. Fang, M. Ding [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. — 2016. — № 30 (7). — P. 1092–1102.
13. Novel, infection-free, advanced hemostatic material: physical properties and preclinical efficacy / S. Katsuyama, Y. Miyazaki, S. Kobayashi [et al.] // *Minimally invasive therapy & allied technologies*. — 2020. — № 29 (5). — P. 283–292.
14. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review / H.T. Peng // *Military Medical Research*. — 2020. — № 7(1). DOI: 10.1186/s40779-020-00241-z
15. Preparation and properties of carboxymethyl chitosan/alginate/tranexamic acid composite films / Q.K. Zhong, Z.Y. Wu, Y.Q. Qin [et al.] // *Membranes (Basel)*. — 2019. — № 9 (1). DOI: 10.3390/membranes9010011
16. Surface roughness of silk fibroin/alginate microspheres for rapid hemostasis in vitro and in vivo / X. Huang, Q. Fu, Y. Deng [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2021. — № 253. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117256
17. Tucker M.L. Chitosan-based agent use for hemostasis after cryptorchidectomy in a horse / M.L. Tucker, D.G. Wilson, S.M. Barber // *Vet Surg*. — 2020. — № 49 (4). — P. 758–763.
18. Анализ активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при их контакте с клеточными элементами венозной крови человека in vitro / Н.В. Буркова, О.П. Киричук, С.И. Кузнецов // *Смоленский медицинский альманах*. — 2018. — № 4. — С. 207–210.
19. Барсукова Ю.Н. Использование функции харрингтона для оптимизации состава гемостатического средства, содержащего наночастицы / Ю.Н. Барсукова, О.А. Мельникова // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 55–61.
20. Возможности применения полисахаридов при лечении ран / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, Г.Е. Кричевский // *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. — 2019. — Т. 6, № 2. — С. 24–31.
21. Гоменюк Д.Т. Проблема выбора оптимального местного гемостатического средства для оказания первой помощи на поле боя / Д.Т. Гоменюк, А.С. Куперин, В.А. Трусов // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2018. — Т. 4, № 3. — С. 56–59.
22. Исмаилов Б.А. Гемостатический имплантат из производных целлюлозы / Б.А. Исмаилов, Р.А. Садыков, О.В. Ким // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — № 9. — С. 56–61.
23. Использование раневых покрытий на основе хитозана «Хитопран» в лечении больных с ожоговой травмой / А.В. Поляков, С.Б. Богданов, И.М. Афанасов [и др.] // *Инновационная медицина Кубани*. — 2019. — № 3 (15). — С. 25–31.
24. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств / В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, К.А. Сотников [и др.] // *Новости хирургии*. — 2018. — Т. 26, № 1. — С. 81–95.
25. Контакт пленок хитозана с клеточными элементами венозной крови человека in vitro / Н.В. Буркова, О.П. Киричук, С.И. Кузнецов [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 34–41.
26. Липатов В.А. Локальные гемостатики в хирургии XXI века (обзор литературы) / В.А. Липатов, Д.А. Северинов, А.Р. Саакян // *Научный электронный журнал Innova*. — 2019. — № 1 (14). — С. 16–22.
27. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е.В. Будко, Д.А. Черникова, Л.М. Ямпольский, В.Я. Яцюк // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 27, № 2. — С. 274–285.
28. Остановка паренхиматозного кровотечения из печени с помощью гемостатического средства на основе неорганических солей / И.С. Жаворонок, Г.Г. Кондратенко, В.Н. Гапанович [и др.] // *Новости хирургии*. — 2016. — Т. 24, № 4. — С. 361–367
29. Оценка кровоостанавливающей активности локальных губчатых аппликационных гемостатических имплантов на основе производных целлюлозы в эксперименте in vitro / В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, К.А. Сотников [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. — 2020. — Т. 8, № 1. — С. 45–52.
30. Оценка эксплуатационных свойств губчатых аппликационных гемостатических материалов in vitro (обзор) / Д.А. Северинов, С.В. Лазаренко, К.А. Сотников [и др.] // *СТМ*. — 2020. — Т. 12, № 1. — С. 139–149.
31. Оценка эффективности действия нового местного гемостатического ванкомицин-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в эксперименте / А.Р. Таркова, А.М. Чернявский, С.В. Морозов [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 32, № 1. — С. 108–111.
32. Разработка и экспериментальная апробация способа оценки гемостатической активности кровоостанавливающих имплантов / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2019. — Т. 26, № 4. — С. 53–57.

ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ ГИДРАТИРУЕМОГО РАСТВОРА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕЦИТИНОВЫХ ЛИПОСОМ

Швецов Иван Сергеевич

Аспирант, Волгоградский государственный
медицинский университет, г. Волгоград
i.shvec95@mail.ru

EFFECT OF THE pH OF THE HYDRATED SOLUTION MEDIUM ON THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LECITHIN LIPOSOMES

I. Shvetsov

Summary. The study is devoted to the study of the influence of the pH of the hydrated solution on the morphological characteristics of lecithin liposomes, namely: the stages of aggregation, the average size and distribution of the analyzed vesicles. For this purpose, solutions of sodium carbonate and magnesium chloride in concentrations of 5, 25, 50 and 100 mM were used as hydrated solutions for the production of liposomes by phase reversal. The concentration of lecithin in the analyzed dispersion medium was 50 mg / ml. The obtained lecithin liposomes were visualized by optical microscopy with a calibrated micrometer grid. As a result of the study, the optimal pH range of the hydrated solution was established — 5.87–6.93, which should be achieved when encapsulating hydrophilic drugs in lecithin liposomes.

Keywords: liposomes, vesicles, lecithin, hydrated solution, hydrogen index, liposome morphology.

Аннотация. Исследование посвящено изучению влияния pH среды гидратируемого раствора на морфологические характеристики лецитиновых липосом, а именно: стадии агрегации, средний размер и характер распределения анализируемых везикул. Для этого использовались растворы натрия карбоната и магния хлорида в концентрациях 5, 25, 50 и 100 мМ в качестве гидратируемых растворов для получения липосом методом обращения фаз. Концентрация лецитина в анализируемой дисперсионной среде составляла 50 мг/мл. Полученные лецитиновые липосомы визуализировались методом оптической микроскопии с откалиброванной микрометрической сеткой. В результате исследования установлен оптимальный диапазон pH гидратируемого раствора — 5,87–6,93, который должен быть достигнут при инкапсуляции гидрофильных лекарственных средств в лецитиновые липосомы.

Ключевые слова: липосомы, везикулы, лецитин, гидратируемый раствор, водородный показатель, морфология липосом.

Введение

Способности регулирования фармакокинетических параметров (всасывание, распределение, биотрансформация и выведение) лекарственных средств (ЛС), обеспечение нацеленного действия на органы и мишени и минимизация нежелательных реакций и побочных эффектов ЛС [11] — являются приоритетными направлениями персонализированной медицины и фармации. Один из способов реализации вышеуказанных направлений достигается разработкой транспортных терапевтических систем (ТТС) для направленной доставки ЛС [9], представленные лекарственными формами с пролонгированным действием, в которых ЛС диспергировано в матрице биополимера или инкапсулировано в защитную оболочку.

Самая популярная и широко применяемая на сегодняшний день ТТС является система доставки с использованием липосом (ЛПС) [10]. Данный факт подтверждается

использованием ЛПС в качестве ТТС для лечения онкологических (Doxil[®], Depocyt[®]) и грибковых заболеваний (Ambisome[®], Amphotec[®]). Также разработаны анальгетические липосомальные препараты: DepoDur[®] — липосомальный морфина сульфат, Exparel[®] — липосомальный бупивакаин [4, 7].

