

**АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»**

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

**INTERNATIONAL JOURNAL
OF APPLIED AND
FUNDAMENTAL RESEARCH**

Журнал основан в 2007 году
The journal is based in 2007
ISSN 1996-3955

Двухлетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,570

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,277

№ 10 2019

Часть 2

**Научный журнал
Scientific journal**

Журнал International Journal of Applied and Fundamental Research (Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований) зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС 77-60735.

Подписной индекс по электронному каталогу «Почта России» – ПИ140

Электронная версия размещается на сайте www.rae.ru

The electronic version takes places on a site www.rae.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

к.м.н. Н.Ю. Стукова

Ответственный секретарь

к.м.н. М.Н. Бизенкова

EDITOR

Natalia Stukova

Senior Director and Publisher

Maria Bizenkova

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.б.н., проф. Абдуллаев А. (Душанбе); к.б.н. Алиева К.Г. (Махачкала); д.х.н., к.ф.-м.н., проф. Алоев В.З. (Чегем-2); д.б.н., проф. Андреева А.В. (Уфа); к.географ.н., доцент Аничкина Н.В. (Липецк); к.ф.-м.н. Барановский Н.В. (Томск); д.б.н., доцент Белых О.А. (Иркутск); д.т.н., проф. Бурмистрова О.Н. (Ухта); д.т.н., доцент Быстров В.А. (Новокузнецк); д.м.н., проф. Гарбуз И.Ф. (Тирасполь); д.ф.-м.н., проф. Геворкян Э.А. (Москва); д.х.н., проф. Гурбанов Г.Р. (Баку); д.ветеринар.н., доцент Ермолина С.А. (Киров); к.т.н. Есенаманова М.С. (Атырау); к.ф.-м.н., д.п.н., проф. Ефремова Н.Ф. (Ростов-на-Дону); д.м.н. Жураковский И.П. (Новосибирск); д.т.н., доцент Ибраев И.К. (Темиртау); к.т.н., доцент Исмаилов З.И. (Баку); д.б.н., с.н.с. Кавцевич Н.Н. (Североморск); д.т.н., проф. Калмыков И.А. (Ставрополь); д.б.н. Кокорева И.И. (Алматы); д.г.-м.н., доцент Копылов И.С. (Пермь); к.б.н., доцент Коротченко И.С. (Красноярск); к.с.-х.н., доцент Кряжева В.Л. (Нижний Новгород); д.ф.-м.н., доцент Кульков В.Г. (Волжский); д.б.н. Ларионов М.В. (Балашов); д.б.н., к.с.-х.н., доцент Леонтьев Д.Ф. (Иркутск); д.географ.н., к.б.н., проф. Луговской А.М. (Москва); д.г.-м.н., с.н.с. Мельников А.И. (Иркутск); д.т.н., проф. Несветаев Г.В. (Ростов-на-Дону); д.с.-х.н. Никитин С.Н. (п. Тимирязевский); д.фарм.н., доцент Олешко О.А. (Пермь); д.с.-х.н., с.н.с., проф. Партоев К. (Душанбе); к.п.н., доцент Попова И.Н. (Москва); д.т.н., проф. Рогачев А.Ф. (Волгоград); д.м.н., с.н.с., доцент Розыходжаева Г.А. (Ташкент); д.г.-м.н. Сакиев К.С. (Бишкек); д.т.н., проф. Сугак Е.В. (Красноярск); д.ветеринар.н., проф. Трефилов Б.Б. (Санкт-Петербург); д.м.н., проф. Чарышкин А.Л. (Ульяновск); д.географ.н., проф. Чодураев Т.М. (Бишкек); д.б.н., проф. Шалпыков К.Т. (Бишкек); к.х.н. Шарифуллина Л.Р. (Москва); д.п.н., проф. Щирин Д.В. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED
AND FUNDAMENTAL RESEARCH

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) –
головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,570.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,277.

Учредитель, издательство и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47

Адрес редакции: 410056, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56

ISSN 1996-3955

Тел. редакции – 8-(499)-704-13-41

Факс (845-2)-47-76-77

E-mail: edition@rae.ru

Зав. редакцией Т.В. Шнуровозова

Техническое редактирование и верстка Л.М. Байгузова

Корректор Е.С. Галенкина

Подписано в печать 29.10.2019

Дата выхода номера 29.11.2019

Формат 60х90 1/8

Типография

ООО НИЦ «Академия Естествознания»

410035, Саратовская область, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Распространение по свободной цене

Усл. печ. л. 16,38

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2019/10

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОБЗОРЫ

ФАКТОРЫ ОТБОРА ПРОТОБИОМОНОМЕРОВ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

Саралов А.И. 243

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩИХ КЛАССОВ УСЛОВИЙ ТРУДА И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
РИСКОВ, УСТАНОВЛЕННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ

Адилов У.Х., Хаширбаева Д.М. 250

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДРЕНИРУЮЩИХ СОРБЕНТОВ И МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МАЗЕЙ
НА ВОДОРАСТВОРИМОЙ ОСНОВЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

Акматов Т.А., Чапыев М.Б., Талипов Н.О. 258

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ПИТЬЕВОМ ВОДОСНАБЖЕНИИ,
ЗАКРЕПЛЕННЫХ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВАХ РОССИИ И ГЕРМАНИИ

Алексеева А.В., Савостикова О.Н., Мамонов Р.А. 263

АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ, КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ
И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Девятаева Н.М.,
Мамус М.А., Спицына С.С., Тихомирова Е.А. 268

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ДИФфуЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПРИЕМА САУМАЛ

Бимбетов Б.Р., Мусаев А.Т., Жангабылов А.К., Айтбаева С.Е.,
Бакытжанулы А., Мергенбаев Ж.Е., Аюпова В.С., Толеубек Ж.М., Сатбаева А.С. 273

ДИНАМИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕТАНОЛОМ И ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ
ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Букаев О.Н., Сайгина О.А., Малкина Н.В., Юматова Е.В., Слугина О.В. 278

СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОТРЕБИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ОБЛАДАЮЩЕГО ПРАВОМ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Исмаилов И.З., Сабирова Т.С., Кельдибекова Т.А. 283

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕГО БРОНХОЛИТИКА
В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРЯЩИХ ПОДРОСТКОВ

Косякова Н.И. 287

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БУККАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ
У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Куркин А.В., Рыбалкина Д.Х., Барышев Б.Б. 292

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА В ГЕНЕЗЕ НЕОПЛАЗМ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

Насыров М.В., Бакиева К.К. 296

АКУШЕРСКАЯ ТРАВМА ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

Самигуллина А.Э., Акматбекова Н.Р. 301

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ. ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ВЛИЯНИЮ И ОТДАЛЁННЫМ РЕЗУЛЬТАТАМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ХЛОРЕЛЛОВЫХ НАПИТКОВ НА ОРГАНИЗМ ПРИМАТОВ

Туманова А.Л., Миквабия З.Я., Ахуба Л.О., Пачулия Е.Р. 307

ОБЗОРЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Колесниченко А.А., Петров Ю.А. 313

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КРОВИ И УРОВЕНЬ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЦЫПЛЯТ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИЛОЗИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Касьяненко Е.Ф. 318

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ЦИФРОВАЯ ГОЛОГРАФИЯ И ГИДРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ. ОПЫТ МОРСКИХ РАБОТ

Дёмин В.В., Давыдова А.Ю., Оленин А.Л., Половцев И.Г., Ольшук А.С. 323

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УГЛА ПОДАЧИ ТОПЛИВА НА ПРОЦЕССЫ ГОРЕНИЯ ЗА ТУРБИННЫМИ ПРОФИЛЯМИ

Катранова Г.С. 330

РАЗРАБОТКА УСТАНОВКИ ДЛЯ ПЛАВЛЕНИЯ СНЕЖНЫХ МАСС НА ПРИНЦИПЕ ДИСПЕРГАЦИИ

Кучин В.Н., Юрченко В.В., Калинин А.А., Никонова Т.Ю., Кибек А.С., Иванов С.С. 335