ЛПС представляют собой везикулы, состоящие из фосфолипидного бислоя, который образует внутренний изолированный водный объем. Фосфолипидная природа ЛПС определяет их нетоксичность, биосовместимость и биоразлагаемость, а также способность инкапсулировать ЛС в зависимости от физико-химических свойств [5]. Так, гидрофильные ЛС инкапсулируются во внутренний объем, а липофильные ЛС заключаются в фосфолипидный бислой ЛПС [10]. В зависимости от применяемых технологий, методов и условий, могут быть получены ЛПС размерами от 10–1000 нм и более. При этом химические свойства используемых фосфолипидов определяют положительный или отрицательный

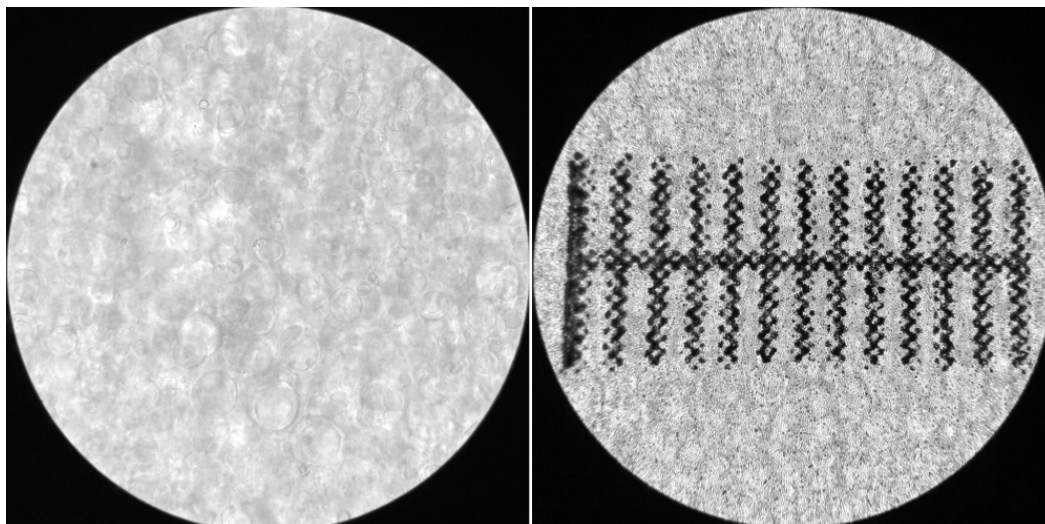


Рис. 1. Визуализация лецитиновых ЛПС, дисперсионная среда — вода очищенная

заряд на поверхности мембраны [4]. Применяемые методы функциональной модификации повышения эффективности применения ЛПС позволили получить длительно циркулирующие ЛПС, специфически нацеленные ЛПС, рН-чувствительные и светоиницируемые ЛПС [3].

Традиционным методом получения ЛПС является метод обращения фаз (метод гидратации липидной пленки), который включает следующие стадии: растворение фосфолипидов в органическом растворителе, выпаривание растворителя и получение липидной пленки, гидратация пленки с образованием гетерогенных ЛПС, и последующая гомогенизация с помощью экструзии или ультразвука до требуемых значений. В таком случае процесс образования ЛПС обусловлен энтропийно-обусловленной самосборкой фосфолипидов в везикулярные структуры в результате гидратации дисперсионной средой [6, 8].

Актуальность применения ЛПС в ТТС подтверждена современными исследованиями, которые направлены на разработку оптимальных фосфолипидных составов, условий и методов получения, способов достижения адресной доставки, а также изучение стабильности ЛПС [3, 4, 5]. Особое внимание исследователей направлено на изучение условий агрегации ЛПС, при которых ЛПС изменяют свою форму и образуют агрегаты с измененными физико-химическими характеристиками [2, 7].

Таким образом, цель данного исследования — определить влияние рН среды гидратируемого раствора на морфологические характеристики лецитиновых ЛПС.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи: 1) методом обращения фаз получить ле-

цитиновые ЛПС с дисперсионными средами различной рН среды; 2) визуализировать полученные ЛПС методом оптической микроскопии и определить морфологические характеристики.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись ЛПС в разных дисперсионных средах, полученные методом обращения фаз [8]. В качестве источника фосфолипидов использовался подсолнечный лецитин (ООО «Ювикс-фарм», Россия, ТУ 9197-002-57531875-2015), который растворялся в достаточном количестве хлороформа, химически чистом (ООО «Компонент-Реактив», Россия, ТУ СОМР 2-028-06). Липидная пленка получалась выпариванием органического растворителя на ротационном испарителе R-213b, «SENCO Technology Co., Ltd.» (Китай). В качестве гидратируемых растворов использовалась вода очищенная, водные растворы магния хлорида и натрия карбоната в концентрациях 5, 25, 50, 100 мМ. Гидратация проводилась ручным встряхиванием до полного растворения пленки в дисперсионной среде. Полученная смесь пропусклась через воронку фильтровальную (ГОСТ 25336-82) с размерами пор 100 мкм. Концентрация фосфолипидов составляла 50 мг/мл.

Среда рН гидратируемых растворов фиксировалась потенциометрическим методом на рН-метре рН-150МИ, ООО «Измерительная техника» (Россия).

Везикулы визуализировались методом оптической микроскопии [1] с помощью светового микроскопа Биолам 70, «Bresser Optics» (Германия), с откалиброванной микрометрической сеткой, цена деления которой составляла 19 мкм при изучаемом увеличении в 40^x.

Таблица 1. Характеристика гидратируемых растворов натрия карбоната и морфологические данные полученных везикул

Концентрация гидратируемого раствора натрия карбоната, мМ	pH среды гидратируемого раствора	Стадия агрегации везикул	Средний размер везикул / агрегатов, мкм	Процент наблюдаемых везикул / агрегатов, от исследуемой области окуляра, %
5	6,93	Отсутствует	$26 \pm 1,2$	$76 \pm 2,5$
25	7,54	Слабовыраженная	$35 \pm 1,5$	$59 \pm 2,7$
50	8,75	Сильно выраженная	$47 \pm 2,1$	$48 \pm 2,2$
100	9,68	Сильно выраженная	$56 \pm 2,6$	$45 \pm 1,9$

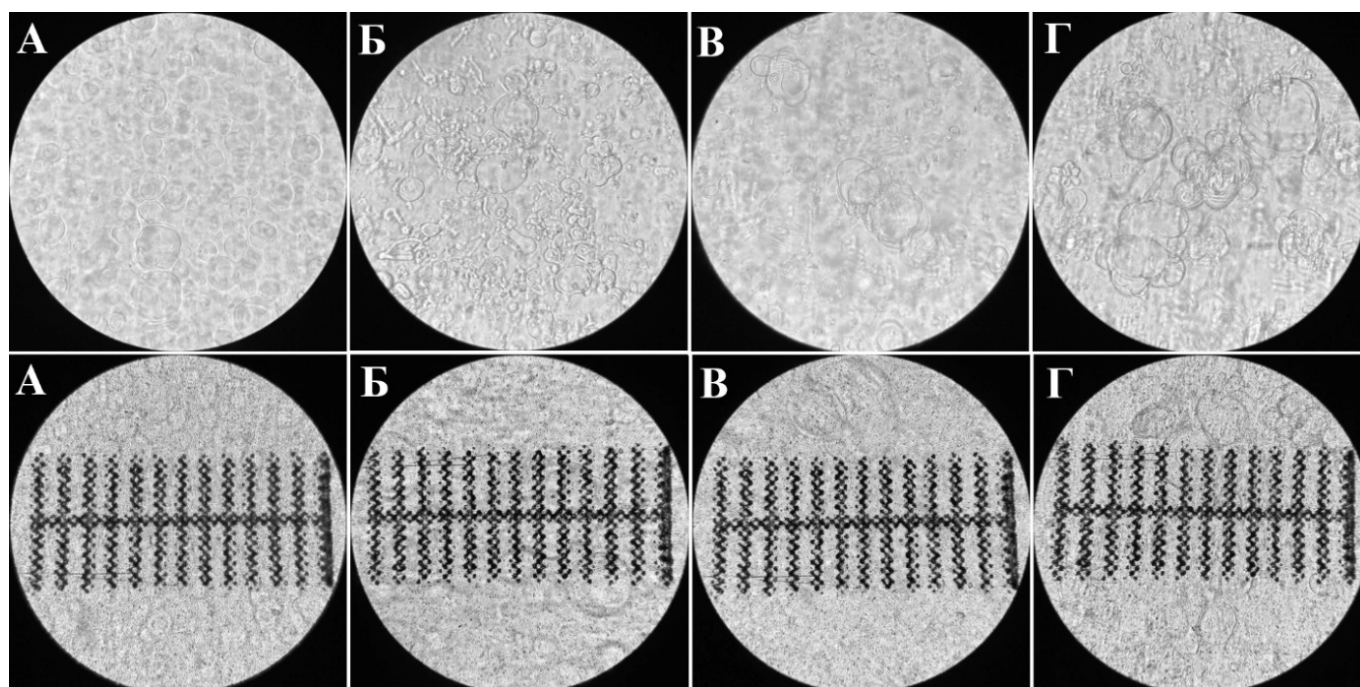


Рис. 2. Визуализация лецитиновых ЛПС, дисперсионная среда — раствор натрия карбоната в концентрациях: А — 5 мМ, Б — 25 мМ, В — 50 мМ, Г — 100 мМ

Результаты исследования

На первом этапе исследования были получены ЛПС, где в качестве гидратируемого раствора использовалась вода очищенная, pH 6,54. Визуализация водного раствора ЛПС (рис. 1) показала следующие морфологические характеристики: отсутствие агрегации, сферическая форма везикул, средний размер — $25 \pm 1,1$ мкм, равномерное распределение в исследуемой области окуляра, процент наблюдаемых везикул от исследуемой области окуляра — $80 \pm 3\%$.

На втором этапе, растворы натрия карбоната в концентрациях 5, 25, 50 и 100 мМ использовались в качестве дисперсионной среды для получения ЛПС. В результате визуализации ЛПС подтверждено наличие агрегации

различного характера с образованием агрегатов (рис. 2), имеющие различные морфологические показатели (табл. 1).

Повышение концентрации свободных гидроксид-ионов (OH^-) в гидратируемом растворе повлияло на морфологические характеристики готовых ЛПС. Так, при смещении pH среды в слабощелочную сторону — 7,54, наблюдалась слабовыраженная стадия агрегации ЛПС, которая характеризовалась изменением формы везикул и концентрированием их отдельными группами. Дальнейшее повышение pH среды дисперсионной среды до 8,75 и 9,68, приводило к сильно выраженной агрегации ЛПС, проявляющейся слипанием и объединением везикул в крупные агрегаты. Таким образом, при увеличении pH среды гидратируемого раствора наблюдались

Таблица 2. Характеристика гидратируемых растворов магния хлорида и морфологические данные полученных везикул

Концентрация гидратируемого раствора магния хлорида, мМ	рН среды гидратируемого раствора	Стадия агрегации везикул	Средний размер везикул / агрегатов, мкм	Процент наблюдаемых везикул / агрегатов от исследуемой области окуляра, %
5	5,87	Отсутствует	$25 \pm 1,1$	$79 \pm 3,8$
25	5,11	Начальная	$19 \pm 0,8$	$54 \pm 2,6$
50	4,49	Слабовыраженная	$17 \pm 0,75$	$41 \pm 1,9$
100	3,97	Слабовыраженная	$16 \pm 0,6$	$33 \pm 1,5$

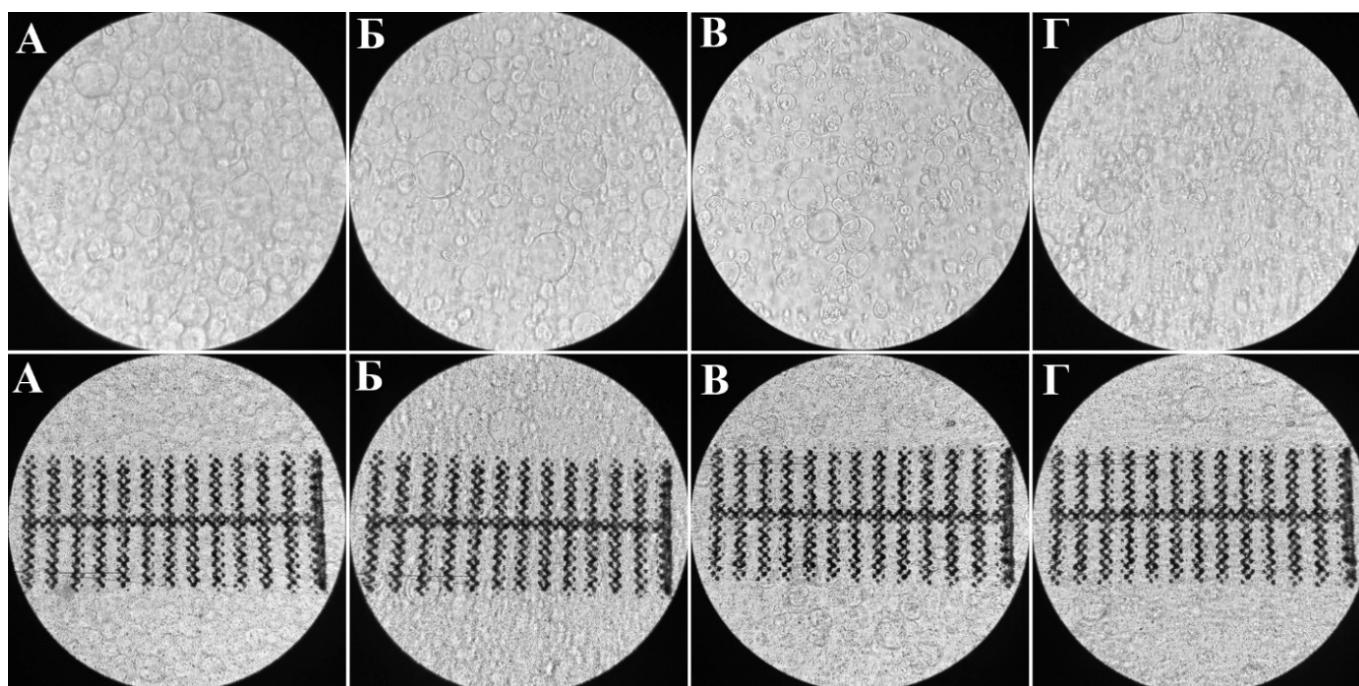


Рис. 3. Визуализация лецитиновых ЛПС, дисперсионная среда — раствор магния хлорида в концентрациях: А — 5 мМ, Б — 25 мМ, В — 50 мМ, Г — 100 мМ

следующие тенденции: увеличение среднего размера везикул и их агрегатов с $26 \pm 1,2$ мкм до $56 \pm 2,6$ мкм, и уменьшение процента наблюдаемых везикул и их агрегатов с $76 \pm 2,5\%$ до $45 \pm 1,9\%$.

На заключительном этапе исследования были получены и проанализированы ЛПС с гидратируемыми растворами магния хлорида в концентрациях 5, 25, 50, 100 мМ. Визуализация ЛПС (рис. 3) подтвердила наличие начальной и слабовыраженной агрегации везикул при концентрации магния хлорида 50 и 100 мМ, однако морфологические данные имели расхождения при различных концентрациях солевого раствора (табл. 2).

Уменьшение рН дисперсионной среды, обусловленное увеличением свободных ионов водорода (H^+), также

оказало влияние на морфологические характеристики ЛПС. Начальная и слабовыраженная стадия агрегации наблюдалась при рН 5,11, 4,49 и 3,97. Однако, с увеличением концентрации магния хлорида, наблюдаемый процент от исследуемой области окуляра и средний размер везикул и их агрегатов уменьшался от $25 \pm 1,1$ мкм и $79 \pm 3,8\%$, до $16 \pm 0,6$ и $33 \pm 1,5\%$ соответственно.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования определено влияние рН среды гидратируемого раствора, на примере водных солевых растворов, на следующие морфологические характеристики лецитиновых ЛПС — стадия агрегации, средний размер и наблюдаемый процент в исследуемой области везикул и их агрегатов.