МОДЕРНИЗАЦИЯ ЦИРКУЛЯЦИОННЫХ НАСОСОВ ТЭЦ ПУТЁМ УСТАНОВКИ ПРЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ЧАСТОТЫ

Лёгкий А.Д., Злобин В.Н., Сорокин А.М. 340

ПОЛУЧЕНИЕ Ti-AL-MO И Ti-AL-Nb ПОКРЫТИЙ МЕТОДОМ МЕХАНИЧЕСКОГО ЛЕГИРОВАНИЯ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ОТЖИГОМ

Пячин С.А., Власова Н.М., Кулик М.А., Каминский О.И., Кириченко Е.А., Крутикова В.О. 346

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬИ**

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

Ишигеев Р.С., Шкурченко И.В., Потапов В.А., Зинченко С.В., Амосова С.В. 351

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬИ**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО
ПАРТНЕРСТВА В ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ОТРАСЛИ КАМЧАТСКОГО КРАЯ

Кулакова Л.И., Гаврилов Д.Ю. 356

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ АРЕНДНЫХ
ЗЕМЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Сихимбаев М.Р., Сраилова Г.Н., Мозговая В.В. 362

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

REVIEWS

SELECTION FACTORS FOR THE PROTOBIOMONOMERS AT THE ORIGIN OF GENETIC CODE

Saralov A.I. 243

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

CHARACTERISTICS OF GENERAL CLASSES OF WORKING CONDITIONS AND PROFESSIONAL RISKS ESTABLISHED BY VARIOUS METHODS

Adilov U.Kh., Khashirbaeva D.M. 250

EFFECTIVENESS OF DRAINING SORBENTS AND MULTICOMPONENT OILS ON A WATER-SOLUBLE BASIS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PURULENT RAS

Akmatov T.A., Chapyev M.B., Talipov N.O. 258

METHODICAL ISSUES OF ASSESSMENT OF POSSIBILITY OF APPLICATION IN DRINKING WATER SUPPLY OF POLYMERIC MATERIALS

Alekseeva A.V., Savostikova O.N., Mamonov R.A. 263

XANTHINE OXIDASE, XANTHINE DEHYDROGENASE AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITIES OF BLOOD PLASMA DEPENDING ON CLINICAL FEATURES OF SYSTEMIC SCLEROSIS

*Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Devyataeva N.M.,
Mamus M.A., Spitsyna S.S., Tikhomirova E.A.* 268

CLINICAL-LABORATORY INDICES OF PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES ON THE BACKGROUND OF SAUMAL INTAKE

*Bimbetov B.R., Musaev A.T., Zhangabylov A.K., Aytbaeva S.E.,
Bakytzhanuly A., Mergenbaev Zh.E., Ayupova V.S., Toleubek Zh.M., Satbaeva A.S.* 273

DYNAMICS OF ACUTE METHANOL POISONING AND CHARACTERISTICS OF EMERGENT MEDICAL AID IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

Bukaev O.N., Saygina O.A., Malkina N.V., Yumatova E.V., Slugina O.V. 278

SOCIAL PORTRAIT OF DRUG CONSUMERS WITH THE RIGHTS OF PREFERENTIAL DRUG PROVISION IN KYRGYZ REPUBLIC

Ismailov I.Z., Sabirova T.S., Keldibekova T.A. 283

NOVEL OPPORTUNITIES IN APPLICATION OF LONG-ACTING BRONCHODILATORS IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN SMOKING ADOLESCENTS

Kosyakova N.I. 287

DENSITOMETRIC CHARACTERISTICS OF BUCCAL EPITHELIAL CELLS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

Kurkin A.V., Rybalkina D.Kh., Baryshev B.B. 292

PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC TONSILLITIS IN THE GENESIS
OF NEOPLASM OF THE PALATINE TONSILS

Nasyrov M.V., Bakieva K.K. 296

OBSTETRIC INJURY OF THE CERVIX UTERI FROM THE POSITION
OF ASSESSMENT AND RISK MANAGEMENT

Samigullina A.E., Akmatbekova N.R. 301

MEDICAL AND ENVIRONMENTAL FACTORS OF POPULATION HEALTH
AND INNOVATIVE METHODS OF THEIR PREVENTION. EXPERIMENT
ON THE INFLUENCE AND LONG-TERM RESULTS OF APPLICATION
OF PREVENTIVE CHLORELLA DRINKS ON THE PRIMATES

Tumanova A.L., Mikvabiya Z.Ya., Akhuba L.O., Pachuliya E.R. 307

REVIEWS

CHRONIC ENDOMETRITIS AND MISCARRIAGE

Kolesnichenko A.A., Petrov Yu.A. 313

AGRICULTURAL SCIENCES

ARTICLES

PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL COMPOSITION OF BLOOD
AND THE LEVEL OF NATURAL RESISTANCE OF CHICKENS DURING
THE USE OF TYLOSIN ANTIBIOTICS

Kasyanenko E.F. 318

TECHNICAL SCIENCES

ARTICLES

DIGITAL HOLOGRAPHY AND HYDROBIOLOGICAL MEASUREMENTS.
EXPERIENCE OF MARINE WORKS

Demin V.V., Davydova A.Yu., Olenin A.L., Polovtsev I.G., Olshukov A.C. 323

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF THE FUEL SUPPLY ANGLE
ON THE COMBUSTION PROCESSES FOR TURBINE PROFILES

Katranova G.S. 330

DEVELOPMENT OF AN INSTALLATION FOR MELTING SNOW MASSES
ON THE PRINCIPLE OF DISPERSION

Kuchin V.N., Yurchenko V.V., Kalinin A.A., Nikonova T.Yu., Kibeko A.S., Ivanov S.S. 335

MODERNIZATION OF CIRCULATING PUMPS OF THERMAL POWER PLANTS
BY INSTALLING A FREQUENCY CONVERTER

Legkiy A.D., Zlobin V.N., Sorokin A.M. 340

PRODUCTION OF TI-AL-MO AND TI-AL-NB COATINGS BY MECHANICAL
ALLOYING WITH FOLLOWING ANNEALING

Pyachin S.A., Vlasova N.M., Kulik M.A., Kaminskiy O.I., Kirichenko E.A., Krutikova V.O. 346

CHEMICAL SCIENCES**ARTICLES**

SYNTHESIS OF NEW CONDENSED DERIVATIVES OF PYRIDINE

Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Potapov V.A., Zinchenko S.V., Amosova S.V. 351

ECONOMICAL SCIENCES**ARTICLES**

PROBLEMS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THE PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP IN THE MINING INDUSTRY OF THE KAMCHAT REGION

Kulakova L.I., Gavrilov D.Yu. 356

RESEARCH OF PROBLEMS OF THE METHODOLOGY FOR EVALUATING RENT LAND SITES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Sikhimbaev M.R., Srailova G.N., Mozgovaya V.V. 362

ОБЗОРЫ

УДК 577.212.8

**ФАКТОРЫ ОТБОРА ПРОТОБИОМОНОМЕРОВ
ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА**

Саралов А.И.

*Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения
Российской академии наук, Пермь, e-mail: saralov@iegm.ru*

Для объяснения происхождения универсального генетического кода выдвинут ряд взаимодополняющих гипотез от «замерзшей случайности» до представлений о коэволюции кодонов с путями синтеза аминокислот. Слабее изучены факторы отбора необходимых компонентов для создания прообраза генетического кода от абиогенеза до начальных биогенных стадий. Первичный отбор минимального числа биомономеров (достаточных для поэтапной самоорганизации генетического кода) из хаотичного многообразия органических соединений мог происходить в зависимости от их молекулярной массы (M), температуры плавления ($t_{пл}$), растворимости в воде, структуры и элементного состава – основы любого соединения. На диаграммах в координатах M и $t_{пл}$ протеиногенные аминокислоты вместе с кодирующими их кодоны располагаются согласованно относительно четко обособленных семейств пуриновых и пиримидиновых оснований. Подтверждены коэволюционные связи кодонов с путями синтеза аминокислот и с хронологией их появления в коде. Эволюционный отбор термостойких протобиомономеров сопровождался замещением атомов кислорода атомами азота от простых питательных веществ к аминокислотам и азотистым основаниям. Показано, что элементному составу M и $t_{пл}$ при первичном дифференцированном отборе протобиомономеров и их пространственных изомеров принадлежала исключительно важная роль. Причем в данной работе впервые рассмотрена $t_{пл}$ протобиомономеров в качестве детерминирующего фактора отбора специфических компонентов при возникновении генетического кода.