Оптимальные значения pH дисперсионной среды находится в промежутке от 5,87 до 6,93. При этом, морфологические характеристики полученных ЛПС соответствуют характеристикам везикул в среде воды очищенной.

При изменении среды pH в более щелочную или кислую, наблюдается агрегация везикул с изменением их среднего размера и нарушается их распределение в дисперсионной среде. Данные факторы могут негатив-

но оказывать влияние на качество и стабильность полученных ЛПС, в том числе, быть причиной низкой эффективности инкапсуляции ЛС в ЛПС.

Таким образом, при получении ЛПС методом обращения фаз, оптимальным условием является значение pH гидратируемого раствора от 5,87 до 6,93. Отсюда возникает необходимость в стабилизации pH водных растворов ЛС, которые не входят в данный диапазон, для возможности их инкапсуляции в лецитиновые ЛПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Advantages and limitations of current imaging techniques for characterizing liposome morphology / A.L. Robson, P.C. Dastoor, J. Flynn [et al.] // *Front Pharmacol.* — 2018. — Vol. 9. DOI: 10.3389/fphar.2018.00080
2. Aggregation of polyethylene glycol polymers suppresses receptor-mediated endocytosis of PEGylated liposomes / Z. Shen, H. Ye, M. Kröger, Y. Li // *Nanoscale.* — 2018. — № 10 (9). — P. 4545–4560. DOI: 10.1039/c7nr09011k
3. Composition design and medical application of liposomes / M. Li, C. Du, N. Guo [et al.] // *Eur J Med Chem.* — 2019. — № 164. — P. 640–653. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.007
4. Drug nanocrystallisation within liposomes / T. Li, D. Cipolla, T. Rades, B.J. Boyd // *J Control Release.* — 2018. — № 288. — P. 96–110. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.09.001
5. Liposomes for drug delivery in stroke / G.E. Bruch, L.F. Fernandes, B.L.T. Bassi [et al.] // *Brain Res Bull.* — 2019. — № 152. — P. 246–256.
6. Rideau E. Self-assembly of giant unilamellar vesicles by film hydration methodologies / E. Rideau, F.R. Wurm, K. Landfester // *Adv Biosyst.* — 2019. — № 3 (6). — DOI: 10.1002/adbi.201800324
7. Study on the in situ aggregation of liposomes with negatively charged phospholipids for use as injectable depot formulation / L. Rahnfeld, J. Thamm, F. Steiniger [et al.] // *Colloids Surf B Biointerfaces.* — 2018. — № 168. — P. 10–17. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.02.023
8. Zhang H. Thin-film hydration followed by extrusion method for liposome preparation / H. Zhang // *Methods Mol Biol.* — 2017. — № 1522. — P. 17–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-6591-5_2
9. Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности / Е.М. Бовина, Б.К. Романов, А.С. Казаков [и др.] // *Безопасность и риск фармакотерапии.* — 2019. — Т. 7, № 3. — С. 127–138.
10. Попова Е.А. Современные тенденции в разработке и производстве наноразмерных систем для доставки лекарственных соединений / Е.А. Попова, П.П. Бельтюков, А.С. Радилов // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики.* — 2020. — Т. 2, № 2. — С. 206–222.
11. Разработка липосомальных форм лекарственных препаратов: методы оценки и показатели качества / Е.В. Мельникова, Д.В. Горячев, А.А. Чапленко [и др.] // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* — 2018. — № 6. — С. 35–42.

© Швецов Иван Сергеевич (i.shvec95@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА BRCA1 У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Щербатых Дарья Евгеньевна

Аспирант, Санкт-Петербургский
научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи (онкология);
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России
scherbatykh.d@bk.ru

THE ROLE OF BRCA1 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH RECURRENT OVARIAN CANCER

D. Scherbatykh

Summary. In this article, we tried to determine the pathogenetic role of the BRCA1 gene polymorphic genotypes in patients with recurrent ovarian cancer. Relapse of ovarian cancer may be accompanied by the manifestation of changes in liver transaminases in the form of the development of endogenous intoxication, oxidative stress and hemostatic disorders. In patients with recurrent ovarian cancer with conditionally «mutant» polymorphisms 5382ins, 4153delA, and 185delAG of the BRCA1 gene, more pronounced and persistent changes in the indices of the homeostasis system are observed. It was also noted that the survival rate in these patients is sharply reduced. The therapeutic effectiveness of standard chemotherapy used in relapses of ovarian cancer in restoring the functional state of the homeostasis system occurs at a slower pace. We came to the conclusion that it is important for patients with ovarian cancer before treatment with chemotherapy, in addition to routine research methods, to analyze genetic polymorphisms (5382ins, 4153delA, 185delAG) of the BRCA1 gene for early progression of the disease.

Keywords: ovarian cancer, endotoxycosis, lipoperiodation, hemostasis, polymorphism, 5382ins, 4153delA, 185delAG, BRCA1.

Аннотация. В этой статье мы попытались определить патогенетическую роль полиморфных генотипов гена BRCA1 у пациентов с рецидивирующим раком яичников. Рецидив рака яичников может сопровождаться проявлением изменений трансаминаз печени в виде развития эндогенной интоксикации, окислительного стресса и гемостатическими нарушениями. У пациентов с рецидивами рака яичников, имеющих условно «мутантные» полиморфизмы 5382ins, 4153delA и 185delAG гена BRCA1 наблюдаются более выраженные и стойкие изменения показателей системы гомеостаза. Также отмечено, что показатель выживаемости у этих пациентов резко снижается. Терапевтическая эффективность стандартной химиотерапии, применяемой при рецидивах рака яичников, в восстановлении функционального состояния системы гомеостаза происходит замедленным темпом. Раннее включение гормонотерапии у пациентов с рецидивирующим раком яичников приводит к улучшению общей эффективности от стандартной химиотерапии: сравнительно быстро уменьшается выраженность эндогенной интоксикации и активности перекисного окисления липидов и оперативно восстанавливается состояние свертывающей системы, и как итог — снижению показателя летальности и улучшению выживаемости. Это особенно наблюдается у пациентов с генетическими полиморфизмами исследованного гена. Пришли к выводам, что пациентам с раком яичников до лечения химиопрепаратами помимо дополнительных рутинных методов исследования важно проводить анализ генетических полиморфизмов (5382ins, 4153delA, 185delAG) гена BRCA1 для раннего прогрессирования течения заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, эндотоксикоз, липопериокисление, гемостаз, полиморфизм, 5382ins, 4153delA, 185delAG, BRCA1.

Введение

В последние десятилетия рецидивирующий рак яичников (РЯ) является актуальным вопросом в медицинской практике не только в России, но и во всем мире [1,2].

По эпидемиологическим исследованиям отмечено, что частота заболеваемости рака яичников в Российской Федерации составляет 26,4%. При этом рак яичников занимает 9-е место среди злокачественных патологий женского населения (около 4,5%), 3-е место в структуре опухолей заболеваний половых органов (около 24,6%)

и 1-е место по летальному исходу от него (около 33,9%) [1,2].

Следует отметить, частота рецидивирующей формы заболевания у пациентов раком яичников остается достаточно высокой, составляя 70,0–77,9%. Средняя продолжительность жизни пациентов с рецидивирующим РЯ при анеуплоидном виде опухоли составляет 11,9 мес., а при диплоидном — 20,8 мес [2].

Важная роль в утяжелении течения болезни и развитии жизненно-серьезных осложнений отводится печеночной депрессии. Одними из проявлений расстройства

этого органа является формирования эндогенной интоксикации, активация свободно радикального окисления и изменения системы гемостаза. Комплексные нарушения, обусловленные эндотоксикозом, оксидативным стрессом и активацией свертывания, могут явиться основными причинами серьезных морфофункциональных нарушений различных органов и систем, летальных исходов [3,4].

В последнее время появляется наглядная необходимость в исследовании молекулярной роли ряда генов в развитии и рецидива рака яичников [3].