Ключевые слова: генетический код, происхождение, эволюция, новая гипотеза

**SELECTION FACTORS FOR THE PROTOBIOMONOMERS
AT THE ORIGIN OF GENETIC CODE**

Saralov A.I.

*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of Russian Academy of Sciences,
Perm, e-mail: saralov@iegm.ru*

To explain the origin of the universal genetic code, a number of complementary hypotheses are put forward from a «frozen accident» to ideas about the co-evolution of codons with amino acid synthesis pathways. Less studied the factors of selection of the necessary components to create a prototype of the genetic code from abiogenesis to the initial biogenic stages. The initial selection of the minimum number of biomonomers (sufficient for phased self-organization of the genetic code) from the chaotic diversity of organic compounds could occur depending on their molecular weight (M), melting point (t_m), water solubility, structure and elemental composition – the basis of any compound. On the charts in the coordinates M and t_m , the proteinogenic amino acids, together with the coding codons, are arranged consistently with respect to clearly distinct families of purine and pyrimidine bases. The co-evolutionary links of codons with the pathways of the synthesis of amino acids and the chronology of their appearance in the code were confirmed. The evolutionary selection of heat-resistant protobiomonomers was accompanied by the replacement of oxygen atoms by nitrogen from simple nutrients to amino acids and nitrogenous bases. It was shown that the elemental composition, M and t_m in the primary differentiated selection of protobiomonomers and their spatial isomers belonged to an extremely important role. Moreover, in this work, for the first time, t_m protobiomonomers are considered as the determining factor for the selection of specific components when a genetic code occurs.

Keywords: genetic code, origin, evolution, novel hypothesis

Генетический код определяет соответствие последовательности в молекулах РНК и ДНК с последовательностью аминокислот в молекулах белка [1]. «Каноническую» версию генетического кода обычно представляют в виде таблицы из 64 триплетов для 20 протеиногенных аминокислот и трех стоп-кодонов остановки трансляции, допускающая ее «универсальность» почти для всех живущих прокариот и эукариот.

Впоследствии, однако, было установлено, что иногда через стоп-кодоны могут синтезироваться дополнительные неканонические аминокислоты: селеноцистеин

(SeC) из серина через UGA [2] и пирролизин (Pyl) из лизина и орнитина через UAG [3]. Обнаруженная способность ряда кодонов выполнять двойственную функцию позволила предположить существование альтернативных версий генетического кода, в частности, в митохондриях, хлоропластах и бактериальных симбионтах [4].

При изучении проблемы происхождения генетического кода был выдвинут ряд взаимодополняющих гипотез от «замерзшей случайности» до теории коэволюции кодонов и путей синтеза аминокислот при создании триплетного кода по мере появления

новых аминокислот в примордиальных биохимических системах [5–7]. Причем первое основание кодона они неизменно связывали с синтетическими путями аминокислот при поэтапной самоорганизации генетического кода. Затем при обсуждении селекции биологически кодируемых аминокислот отмечена важность особенностей пребиотического синтеза, энергетических биосинтетических издержек при анаэробии, заряда, полярности, растворимости в воде, формы функциональных групп, хиральности, связи со стабильностью протеиновых структур и РНК-миром [8, 9]. Аминоацилирование тРНК и гомотхиральность «одноруких» сахаров и аминокислот, вероятно, произошли при переходе от химической эволюции к рибозимам и РНК-миру [10, 11]. Несмотря на большое число работ по проблеме происхождения генетического кода, можно констатировать, что практически не изучены физико-химические закономерности отбора протобиомономеров из множества первозданных органических соединений с разнообразными структурами и свойствами.

Цель работы: определение детерминирующих факторов отбора компонентов нуклеиновых кислот, протеиногенных аминокислот и их предшественников при поэтапном формировании генетического кода от абиогенеза до начальных биогенных стадий.

Абиогенный синтез протобиомолекул

В примитивной атмосфере на первобытной Земле, возможно, содержались малые молекулы, преимущественно стабильные CO_2 , N_2 и H_2O , а также CH_4 и NH_3 , состоящие из атомов водорода, углерода, кислорода и азота. В зависимости от видов потоков энергии (электрические разряды, ультрафиолетовое излучение, бета-частицы или теплота), проходящих через одну из таких газобразных смесей, в условиях лабораторных экспериментов удалось получить альдегиды, сахара, карбоновые кислоты, аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые азотистые основания [12]. В хронологии появления аминокислот в генетическом коде установлено совпадение десяти первых протеиногенных аминокислот с набором выявленных аминокислот в метеоритах и синтезированных в имитирующих экспериментах Миллера [12, 13]. Все эти мономеры – основные строительные блоки живых систем и бесчисленное множество иных соединений могли образоваться из малых молекул в качестве вероятных продуктов «химического реактора» при абиогенных геофизических процессах на древней Земле и других планетах [14].

В 2000 г. вне Срединно-Атлантического хребта было обнаружено обширное ги-

дротермальное поле, названное «Lost City» (Потерянный город) [15]. В отличие от вулканогенных «черных курильщиков», эти гидротермальные флюиды менее горячие ($150\text{--}200^\circ\text{C}$), сильнощелочные (pH 9–10) и богаты водородом. Их подводные постройки формируются в процессе серпентинизации при взаимодействии морской воды с железом-магниевыми силикатными минералами типа оливина. При гидроксилации оливина высвобождаются серпентин, магнетит и H_2 . Именно в подобных щелочных гидротермальных вентх с температурой до 200°C могла зародиться жизнь.

В древних гидротермальных системах с CO , CO_2 , N_2 , H_2 и H_2O могли синтезироваться обычные пребиотические молекулы формальдегида (HCHO) и циановодорода (HCN), затем молекулы моносахаров из HCHO , пуринов из HCN , а из смесей HCN и HCHO – цитозин, урацил и тимин [16]. В условиях щелочных гидротерм типа «Lost City» из неорганических прекурсоров (CO_2 , H_2 , NH_3 и H_2S), предполагается, осуществлялся и абиогенный синтез аминокислот [17]. Показана возможность пребиотического синтеза Pro и Arg в сети цианосульфидных реакций, катализируемых Cu(I) [18].

Возможности биогенных элементов определять структуру и физико-химические свойства протобиомономеров

Около 99 % массы всего живого построено в основном из четырех легких атомов (H, C, O, N), способных образовывать прочные ковалентные связи и активно реагировать друг с другом [19]. Структуры с гидрофобными атомами и радикалами (S, S-S, Fe-S, Se, I, CH_3) более упорядочены и стабильны, но менее растворимы в воде.

Разнообразие органических веществ резко возрастает, если в молекулы кроме углерода и водорода дополнительно входят атомы кислорода: углеводы, карбоновые кислоты, спирты, альдегиды, кетоны, эфиры, жиры и соединения со смешанными функциями (таблица). Монокарбоновая пировиноградная кислота имеет низкую $t_{\text{пл}}$ и низкое отношение $t_{\text{пл}}, ^\circ\text{C} : M$, но неограниченную растворимость в воде. При переходе к дикарбоновым кислотам резко повышаются $t_{\text{пл}}$ и отношение $t_{\text{пл}} : M$, но утрачивается неограниченная растворимость в воде. Следует отметить, что могут существенно различаться физико-химические свойства ($t_{\text{пл}}$ и растворимость в H_2O) у пространственных изомеров органических кислот, углеводов, аминокислот и азотистых оснований. Например, у *цис-транс*-изомеров дикарбоновых малеиновой и фумаровой

кислот повышение $t_{пл}$ в 2,2 раза у фумарового *транс*-изомера сопровождается падением растворимости в воде в сто с лишним раз. Существенно могут различаться $t_{пл}$ и растворимость в воде у структурных изомеров α , β , γ -аминокислот в зависимости от взаимного расположения amino- и гидроксильных групп. Напротив, у структурных изомеров α -аминокислот, различающихся порядком расположения углеводородных радикалов $-\text{CH}_2$ и $-\text{CH}_3$, отличия растворимости в воде и $t_{пл}$ выражены значительно слабее. В свете этих данных представляется вполне оправданным предположение, что норлейцин и норвалин могли быть довольно обычными компонентами протеинов на ранних стадиях клеточной эволюции [20].

Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из четырех гетероциклических азотистых оснований А, С, G, U или Т [1]. Четыре основания С, G, U, Т состоят из че-

тырех атомов Н, С, N и О, но атом кислорода отсутствует в бициклическом аденине $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$. Они характеризуются термостабильностью, близкими значениями отношения $t_{пл}$ к М, низкой растворимостью в воде. Гидрофобность азотистых оснований тесно связана с явлением резонанса, когда каждая молекула плоского гетероцикла описывается наложением (гибридизацией) сразу нескольких валентных структур. Наибольшей энергией резонанса среди оснований обладает сравнительно устойчивая молекула аденина. Столь высокой стабильности, как у аденина, нет у его структурного изомера 2-аминопурина, обладающего способностью к интенсивной флуоресценции. Эволюционный отбор на фотостабильность, обусловленную коротким временем жизни их электронного возбуждения светом, вероятно, прошли при абиогенезе и другие природные азотистые основания нуклеиновых кислот [21].

Физико-химические свойства главных и минорных протобиомономеров

Соединение и формула	М	$t_{пл}$, °C	$\frac{t_{пл}}{М}$	Растворимость в H_2O (25 °C)
Пировиноградная кислота $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$	88,1	13,6	0,15	∞
Малеиновая кислота $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	116,1	140	1,20	79
Фумаровая кислота $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	116,1	302	2,60	0,7
β -D-Фруктоза $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	180,2	105	0,58	375
β -D-Галактоза $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	180,2	167	0,93	68
β -Аланин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	89,1	207	2,32	54,5
α -Аланин $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	89,1	316	3,55	16,7
L-Норлейцин $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	131,2	301	2,29	1,5
L-Лейцин $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	131,2	295	2,25	2,4
L-Изолейцин $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \end{matrix}$	131,2	285	2,17	4,1
Цитозин $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$	111,1	224	2,02	0,77
Урацил $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$	112,1	283	2,52	0,36
5-Метилцитозин $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$	125,1	221	1,77	0,45
Тимин (метилурацил) $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$	126,1	282	2,24	0,40
2-Аминопурин $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$	135,1	282	2,09	0,12
Аденин $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$	135,1	305	2,28	0,09
N6-Метиладенин $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5$	149,2	300	2,02	1,18
Гипоксантин $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$	136,1	310	2,28	0,09
Гуанин $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$	151,1	346	2,29	0,004
7-Метилгуанин $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$	165,2	370	2,24	$\leq 0,004$

остальных параметров, канонические аминокислоты вместе с кодирующими их кодами располагаются довольно закономерно относительно обособленных семейств пуриновых и пиримидиновых оснований. При незначительном повышении M у главных C_4 -пиримидиновых и C_5 -пуриновых оснований наблюдается существенный рост их $t_{пл}$. Однако увеличение M за счет метилирования главных оснований, которые являются важными минорными основаниями, обычно не сопровождается повышением $t_{пл}$. Причем на диаграммах в координатах M и $t_{пл}$ канонические аминокислоты вместе с кодирующими их кодами располагаются довольно согласованно относительно семейств пуриновых и пиримидиновых оснований.

Пять аминокислот, кодируемых кодонами с урацилом во второй позиции (U_{II}), располагаются в узком диапазоне M и $t_{пл}$ (между M и $t_{пл}$ семейств пуриновых и пиримидиновых оснований) (рис. 1). Здесь кодоны с U_{II} различаются по степени вырожденности: 1-2-3-4-6. При этом каждая аминокислота кодируется разным количеством триплетов в зависимости от хронологии появления в генетическом коде: #4-9-12-16-17 [13]. Причем однократный кодон AUG может

кодировать серусодержащий метионин, но он же является стартовым кодоном, после которого начинается синтез полипептида на рибосоме.

Двукратно вырожденные кодоны с урацилом в первой позиции и пиримидинами UC в третьей позиции (UN^{UC}) кодируют четыре аминокислоты, у которых при сравнительно небольшом повышении M наблюдается резкое повышение $t_{пл}$ (от низших значений у семейств пиримидинов до максимальных у семейств пуринов). В пределе после двукратного кодона UA^{UC} для наиболее термостойкого Tyr следует двукратный стоп-кодон UA_{AG} с пуринами в третьей позиции. Также после однократного кодона UGG с урацилом в первой позиции и с гуанином в третьей позиции для наиболее массивного Trp следует однократный стоп-кодон UGA. В итоге стоп-кодоны, прерывающие биосинтез белка при трансляции на рибосоме в первой позиции, содержат пиримидин урацил, а в третьей позиции лишь бициклические пуриновые основания (UA_{AG} и UGA). Кроме того, урацил в первой и второй позициях послужил для разграничения стоп-кодонов (U_I) и старт-кодонов (U_{II}).

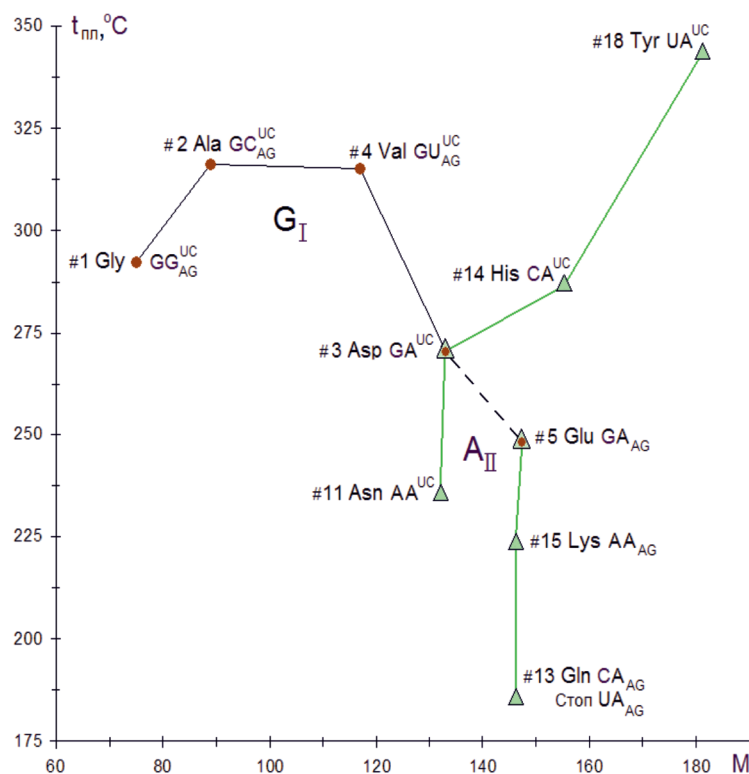


Рис. 2. Влияние M и $t_{пл}$ на последовательность расположения протеиногенных аминокислот и соответствующих им кодонов, содержащих гуанин в первой (G_I) или аденин во второй (A_{II}) позициях

На следующей диаграмме (рис. 2) в системе прямоугольных координат $t_{пл}$ и M представлены канонические аминокислоты, кодируемые триплетами оснований с гуанином в первой позиции (G_1) и аденином во второй позиции (A_2). Там группа кодонов с G_1 кодирует пять наиболее древних C_2 – C_5 аминокислот (#1–5). Первые три наиболее термостойкие неполярные углеводородные аминокислоты (#1Gly, #2Ala, #4Val с $t_{пл}, ^\circ C: M$ 3,89–3,59–2,69) кодируются синонимическими квартетами кодонов. Менее термостойкие дикарбоновые полярные аминокислоты (#3Asp и #5Glu с $t_{пл}, ^\circ C: M$ 2,04 и 1,69) кодируются двукратно вырожденными кодонами (GA^{UC} и GA_{AG}).