Ген *BRCA1* контролирует белок — супрессор опухолевого процесса, который играет важную роль в восстановлении поврежденной ДНК за счёт гомологичной рекомбинации и сохранении стабильности генетического аппарата клетки. Существует разновидность мутаций гена *BRCA1*, имеющих связь не только с опухолями яичников, но и других органов (молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы и др. [4].

Цель исследования. Определить патогенетическую роль полиморфных генотипов гена *BRCA1* у пациентов с рецидивирующим раком яичников.

Материалы и методы исследования

Проводилось обследование 50 пациентов с рецидивирующим раком яичников. Они разделены на две группы. Первая группа (сравнения, $n=25$) — больные с рецидивирующим раком яичников на фоне стандартной схемы лечения (химиотерапии), их возраст был $45,5 \pm 6,28$, вторая (основная, $n=30$) — аналогична первой, но на фоне комплексной схемы лечения (химиотерапии + гормонотерапии «Тамоксифен», возраст — $47,1 \pm 5,97$.

Критерии применения пациентов в данную работу: письменное согласие на участие в это исследование, патоморфологическая верификация диагноза «Рак яичника. Рецидив», наличие маркера рака яичников — CA125, возрастная категория от 22 до 69 лет, сопутствующие патологии легкой степени.

Критерии исключения из работы: персональный отказ от участия, нарушение больным протокола исследования, возраст старше 69 и моложе 22 лет, отсутствие маркера рака яичников — CA125, использование хирургической терапии, вредные привычки, тяжелые сопутствующие заболевания (инфекционных, соматических, психологических), беременность.

Параллельно обследованы пациенты ($n=35$) для сравнения изученных показателей с референтными значениями в возрасте от 23 до 48 лет.

Пациентам первой и второй групп назначена химиотерапия CAP (Цисплатин (50 мг/м²-в/в-1 день) + Доксорубицин (50 мг/м²-в/в-1 день), Циклофосфан (50 мг/м²-в/в-1 день), (50 мг/м²-в/в-1 день)) по 4-м циклам каждые 3 недели. Однако в схему лечения основной группы дополнительно включена гормонотерапия (Тамоксифен, 20 мг, внутрь, 1 раз в день).

В исследовании приняты следующие методы.

Классификация стадий заболевания исследуемых пациентов с помощью трехступенчатой системе и FIGO [5].

Определены интенсивность синдрома эндотоксикоза по уровню показателей гидрофобных метаболитов (эффективной концентрации альбумина (ЭКА, г/л), резерва связывания альбумина (РСА, усл.ед.) в плазме крови; активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по значению диеновых конъюгатов (ДК, у.е./мг липидов) и малонового диальдегида (МДА, нМоль/г белка); функциональная активность системы коагуляции крови по параметрам тромбозагрографа TEG[®] 5000 (США) — реактивного времени (R, мин) и коагуляционного индекса (CI,%) при помощи тромбозагрографа TEG[®] 5000 (США) [6]. Данные исследования проведены в промежутке от 2 до 4 часов после назначенного лечения.

Молекулярное анализирование полиморфизма гена *BRCA1 5382ins, 4153delA и 185delAG* проведено при использовании амплификатора CFX96 Touch™ в реальном времени (США) [7].

Срок исследовательского наблюдения — 3 года после лечения первичного рака яичника.

Результаты, полученные по ходу исследования, статистически обработаны программами Microsoft Word, Microsoft Excel XP (2013) и «Statistica 13.3 Trial» с использованием критерия χ^2 Пирсона, Стьюдента и Фишера, и величины отношения шансов (OR, 95%).

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентам исследования как первой, так и второй группы выполнялись циторедуктивные операции при выявлении первичного рака яичника.

При изучении срока диагностики рецидива РЯ отмечено, что срок вуалировался от 9 мес. до 30 мес., а в среднем — $16,2 \pm 2,69$ мес.

При изучении генетических исследований установлено, что частота встречаемости полиморфизма *5382ins, 4153delA и 185delAG* гена *BRCA1* в первой

Таблица 1. Распределение исследуемых пациентов по виду мутации гена *BRCA1*

Вид мутации	Группы исследования n (%)		
	Нормы (n=35)	первая (n=25)	Вторая (n=25)
5382ins	Не обнаружен	5 (20,0)	6 (24,0)
4153delA	Не обнаружен	4 (16,0)	5 (20,0)
185delAG	Не обнаружен	3 (12,0)	2 (8,0)

Таблица 2. Распределение исследуемых пациентов по FIGO и трехступенчатой системе (Grade) в ассоциации с полиморфизмами гена *BRCA1*

Тип мутации	Вид опухолевого процесса n (%)					
	FIGO			Grade		
	I	II	III	G1	G2	G3
Первая (n=25)						
5382ins	0	4 (16,0)	1 (4,0)	2 (8,0)	3 (12,0)	0
4153delA	0	3 (12,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
185delAG	0	1 (4,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	0
Не обнаружено	8 (32,0)	5 (20,0)	0	2 (8,0)	4 (16,0)	7 (28,0)
Вторая (n=25)						
5382ins	0	3 (12,0)	3 (12,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
4153delA	0	4 (16,0)	1 (4,0)	2 (8,0)	3 (12,0)	0
185delAG	0	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0
Не обнаружено	9 (36,0)	3 (12,0)	0	0	2 (8,0)	10 (40,0)

группе составила 32,0, 36,0 и 28,0%, а во второй — 40,0, 44,0 и 20,0% (табл. 1).

У части исследуемых больных не обнаружены мутации, в группе сравнения — 13 (52,0%) и основной — 12 (48,0%) (табл. 1).

Далее, группы исследования были разделены на подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия мутаций: первая группа — на подгруппу 1 (n=12, пациенты с *5382ins*, *4153delA* и *185delAG* гена *BRCA1*) и подгруппу 2 (n=13, больные без мутации гена *BRCA1*); вторая — на подгруппу 3 (n=13, пациенты с *5382ins*, *4153delA* и *185delAG* гена *BRCA1*) и подгруппу 4 (n=14, больные без мутации гена *BRCA1*).

Гистологические исследования показали, что у пациентов с рецидивом РЯ показаны разные виды опухолевого процесса по FIGO и трехступенчатой системе, которые были связаны с полиморфизмами гена *BRCA1*.

У пациентов подгруппы 1 (с мутациями *5382ins*, *4153delA* и *185delAG* гена *BRCA1*) определены II и III стадии по системе FIGO у 16,0 и 4,0, 12,0 и 4,0 и 4,0 и 8,0% соответственно. У больных подгруппы 2 (без полимор-

физма гена *BRCA1*) регистрировались 1-я и 2-я стадии у 32,0 и 20,0% соответственно (табл. 2).

У пациентов основной группы установлены вторая и третья стадии FIGO системы у пациентов подгруппы 3 по 12,0 и 12,0, 16,0 и 4,0 и 4,0 и 4,0% соответственно. Больные подгруппы 4 имели I и II стадии по 36,0 и 12,0% (табл. 2).

При распределении пациентов первой группы по трехступенчатой системе установлено, что высокодифференцированный рак обнаружен у больных с генетическими изменениями (*5382ins*, *4153delA* и *185delAG*) гена *BRCA1* в 8,0, 4,0 и 8,0%, а также у 8,0% пациентов без мутации. Умереннодифференцированная форма РЯ наблюдается и у пациентов подгруппы 1 — у 12,0, 8,0, 4,0%, и подгруппы 2 — у 16,0%. Низкодифференцированный рак отмечен у 28,0% пациентов подгруппы 2 и 4,0% с *4153delA* полиморфизмом (табл. 2).