Семь аминокислот, кодируемых двукратными триплетами с A_2 , характеризуются наиболее широким диапазоном $t_{пл}$ от 186 $^\circ C$ у #13Gln до 344 $^\circ C$ у #18Tyr с $t_{пл}, ^\circ C: M$ от 1,27 до 1,90. Эти аминокислоты в зависимости от содержания в третьей позиции кодонов пиримидинов (NA^{UC}) или пуринов (NA_{AG}) принадлежат двум разным ветвям. Одна ветвь из сравнительно более термостойких аминокислот с $t_{пл}$ 236–344 $^\circ C$ кодируется дублетами кодонов с пиримидинами в третьей позиции NA^{UC} , где N – A, G, C, U отражает закономерную последовательность оснований в первой позиции. Вторая ветвь для двух стоп-кодонов остановки трансляции на рибосоме и трех менее термостойких аминокислот с разной $t_{пл}$ 249–186 $^\circ C$, но с одинаковой M 146.2–147.1, кодируются кодонами с пуринами в третьей позиции NA_{AG} , где N – G, A, C, U последовательность оснований в первой позиции, завершаемая стоп-кодонами UA_{AG} . Итак, есть основание полагать, что двукратно и однократно вырожденные кодоны с U_1 фактически завершали формирование генетического кода на ранних стадиях протоклеточной эволюции, включая кодирование #17–22 аминокислот и терминирующих кодонов с пуринами в третьей позиции (UN_{AG} и UGA).

Связь кодонов с путями синтеза аминокислот

В свете теории коэволюции кодонов и путей синтеза протеиногенных аминокислот [5–7] модифицирована схема, отображающая связи последовательных метаболических превращений простых питательных веществ и аминокислот с кодирующими их кодонами. Отмечено два блока синтеза аминокислот. Первый блок связан с фосфорилированием и путями распада глюкозы, которые ведут к C_3 –соединениям, преимущественно пировиноградной кислоте. Второй блок синтеза аминокислот связан с циклом трикарбоно-

вых кислот с ветвями от щавелевоуксусной и α -кетоглутаровой кислот.

Исключительно важен тот факт, что первое основание кодона неизменно связано с путями синтеза аминокислот и с хронологией их появления в коде. Наиболее древние пять аминокислот кодируются кодонами с гуанином в первом положении (G_1). На очередном эволюционном этапе ряд аминокислот образуется в результате превращения других аминокислот, кодируемых кодонами с цитозином в первой позиции. Процесс синтеза аминокислот в первом блоке завершается кодированием кодонами с урацилом в первой позиции (U_1), а во втором блоке – с аденином (A_1). Учитывая закономерные последовательности синтеза аминокислот в схеме, по-видимому, следует внести коррективы в хронологию их появления в коде по Трифонову [13]. Будет правильнее переставить номера у пар #7Glu / #5Pro и #19Met / #16Cys на #5Glu / #7Pro и #16Met / #19Cys.

Отмечено существенное повышение $t_{пл}$ при прямом аминировании кетокислот при замене атома кислорода на NH_3 . При этом M синтезируемых углеводородных аминокислот увеличивается лишь на 1. Так, превращение пирувата в Ala сопровождается скачкообразным увеличением $t_{пл}$ с 14 до 316 $^\circ C$, «кетовалина» в Val – с 32 до 315 $^\circ C$, «кетолейцина» в Leu – с 10 до 295 $^\circ C$. Для синтеза #2Ala, #4Val и #9Leu характерны низкие энергетические затраты (1–2 АТФ) [9]. Тогда как для биосинтеза #12Ile (изомера Leu) требуется 11 АТФ, для #16Met – 23 АТФ. Они принадлежат разным ветвям биосинтеза и, естественно, отличаются составом кодонов с урацилом или аденином в первой позиции (U_1 и A_1).

Заключение

В проблеме возникновения генетического кода слабо изучены факторы дифференцированного отбора протобиомономеров при абиогенных и начальных биогенных стадиях. Первичный отбор минимального числа биомономеров мог происходить в зависимости от их молекулярной массы, температуры плавления, растворимости в воде, структуры и элементного состава. Отмечено, что очень существенно могут различаться физико-химические свойства изомеров органических кислот, углеводов и азотистых оснований (особенно $t_{пл}$ и растворимость в воде). Эволюционный отбор термостойких протобиомономеров в протоклетках мог происходить путем поэтапного замещения атомов кислорода атомами азота, в частности, от важнейших промежуточных продуктов обмена веществ к аминокислотам.

Впервые показано, что на диаграммах в системе прямоугольных координат $t_{пл}$ и M протеиногенные аминокислоты вместе с кодирующими их кодонами располагаются согласованно с четко обособленными семействами пуриновых и пиримидиновых оснований. Двукратно и однократно вырожденные кодоны, содержащие урацил в первой позиции (U_1), фактически завершали формирование генетического кода на ранних стадиях протоклеточной эволюции, включая кодирование #17-22 аминокислот и терминирующих кодонов с пуринами в третьей позиции.

Подтверждена коэволюционная связь кодонов разной степени вырожденности с путями синтеза аминокислот и с хронологией их появления в формируемом генетическом коде. Часть однократно вырожденных триплетов, содержащих урацил в первой (U_1) или второй (U_2) позициях и лишь один из пуринов в третьей позиции, фактически завершали формирование генетического кода, включая кодирование #16 Met (AUG), #20 Trp (UGG), #21 Sec (UGA) и #22 Pyl (UAG), ряда стоп- (U_{AG}^* , UGA) и старт-кодонов (обычно AUG, реже GUG или UUG). Тем самым из состава однократных триплетов был полностью исключен сравнительно легкоплавкий и наиболее растворимый в воде моноциклический цитозин.

Комплекс физико-химических процессов позволил отобрать из хаотического многообразия органических соединений «первичного бульона» минимальное количество протобиомономеров с определенными значениями M и $t_{пл}$ и отношением $t_{пл}:M$ (5 главных азотистых оснований, 20 протеиногенных аминокислот, несколько моносахаридов и жирных кислот). В данной работе впервые указано на $t_{пл}$ в числе детерминирующих факторов отбора специфических протобиомономеров при возникновении и поэтапной самоорганизации генетического кода.

Работа выполнена в рамках государственного задания номер госрегистрации темы: 01201353247.

Список литературы

1. Нуклеиновые кислоты: от А до Я. Под ред. Мюллера С. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 413 с.
2. Hohn M.J., Palioura S., Su D., Yuan J., Söll D. Genetic analysis of selenocysteine biosynthesis in the archaeon *Methanococcus maripaludis*. *Molecular Microbiology*. 2011. Vol. 81. No. 1. P. 249–258. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2011.07690.x.
3. Gaston M.A., Zhang L., Green-Church K.B., Krzycki J.A. The complete biosynthesis of the genetically encoded amino acid pyrrolysine from lysine. *Nature*. 2011. Vol. No. 7340. 471. P. 647–650. DOI: 10.1038/nature09918.
4. Turanov A.A., Lobanov A.V., Fomenko D.E., Morrison H.G., Sogin M.L., Klobutcher L.A., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Genetic code supports targeted insertion of two amino acid one codon. *Science*. 2009. Vol. 323. No. 5911. P. 259–261. DOI: 10.1126/science.1164748.
5. Wong J.T. Question 6: coevolution theory of the genetic code: a proven theory. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*. 2007. Vol. 37. No. 4–5. P. 403–408. DOI: 10.1007/s11084-007-9094-1.
6. Taylor F.J.R., Coates D. The code within the codons. *Biosystems*. 1989. Vol. 22. No. 3. P. 177–187. DOI: 10.1016/0303-2647(89)90059-2.
7. Di Giulio M. The lack of foundation in the mechanism on which are based the physico-chemical theories for the origin of the genetic code is counterposed to the credible and natural mechanism suggested by the coevolution theory. *Journal of Theoretical Biology*. 2016. Vol. 399. P. 134–140. DOI: 10.1016/j.jtbi.2016.04.005.
8. Cleaves H.J. The origin of the biologically codes amino acids. *Journal of Theoretical Biology*. 2010. Vol. 263. No. 4. P. 490–498. DOI: 10.1016/j.jtbi.2009.12.014.
9. Doig A.J. Frozen, but no accident – why the 20 standard amino acids were selected. *FEBS Journal*. 2017. Vol. 284. No. 9. P. 1296–1305. DOI: 10.1111/febs.13982.
10. Carter C.W.Jr. What RNA World? Why a peptide/RNA partnership merits renewed experimental attention. *Life*. 2015. Vol. 5. No. 1. P. 294–320. DOI: 10.3390/life5010294.
11. Wagner A.J., Zubarev D.Yu., Aspuru-Guzik A., Blackmond D.G. Chiral sugars drive enantioenrichment in prebiotic amino acid. *ACS Central Science*. 2017. Vol. 3. No. 4. P. 322–328. DOI: 10.1021/acscentsci.7b00085.
12. Miller S.L. Production of some organic compounds under possible primitive earth conditions. *Journal of the American Chemical Society*. 1955. Vol. 77. No. 9. P. 2351–2361. DOI: 10.1021/ja01614a001.
13. Trifonov E.N. The triplet code from first principles. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2004. Vol. 22. No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1080/07391102.2004.10506975.
14. Никитин М. Происхождение жизни. От туманности до клетки. М.: Альпина Диджитал, 2016. 363 с.
15. Kelley D.S., Karson J.A., Blackman D.K., Früh-Green G.L., Butterfield D.A., Lilley M.D., Olson E.J., Schrenk M.O., Roe K.K., Lebon G.T., Rivizzigno P. An off-axis hydrothermal vent field near the Mid-Atlantic Ridge at 30°N. *Nature*. 2001. Vol. 412. No. 6843. P. 145–149. DOI: 10.1038/35084000.
16. LaRowe D.E., Regnier P. Thermodynamic potential for the abiotic synthesis of adenine, cytosine, guanine, thymine, uracil, ribose, and deoxyribose in hydrothermal systems. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*. 2008. Vol. 38. No. 5. P. 383–397.
17. Kitadai N. Energetics of amino acid synthesis in alkaline hydrothermal environments. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*. 2015. Vol. 45. No. 4. P. 377–409. DOI: 10.1007/s11084-015-9428-3.
18. Patel B.H., Percivalle C., Ritson D.J., Duffy C.D., Sutherland J.D. Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nature Chemistry*. 2015. Vol. 7. No. 4. P. 301–307. DOI: 10.1038/nchem.2202.
19. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound database. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (date of access: 15.09.2019).
20. Alvarez-Carreno C., Bacerra A., Lazcano A. Norvaline and norleucine may have been more abundant protein components during early stages of cell evolution. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*. 2013. Vol. 43. No. 4–5. P. 363–375. DOI: 10.1007/s11084-013-9344-3.
21. Powner M.W., Gerland B., Sutherland J.D. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions. *Nature*. 2009. Vol. 459. No. 7244. P. 239–242. DOI: 10.1038/nature08013.

СТАТЬИ

УДК 613.62

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩИХ КЛАССОВ УСЛОВИЙ ТРУДА
И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ,
УСТАНОВЛЕННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ****Адилов У.Х., Хаширбаева Д.М.***Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, e-mail: polibiomed@mail.ru*

Развитие науки и усовершенствование методов оценки условий труда является одним из актуальных вопросов медицины труда. Традиционная оценка условий труда на основании результатов замеров по каждому производственному фактору не отражает реальные условия трудовой деятельности. Гигиенической наукой доказано, что производственные факторы не действуют строго изолированно, а проявляют свое влияние в сложном взаимодействии с другими факторами. Изучение условий труда проведено на рабочих местах работников, работающих на предприятиях угольной промышленности. Для установления общих классов условий труда работников, занятых на открытой и подземной добыче угля, были применены 3 метода: 1-й метод – на основании результатов замеров по каждому производственному фактору; 2-й метод – по уровням безопасности производственных факторов и 3-й метод – по комплексу показателей производственных вредностей. Полученные результаты по связи общих классов условий труда с изученными факторами производственной среды свидетельствуют о необходимости использования 3-го метода, который дал возможность оценить не изолированное, а комплексное воздействие изученных неблагоприятных факторов, характерных для работников, установить общие классы условий труда и уровни профессионального риска для каждой изученной профессии.

Ключевые слова: условия труда, производственный фактор, работник, уголь, метод оценки**CHARACTERISTICS OF GENERAL CLASSES OF WORKING CONDITIONS
AND PROFESSIONAL RISKS ESTABLISHED BY VARIOUS METHODS****Adilov U.Kh., Khashirbaeva D.M.***Scientific Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry
of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: polibiomed@mail.ru*

The development of science and the improvement of methods for assessing working conditions is one of the pressing issues of occupational medicine. The traditional assessment of working conditions based on the results of measurements for each production factor does not reflect the real conditions of work. Hygienic science has proved that production factors do not act strictly in isolation, but exerts their influence in a complex interaction with other factors. The study of working conditions was carried out at the workplaces of workers working at the enterprises of the coal industry. In order to establish general classes of working conditions for workers engaged in open and underground coal mining, 3 methods were applied: 1st method – based on the results of measurements for each production factor; The 2nd method – according to the levels of safety of production factors and the 3rd method – according to a set of indicators of industrial hazards. The results obtained on the connection of the general classes of working conditions with the studied factors of the working environment indicate the need to use the 3rd method, which made it possible to evaluate not the isolated, but the complex effect of the studied adverse factors characteristic of workers, to establish general classes of working conditions and levels of professional risk for every profession studied.

Keywords: working conditions, production factor, worker, coal, assessment method

Профессиональные риски, определяющиеся как вероятность повреждения здоровья или утраты трудоспособности либо смерти работающего в результате воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов (далее – ОВПФ) должна иметь научно обоснованную методику ее оценки [1]. Оценка реальных рисков с помощью существующих методов оценки риска по отдельным факторам риска и учёта их для больших профессиональных групп, а также с помощью гигиенической оценки сочетанного воздействия факторов риска может служить только предваритель-

ным этапом. Это связано с тем, что применяемые методы не включают метод оценки степени воздействия ОВПФ на конкретных работников, а также анализ фактической утраты трудоспособности работников после длительных периодов трудовой деятельности. В результате неправильно выбранной методики оценки и методического подхода условия труда имеют неблагоприятный фон, обуславливающий высокий риск развития профессиональной и профессионально-обусловленной заболеваемости среди групп профессий отраслей промышленности [2, 3].

Материалы и методы исследования

Объектами исследований для изучения условий труда являлись 2120 работников основных профессий, работающие на предприятиях угольной промышленности: угольный разрез «Ангренский» (10 профессий – 1600 человек); подземные угольные шахта № 9 «Ангренская» (14 профессий – 320 человек) и шахта «Шаргунькумир» (14 профессий – 200 человек). Угольный разрез «Ангренский» и подземная угольная шахта № 9 «Ангренская», расположенные в Ташкентской области, заняты добычей бурого угля, подземная угольная шахта «Шаргунькумир», расположенная в Сарийском районе Сурхандарьинской области занята добычей каменного угля.

С целью установления общих классов условий труда (далее – КУТ) работников, занятых на открытой и подземной добыче угля, были применены 3 метода:

1-й метод – на основании результатов замеров по каждому производственному фактору [4];

2-й метод – по уровням безопасности производственных факторов [5];

3-й метод – по комплексу показателей производственных вредностей [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов установленных общих КУТ, на основании результатов замеров по каждому производственному фактору, свидетельствует, что у работников десяти изученных нами профессий разреза «Ангренский», условия труда соответствуют 3 классу 3 степени вредности и опасности. Но представленные обобщенные данные показали, что у машинистов и водителей, работающих в открытом разрезе, формирование класса 3.3 было осуществлено за счет пяти (вредные вещества – 3.2, пыль – 3.2, общая и локальная вибрация – 3.2, напряженность трудового процесса – 3.2) из девяти неблагоприятных факторов производственной среды. У таких профессий, как горный мастер, горнорабочий и слесарь по ремонту оборудования класс 3.3 был сформирован за счет двух производственных факторов, таких как пыль (3.2), тяжесть или напряженность труда (3.2).