При анализе распределения дифференцировки РЯ у больных второй группы по трехступенчатой системе показано, что G1 регистрирована лишь в подгруппы 3 у 12,0, 8,0 и 4,0% соответственно (табл. 2). G2 вид дифференцировки опухоли отмечен у пациентов подгруппы 3

Таблица 3. Параметры системы гомеостаза при рецидиве РЯ на фоне лечения

Показатель	Норма (n=15)	Группы исследования	Цикл лечения			
			1-й	2-й	3-й	4-й
ОКА	44,7 ±5,11	I (n=25)	35,4±2,83	34,6±2,72	34,9±2,89	36,7±3,15
		II (n=25)	40,1±4,42	39,8±4,88	39,4±4,26	40,5±4,13
ЭКА	38,5 ±4,42	I (n=25)	29,4±3,44	30,5±4,91	28,5±3,54	29,9±3,37
		II (n=25)	33,4±4,12	34,1±3,65	33,8±3,12	34,5±3,2
ДК	207,2 ±10,36	I (n=25)	275,1±11,44	268,2±8,56	271,1±12,52	269,4±12,11
		II (n=25)	235,4±12,5	229,2±10,6	231,1±11,8	234,0±10,5
МДА	2,31 ±0,07	I (n=25)	2,89±0,15	2,91±0,05	2,84±0,09	2,93±0,11
		II (n=25)	2,56±0,12	2,49±0,14	2,48±0,16	2,53±0,09
R	5,72 ±0,24	I (n=25)	4,25±0,12	4,30±0,56	4,12±0,13	4,32±0,18
		II (n=25)	4,99±0,14	5,12±0,17	4,92±0,15	4,95±0,16
CI	1,18 ±0,09	I (n=25)	1,34±0,11	1,35±0,04	1,33±0,12	1,35±0,15
		II (n=25)	1,22±0,13	1,18±0,11	1,20±0,10	1,19±0,11

у 8,0, 12,0 и 4,0% и подгруппы 4 — у 8,0%. G2 форма (низкодифференцированная) обнаружена у 40,0 подгруппы 4 и 4,0% у пациентов подгруппы 3 (табл. 2).

Таким образом, наличие генетических мутаций *5382ins*, *4153delA* и *185delAG* гена *BRCA1* сопровождается агрессивными формами РЯ (табл. 2).

Во время проведения терапевтических циклов химиотерапевтического лечения были оценены некоторые показатели системы гомеостаза (эндотоксикоза, ПОЛ и системы гемостаза).

По результатам работы установлено, что ранний период введения пациентов с рецидивирующим раком яичников характеризуется развитием эндогенной интоксикации. Отмечено снижение содержания гидрофобных продуктов (ОКА и ЭКА) после всех курсов лечения как в первой группе (на 22,1–21,9% (p=0,01)), так и второй (на 10,2–11,8% (p=0,01) (табл. 3).

У пациентов первой группы после введения стандартной химиотерапии содержание ДК и МДА превышало группу нормы на 1–2–3–4-м этапах лечения на 32,7–30,9 и 25,6–23,4% (p=0,01).

Во второй группе, пациентам которой была назначено комплексное лечение, выраженность процессов липопероокисления была меньше: уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида был повышен на 10,5–11,5 и 11,3–9,5% (p=0,01)

Регистрировано, что рецидив РЯ сопровождается значительными расстройствами системы гемостаза

в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза (табл. 3) [9,10].

Так, у пациентов группы сравнения отмечено сокращение реактивного времени, показывающего активность свертывающей способности крови, на 25,4–27,7% (p=0,01) и удлинение CI (показатель фибринолиза) на 21,8–22,7% (p=0,01).

У пациентов основной группы значение R было снижено на всех циклах лечения на 12,4–13,6% (p=0,01), а коагуляционного индекса — удлинение — на 10,9–9,1% (p=0,01).

Необходимо обратить внимание на то, что формирование расстройства системы гомеостаза у исследуемых пациентов с рецидивирующим РЯ статистически сопряжено с видом назначенной терапии. Результаты сравнительного анализа подтверждают, что интенсивность отклонений исследуемых показателей регистрирована более выражена у больных первой группы (с стандартным методом лечения) по сравнению с основной группой (на фоне комплексной терапии): значение ЭКА и PCA — было ниже на 33,1–15,0 и 18,5–16,1% (p=0,01), ДК и МДА — выше — на 14,5–13,0 и 12,8–13,5% (p=0,01), R — выше — на 17,4–19,2% (p=0,01), CI — ниже — на 12,5–11,9% (p=0,01).

При анализировании связи изучаемых полиморфизмов гена *BRCA1* исследуемых параметров в условиях рецидивов рака яичников на фоне стандартной химиотерапии установлено, что в подгруппе 2, наблюдаются наименьшие расстройства в системе гомеостаза на протяжении всех лечебных циклов. У пациентов данной

Таблица 4. распределение исследуемых пациентов выживаемости в ассоциации с полиморфизмами гена BRCA1

Показатель выживаемости, год	Группы исследования n (%)							
	Первая (n=25)				Вторая (n=25)			
	5382ins	4153delA	185delAG	Her	5382ins	4153delA	185delAG	Her
Первый	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0	0	0
Второй	3 (12,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0	1 (4,0)
Трети	0	1 (4,0)	0	6 (24,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	3 (12,0)

подгруппы (по сравнению с подгруппы 1) концентрации ОКА и ЭКА были выше на 13,1–14,7 и 12,4–15,1% ($p < 0,05$), ДК и МДА — ниже на 14,1–13,2% ($p < 0,05$), R — выше — на 13,5–15,7% ($p = 0,01$), CI — ниже — на 13,1–14,8% ($p = 0,01$).

При изучении сопряженности генетических мутаций (5382ins, 4153delA и 185delAG) гена BRCA1 с терапевтической эффективностью комбинированного метода лечения было установлено, что применение гормонотерапии дополнительно в стандартную схему химиотерапии повышает общую лечебную эффективность рецидива РЯ и оказывает существенное воздействие у больных с патологическими полиморфизмами гена BRCA1 [9]. Сравнительный анализ в соответствующих подгруппах показал, что включение Тамоксифена в базисную терапию ведет к снижению интенсивности (по уровню ОКА и ЭКА) на 14,1–16,4 и 13,7–15,3% ($p < 0,05$) и активности ПОЛ (ДК и МДА на 14,8–16,9 и 15,2–17,2% ($p < 0,05$)) и восстановлению нарушения системы гемостаза (реактивное время увеличивалось на 14,1–15,3% ($p < 0,05$), показатель фибринолиза сократился на 13,7–16,1% ($p < 0,05$)).

При изучении выживаемости больных исследования установлено, что летальный исход наблюдается больше у пациентов с мутациями гена BRCA1. Однако включение гормонотерапии сравнительно улучшает выживаемость (на 21,6%, $p = 0,01$) (табл. 4)

ВЫВОДЫ

1. Рецидивы рака яичников сопровождается печеночной депрессии, которая проявляется в виде развития эндогенной интоксикации, окислительного стресса и гемостатическими нарушениями.
2. У пациентов с рецидивами рака яичников, имеющих условно «мутантные» полиморфизмы 5382ins, 4153delA и 185delAG гена BRCA1 наблюдаются более выраженные и стойкие изменения показателей системы гомеостаза. Также отмечено, что показатель выживаемости у этих пациентов резко снижается.
3. Терапевтическая эффективность стандартной химиотерапии, применяемой при рецидиве рака яичника, в восстановлении функционального состояния системы гомеостаза происходит замедленным темпом.
4. Раннее включение гормонотерапии у пациентов с рецидивирующим раком яичников приводит к улучшению общей эффективности стандартной химиотерапии: сравнительно быстро уменьшается выраженность эндогенной интоксикации и активности перекисного окисления липидов и оперативно восстанавливаются состояние свертывающей системы, и как итог — снижению показателя летальности и улучшению выживаемости. Это особенно наблюдается у пациентов с генетическими полиморфизмами исследованного гена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Вереникина Е.В., Кабанов С.Н., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Селезнева О.Г., Тишина А.В. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников // Южно-российский онкологический журнал. 2020; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-bevatsizumaba-v-podderzhivayushey-terapii-u-bolnyh-rakom-yaichnikov> (дата обращения: 12.04.2021).
2. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Runowicz C.D., Gaudet M.M., Jemal A., Siegel R.L. Ovarian cancer statistics, 2018 // CA Cancer J Clin. 2018; 68: 4: 284–296. Doi: 10.3322/caac.21456.
3. Здрок В.С., Жигимонт А.В. Выявление закономерностей в изменении клинико-лабораторных показателей при раке предстательной железы различной гистоморфологической градации // FORCIPE. 2020; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyyavlenie-zakonornostey-v-izmenenii-kliniko-laboratornyh-pokazateley-pri-rake-predstatelnoy-zhelezy-razlichnoy> (дата обращения: 12.04.2021).
4. Румянцев А.А., Тюляндина А.С. Практические аспекты лечения рецидивов brca-ассоциированного рака яичников // МС. 2019; 19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-aspekty-lecheniya-retsdivov-brca-assotsirovannogo-raka-yaichnikov> (дата обращения: 12.04.2021).