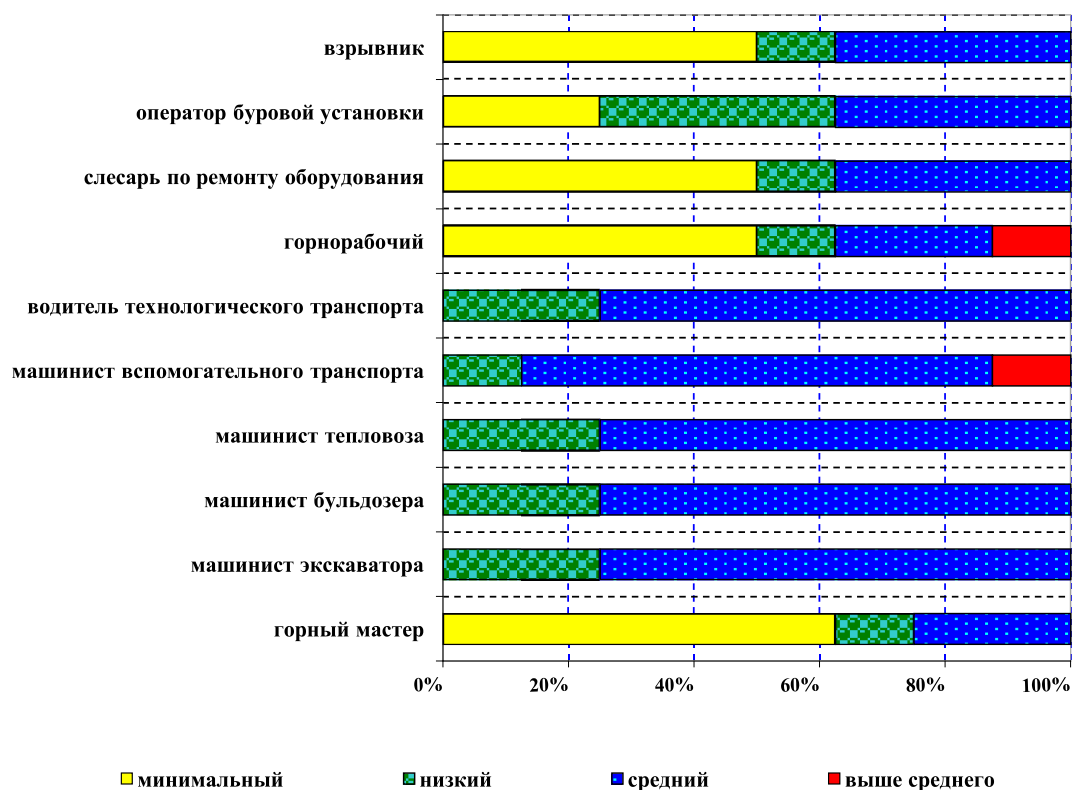


Рис. 1. Анализ результатов уровней профессиональных рисков по оценке условий труда работников разреза «Ангренский»

Операторы буровой установки и взрывники имели КУТ 3.3, за счет трех неблагоприятных факторов (пыль – 3.2, шум – 3.2, вредные вещества или тяжесть труда – 3.2). Таким образом, можно заключить, что хотя общий КУТ работников разреза «Ангренский» был установлен на уровне 3.3, но самые неблагоприятные условия труда были у машинистов экскаватора, бульдозера, тепловоза и вспомогательного транспорта, а также у водителей технологического транспорта.

Далее нами определен удельный вес категорий профессиональных рисков для десяти изученных профессий разреза «Ангренский» (рис. 1). Проведя анализ результатов выявлено, что в разрезе «Ангренский» профессиями со средним и выше среднего уровнями профессиональных рисков являются машинисты вспомогательного транспорта (87,5%), бульдозера (75%), тепловоза (75%) и экскаватора (75%), а также водители вспомогательного транспорта (75%).

Общие КУТ, установленные для работников 14 изученных нами профессий шахты № 9 «Ангренская», соответствуют 3 классу 3, 4 степени вредности и опасности. Обобщенные данные КУТ показали, что у машинистов электровоза и проходческого комбайна и погрузочно-доставочных машин (пыль,

шум, общая или локальная вибрация, освещенность, напряженность труда) шахты № 9 «Ангренская» формирование класса 3.3 было осуществлено за счет пяти из девяти факторов. Тогда как у подземных рабочих и слесарей по ремонту оборудования класс 3.3 был установлен на основании двух факторов из девяти изученных (освещенность – 3.2, тяжесть труда – 3.2). У машинистов подземных (опрокидыватель вагонеток) установок (общая вибрация – 3.3), буровых установок (локальная вибрация – 3.3), крепильщиков (пыль – 3.3) условия труда соответствовали 3 классу 3 степени за счет 1-го фактора из девяти изученных. В тоже время у работников семи профессий шахты № 9 «Ангренская» был установлен 3 класс 4 степени вредности и опасности. Так, у машинистов струговой установки и скрепера, забойщиков при работе с отбойными молотками, ГРОЗ по очистке лавы, конвейера и струга лавы, конвейера и струга класс условий труда 3.4 был установлен за счет двух-трех факторов из девяти изученных (пыль – 3.3 и/или тяжесть труда – 3.3, общая и/или локальная вибрация – 3.3).

Удельный вес категорий профессиональных рисков для 14 изученных профессий шахты № 9 «Ангренская» представлен на рис. 2.

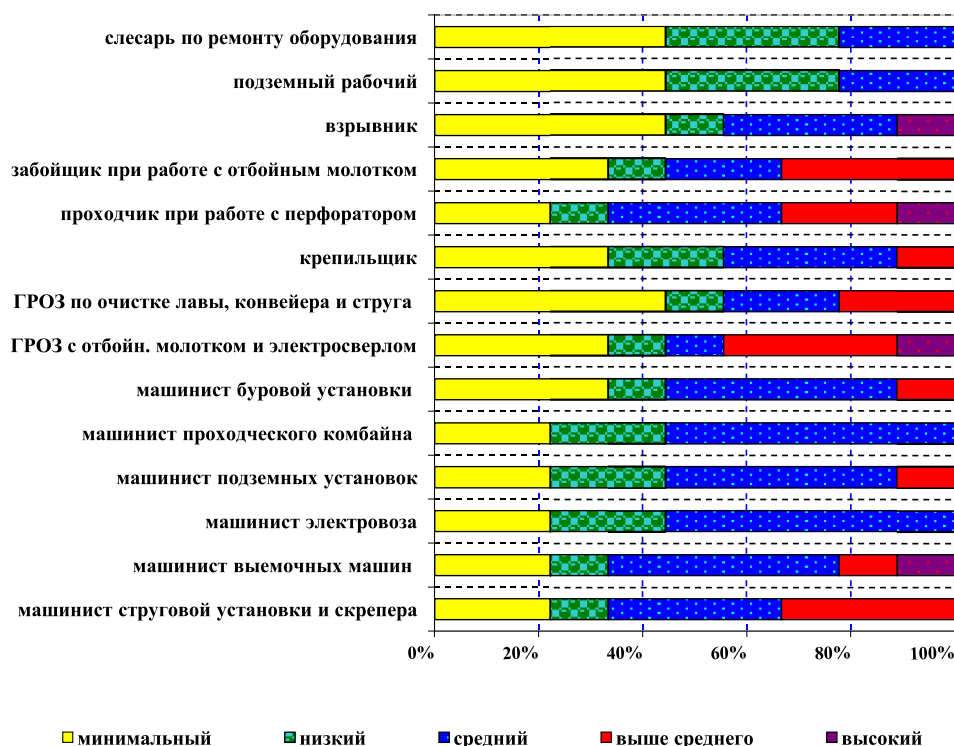


Рис. 2. Анализ результатов уровней профессиональных рисков по оценке условий труда работников шахты № 9 «Ангренская»