5. Набиева Ф.С., Мухамеджанова М.Х. Особенности диагностики и лечение раннего рака яичников у молодых женщин // Вестник СМУС74. 2016; 3: 14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-dagnostiki-i-lechenie-rannego-raka-yaichnikov-u-molodyh-zhenschin> (дата обращения: 12.04.2021).
6. Lheureux S., Braunstein M., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 4: 280–304. Doi: 10.3322/caac.21559.
7. Liu H., Yang L. Dynamic change of depression and anxiety after chemotherapy among patients with ovarian cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: 31: e16620. Doi: 10.1097/MD.00000000000016620.
8. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018; 3: 3:91–96.
9. Mari-Alexandre J., Carcelén A.P., Agababyan C., Moreno-Manuel A., García-Oms J., Calabuig-Fariñas S., Gilabert-Estellés J. Interplay Between MicroRNAs and Oxidative Stress in Ovarian Conditions with a Focus on Ovarian Cancer and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 21: 5322. Doi: 10.3390/ijms20215322.
10. Антонеева И.И., Генинг Т.П., Арсланова Д.Р., Сидоренко Е.Г. Сравнительная характеристика оксидативного стресса при раке шейки матки на разных клинических стадиях заболевания. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2011; 4: 55–58. Doi.org/10.17650/1994–4098–2011–0–4–55–58.
11. Павлова В.Ю., Ливадный Е.С. Биотехнология car-t и новые возможности лечения опухолевых заболеваний // *Клиническая онкогематология.* 2021; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biotehnologiya-car-t-i-novye-vozmozhnosti-lecheniya-opuholevyh-zabolevaniy> (дата обращения: 12.04.2021).
12. Penson R.T., Valencia R.V., Cibula D., Colombo N., Leath C.A. 3rd, Bidziński M., Kim J.W., Nam J.H., Madry R., Hernández C., Mora P.A.R., Ryu S.Y., Milenkova T., Lowe E.S., Barker L., Scambia G. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 11: 1164–1174. Doi: 10.1200/JCO.19.02745.
13. Kim S.I., Lee M., Kim H.S., Chung H.H., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer // *J Ovarian Res.* 2019; 12: 1: 40. Doi: 10.1186/s13048–019–0511–7.

© Щербатых Дарья Евгеньевна (scherbatykh.d@bk.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Санкт-петербург

НАШИ АВТОРЫ OUR AUTHORS

Abdul B. — PhD, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
drabdulbasi@gmail.com

Abdurakhmanova Z. — Postgraduate student, Dagestan State Medical University
Abdurakhmava@gmail.com

Abo Z. — PhD, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
wsameeexx@gmail.com

Airapetov G. — PhD, Associate professor, Stavropol State Medical University
airapetovga@yandex.ru

Aksenova S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»
aksenovamed@mail.ru

Antropova V. — Postgraduate student, Industrial University of Tyumen
antropovavr@tyuiu.ru

Aude F. — PhD, Orthopedician in City Clinical Hospital № 31, Moscow
Dr.awde.fs@gmail.com

Avdeev I. — Candidate of Medical Sciences, chief physician, Center for Psycho-Suggestive Programming CEPCO, Moscow
avdiv1@yandex.ru

Azadaliyeva S. — PhD student, University of Odlar Uurdu
azadaliyevaseadet@gmail.com

Azgaldyan A. — Post-graduate Student, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS
communis2016@gmail.com

Belov S. — Candidate of Technical Sciences, Assistant Professor, Astrakhan State Technical University
ssbelov@yandex.ru

Bezzhonova A. — FSBEI HE "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogaryova
abezhonova@mail.ru

Briukhanov I. — Graduate student, Forest Institute Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
igor_i_b@mail.ru

Bugero N. — Doctor of Biological Sciences, Professor, Pskov State University
bugero@mail.ru

Chaplygina E. — Postgraduate student, Astrakhan State Medical University; obstetrician-gynecologist, Astrakhan State Clinical Maternity Hospital
nutty90@mail.ru

Chepurko S. — Postgraduate, Pacific National University (Khabarovsk)
chepurkojm@gmail.com

Chernukha S. — Candidate of Medical Sciences, Medical Academy named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Simferopol
chernik1975@list.ru

Denisova Y. — Cand. biol. Sciences, Associate Professor, FGBOU VO "Sakhalin State University"
deyan4@mail.ru

Enzel D. — S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol
darya.enzel@yandex.ru

Fazilov N. — FSBEI HE "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogaryova
Fazilovnikita13@gmail.com

Galikeeva G. — Candidate of Biological Sciences, associate Professor, Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla (Ufa)
galikeevagf@yandex.ru

Galimova E. — Assistant, St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design
galim81@mail.ru

Galimova E. — Candidate of Biological Sciences, associate Professor, Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla (Ufa)
vemgen@gmail.com

Ganbarov K. — Doktor of biological sciences, professor, Baku State University
Khuda1949@mail.ru

Gyzhvina E. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University
agma@astranet.ru

Huseynova S. — PhD in biology, Baku State University
aliyevasenem@mail.ru

Ilyina N. — Doctor of Biological Sciences, Professor, Pskov State University
ilina@mail.ru

Jafarov M. — Doktor of biological sciences, professor, Baku State University
Cafarov67@mail.ru

Kalabina A. — Ural State Medical University, Yekaterinburg
arina.kalabina@yandex.ru

Kanishchev I. — Postgraduate student, Vyatka State University, Kirov
kanishchev.ilya@gmail.com

Keribayeva T. — Doctoral student, Academy of Civil Aviation, Republic of Kazakhstan, Almaty
talshyn.keribayeva@gmail.com

Khasanova V. — Post-graduate student, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin
vlada240535@mail.ru

Khudyakova N. — Candidate of Sciences (Biology), Gorno-Altaysk State University
Nch752@bk.ru

Khudyakova N. — Candidate of Sciences (Biology), Gorno-Altaysk State University
Nch752@bk.ru

Klimchuk A. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol

Kobyshev K. — Postgraduate student, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
kobyshev2.ks@edu.spbstu.ru

Kokh A. — FSBEI HE "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogaryova
koh-andrei63@yandex.ru

Kondrashova I. — PhD in Pedagogy, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orel State University named after I.S. Turgenev»
eco-kondrashova@yandex.ru

Kondykova N. — PhD in Agriculture, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orel State University named after I.S. Turgenev»
nkondykova@yandex.ru

Konokpoeva L. — Gorno-Altaysk State University
konokpoeva92@gmail.com

Konokpoeva L. — Gorno-Altaysk State University
konokpoeva92@gmail.com

Koshukova G. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol

Kozlov A. — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Russian Technological University MIREA, Moscow
kozlov.card@gmail.com

Kruchinina M.V

Kruchinin V. — PhD, Senior researcher, Rzhanov Institute of Semiconductor Physics SB RAS
vladd.kruch@yandex.ru

Lepilin A. — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
meduniv@sgmu.ru

Lomakina M. — PhD student, First Moscow State Medical University them. I.M. Sechenov (Sechenov University)
marusialomakina@yandex.ru

Losev F. — Senior Lecturer, Industrial University of Tyumen
losevfa@tyuiu.ru

Lubina S. — Candidate of Biological Sciences, associate Professor, Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla (Ufa)
landufa@yandex.ru

Makarchuk O. — Assistant, Kirov State Medical University; head, pediatric dentist, KRSBIH "Kirov Clinical Dental Center"
olgamakarchuk79@mail.ru

Makinyan L. — PhD, Associate professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
dr.makinyan@gmail.com

Maksimova N. — Ryazan medical University named academician I.P. Pavlov of the Ministry of health Russian Federation (Ryazan)
natali2411@bk.ru

Matyaeva A. — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»
matyaeva.lina@yandex.ru

MD, Leading researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Laboratory of Gastroenterology; Associate Professor, Novosibirsk State Medical University

Molodyakov S. — Doctor of technical Sciences, Professor, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
molodyakov_sa@spbstu.ru

Morozov M. — FSBEI HE "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogaryova
morozov_mv93@mail.ru

Nersisyan N. — Master's degree student, National Polytechnic University of Armenia
nerses98@mail.ru

Oganesyan A. — Belgorod National Research University
oganesyan@bsu.edu.ru

Osipenko I. — Assistant, Novosibirsk State Technical University
taur.os.iv@gmail.com

Osipenko M. — MD, Professor, Novosibirsk State Medical University
ngma@bk.ru

Pavlov V. — Moscow Aviation Institute (National Research University)
vitaly_pavlov@hotmail.ru

Perkov K. — Nikolai Ernestovich Bauman Moscow State Technical University, Moscow
notany11@mail.ru

Petrash D. — Kursk State Medical University
gromov.alexandr2011@yandex.ru

Petynina S. — Gorno-Altaysk State University
petunina-sveta@mail.ru

Petynina S. — Gorno-Altaysk State University
petunina-sveta@mail.ru

Popova Y. — Cand. geogr. Sci., Associate Professor, FGBOU VO "Sakhalin State University"
yana-b@inbox.ru

Ramazanov M. — MD, Associate Professor, Dagestan State Medical University
rm.06-50@yandex.ru

Redkina V. — Ural State Medical University, Yekaterinburg
vika.redkina.1999@mail.ru

Rodin O. — FSBEI HE "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogaryova
rodin2oleg@gmail.com

Safonova O. — Candidate of Sciences (Agriculture), Gorno-Altaysk State University
oksvarias@mail.ru

Safonova O. — Candidate of Sciences (Agriculture), Gorno-Altaysk State University
oksvarias@mail.ru

Savinov S. — Applicant, Federal state budgetary educational institution of higher education "Vladimir state University named after Alexander Grigoryevich and Nikolai Grigoryevich Stoletov"
conf-mail@bk.ru

Scherbatykh D. — Graduate student, St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology); St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia
scherbatykh.d@bk.ru

Sereda E. — S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol

Shashkov M. — PhD, Researcher, Boreskov Institute of Catalysis SB RAS
misha_chem@ngs.ru

Shedko A. — Graduate student, National Research Nuclear University MEPhI, Moscow

Shedko Yu. — D.Sc. in Economics, Associate Professor, Financial University under the Government of the Russian Federation
ynshedko@mail.ru

Shindiev K. — PhD, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
Kurban-Shindiev@mail.ru

Shmakova N. — Gorno-Altaysk State University
Nataliashmakova1998@gmail.com

Shmakova N. — Gorno-Altaysk State University
Nataliashmakova1998@gmail.com

Shoberg A. — Candidate of Engineering Sciences, Associate Professor, Pacific National University (Khabarovsk)
shoberg@rambler.ru

Shvetsov I. — Postgraduate student of Volgograd State Medical University, Volgograd
i.shvec95@mail.ru

Sidorov S. — Senior Lecturer, Industrial University of Tyumen
sidorovsv@tyuiu.ru

Simdiankin V. — Moscow Aviation Institute (National Research University)
leesadik@gmail.com

Sokolova A. — PhD, Researcher, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS
a.s_sokolova@mail.ru

Sukhachev I. — Ph.D., associate professor, Industrial University of Tyumen
suhachevis@tyuiu.ru

Sushkov V. — Ph.D., professor, Nizhnevartovsk State University
sushkovv@gray-nv.ru

Svetlova I. — PhD, Associate Professor, Novosibirsk State Medical University
kruchmargo@yandex.ru

Tishkov D. — Kursk State Medical University
den-tishkov@yandex.ru

Tolstova A. — FSBEI HE "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogaryova
asyatol97@mail.ru

Topchieva O. — Post-graduate student, Irkutsk State Transport University, Krasnoyarsk
o-vahrusheva@bk.ru

Valuiskikh E. — PhD, Associate Professor, Novosibirsk State Medical University
valuyskich@mail.ru

Vasiliev D. — Doctor of Biological Sciences, Professor, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin
dav_ul@mail.ru

Vesnina N. — Neurologist, City Clinical Hospital No. 14, Yekaterinburg
vesninans@mail.ru

Viltsaniuk I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Medical Academy named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Simferopol
irav1975@list.ru

Vishneva E. — Cardiologist of the highest category, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Ural State Medical University; Chief Physician of the network of clinics of Family Clinic LLC, Yekaterinburg
e.m.vishneva@mail.ru

Vasilyeva O. — PhD, Associate professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; Ophthalmologist, Limited Liability Company «Dr. Kurenkov Clinic»
olga11vasilyeva@gmail.com

Yakovina I. — PhD, Associate Professor, Novosibirsk State Technical University
irina.nir@gmail.com

Yegorova E. — Ultrasound doctor, GAUZ SO GKB No. 14, Yekaterinburg
kaat333@mail.ru

Zakharov N. — PhD in Biology, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bryansk State Engineering Technological University»
zaxarov1602@yandex.ru

Zayaeva A. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol

Требования к оформлению статей, направляемых для публикации в журнале



Для публикации научных работ в выпусках серий научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» принимаются статьи на русском языке. Статья должна соответствовать научным требованиям и общему направлению серии журнала, быть интересной достаточно широкому кругу российской и зарубежной научной общественности.

Материал, предлагаемый для публикации, должен быть оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях, написан в контексте современной научной литературы, и содержать очевидный элемент создания нового знания. Представленные статьи проходят проверку в программе «Антиплагиат».

За точность воспроизведения дат, имен, цитат, формул, цифр несет ответственность автор.

Редакционная коллегия оста вляет за собой право на редактирование статей без изменения научного содержания авторского варианта.

Научно-практический журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» проводит независимое (внутреннее) рецензирование.

Правила оформления текста.

- ◆ Текст статьи набирается через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word для Windows с расширением “.doc”, или “.rtf”, шрифт 14 Times New Roman.
- ◆ Перед заглавием статьи указывается шифр согласно универсальной десятичной классификации (УДК).
- ◆ Рисунки и таблицы в статью не вставляются, а даются отдельными файлами.
- ◆ Единицы измерения в статье следует выражать в Международной системе единиц (СИ).
- ◆ Все таблицы в тексте должны иметь названия и сквозную нумерацию. Сокращения слов в таблицах не допускаются.
- ◆ Литературные источники, использованные в статье, должны быть представлены общим списком в ее конце. Ссылки на упомянутую литературу в тексте обязательны и даются в квадратных скобках. Нумерация источников идет в последовательности упоминания в тексте.
- ◆ Литература составляется в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.
- ◆ Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Правила написания математических формул.

- ◆ В статье следует приводить лишь самые главные, итоговые формулы.
- ◆ Математические формулы нужно набирать, точно размещая знаки, цифры, буквы.
- ◆ Все использованные в формуле символы следует расшифровывать.

Правила оформления графики.

- ◆ Растровые форматы: рисунки и фотографии, сканируемые или подготовленные в Photoshop, Paintbrush, Corel Photopaint, должны иметь разрешение не менее 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.
- ◆ Векторные форматы: рисунки, выполненные в программе CorelDraw 5.0-11.0, должны иметь толщину линий не менее 0,2 мм, текст в них может быть набран шрифтом Times New Roman или Arial. Не рекомендуется конвертировать графику из CorelDraw в растровые форматы. Встроенные - 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.

По вопросам публикации следует обращаться к шеф-редактору научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» (e-mail: redaktor@nauteh.ru).