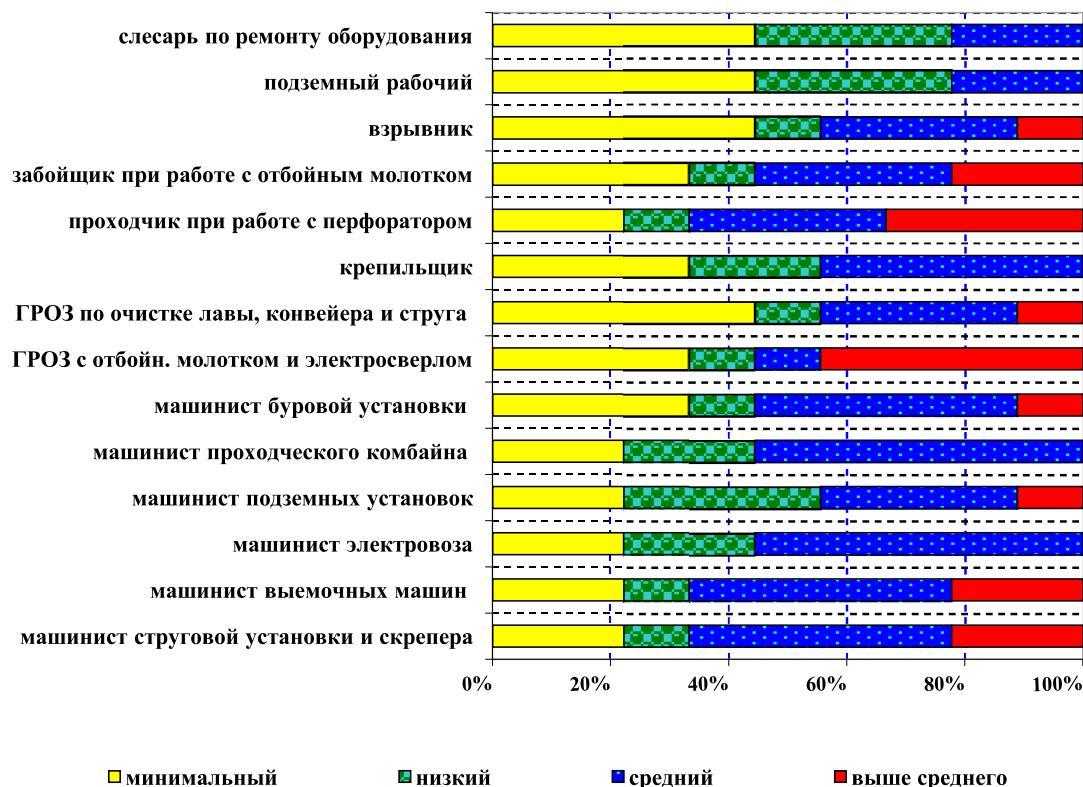


Рис. 3. Анализ результатов уровней профессиональных рисков по оценке условий труда работников шахты «Шаргунькумир»

Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют, что в шахте № 9 «Ангренская» такие профессии, как машинисты струговой установки и скрепера, выемочных машин (в очистном забое) и проходчики при работе с перфораторами, имеют средние, выше среднего и высокие уровни профессионального риска, которые в общей структуре занимают по 67,5%.

Общие КУТ у работников всех 14 изученных нами профессий шахты «Шаргунькумир» были установлены на уровне 3.3 и 3.4, которые, как и у работников шахты № 9 «Ангренская», были сформированы за счет разных классов, установленных на основе неблагоприятных факторов, воздействующих на организм работников.

Анализ данных показал, что класс 3.3 у машинистов электровоза, проходческого комбайна и погрузочно-доставочных машин был сформирован за счет классов 3.2, установленных по пяти производственным факторам, таким как пыль, шум, вибрация общая или локальная, освещенность и напряженность труда; у крепильщиков – за счет классов 3.2 по четырем производственным факторам (пыль, общая вибрация, освещенность и тяжесть труда).

У подземных рабочих и слесарей по ремонту оборудования шахты № 9 «Ангренская» общий класс условий труда 3.3 был сформирован за счет двух классов 3.2, установленных по освещенности и тяжести труда.

Общий КУТ 3.4 у работников шахты «Шаргунькумир» был установлен у машинистов струговой установки и скрепера, выемочных машин (в очистном забое), ГРОЗ с отбойными молотками и электросверлами, забойщиков при работе с отбойными молотками, проходчиков при работе с перфораторами. Формирование общего КУТ 3.4 было осуществлено за счет классов 3.3, установленных по таким факторам, как пыль, общая и локальная вибрация, тяжесть труда.

Удельный вес категорий профессиональных рисков для 14 изученных профессий «Шаргунькумир» представлен на рис. 3. Результаты анализа данных работников шахты «Шаргунькумир» свидетельствуют о том, что такие профессии, как машинисты выемочных машин, струговой установки и скрепера, а также проходчики при работе с перфораторами, в большей степени подвержены профессиональным рискам, так как эти профессии в общем удельном

весе составляют по 66,6% рисков среднего и выше среднего уровней.

Установленные общие КУТ в разрезе «Ангренский», шахты № 9 «Ангренская» и шахты «Шаргунькумир», сформированные за счет отдельных классов по каждому производственному фактору, показали, что для общих классов 3.3 или 3.4 количество неблагоприятных факторов, одновременно воздействующих на работников различных профессий – разное. В связи с этим и с учетом того, что при определении общего класса условий труда нами учитывался наиболее высокий класс отдельного производственного фактора или определенная комбинация значений величин наиболее высоких КУТ, поэтому применение данного метода не могло не отразиться на количественной оценке ОВПФ. В результате этого, для определения общей оценки КУТ, нами была предпринята попытка применить 2-й метод, заключающийся в вычислении обобщенных уровней безопасности производственных факторов. Для каждой изученной профессии по отдельному неблагоприятному фактору производственной среды, т.е. по факторам, имеющим КУТ от 2 до 3.4, были рассчитаны уровни безопасности. Значения уровней безопасности производственных факторов служили основанием для ранжирования выявленных рисков, с целью выделения наиболее вредных и опасных факторов, требующих скорейшего вмешательства и корректировки их уровня по отдельным профессиям (табл. 1).

Расчетные значения уровней безопасности по каждой профессии были сопоставлены с максимально допустимым уровнем (0,83 – 2 класс). Затем проведено ранжирование и выявлены профессии, требующие первоочередного вмешательства, с целью корректировки ОВПФ. Определено, что обобщенные уровни безопасности производственных факторов были низкими среди работников, занятых на открытой добыче угля в разрезе «Ангренский», использующих механизированную технику: машинисты экскаватора, бульдозера и тепловоза, водители технологического транспорта (0,015 – 3 класс 4 степени). Обобщенные уровни безопасности таких профессий, как горный мастер и слесарь по ремонту оборудования, составляли 0,094, условия труда соответствовали 3 классу 4 степени.

Остальные профессии разреза «Ангренский» по уровню безопасности имели значения от 0,020 до 0,058 и были ранжированы последовательно следующим образом: машинисты вспомогательного транспорта (0,020), оператор буровой установки (0,035), горнорабочий (0,045) и взрывник (0,058).

Для отдельных изученных профессий шахты № 9 «Ангренская» по каждому изученному фактору производственной среды также были рассчитаны обобщенные уровни безопасности производственных факторов. В результате ранжирования значений обобщенных уровней безопасности производственных факторов в шахте № 9 «Ангренская», были выявлены профессии с наиболее неблагоприятными условиями труда. Так, обобщенные уровни безопасности производственных факторов были наиболее низкими среди проходчиков при работе с перфораторами (0,003). Затем, среди работников, занятых на подземной добыче угля, с использованием как механизированной техники (машинисты струговой установки и скрепера, выемочных машин), так и ручных инструментов (ГРОЗ с отбойными молотками и электросверлами, забойщик при работе с отбойными молотками) (0,004–0,006). Наиболее высокий уровень безопасности в шахте № 9 «Ангренская» был характерен для подземных рабочих и слесаря по ремонту оборудования (0,040).

В результате ранжирования профессий по уровням безопасности производственных факторов, характерных для работников подземной шахты «Шаргунькумир», определено, что обобщенные уровни безопасности по девяти профессиям (машинисты струговой установки, выемочных машин, проходческого комбайна и погрузочно-доставочных машин, электровоза и буровой установки, ГРОЗ с отбойными молотками и электросверлами, проходчики при работе с перфораторами, подземный рабочий, слесарь по ремонту оборудования) были идентичными с таковыми подземной шахты № 9 «Ангренская». Тогда как уровни безопасности производственных факторов по остальным пяти профессиям работников шахты «Шаргунькумир» были более высокими, по сравнению с аналогичными профессиями работников шахты № 9 «Ангренская».

Таблица 1

Уровни безопасности факторов производственной среды, установленные по КУТ

Наименование	Класс условий труда				
	2	3.1	3.2	3.3	3.4
Уровень безопасности производственных факторов	0,83–0,68	0,67–0,51	0,50–0,34	0,33–0,18	0,17 и ниже

Таким образом, установленные значения обобщенных уровней безопасности производственной среды позволили выделить профессии, требующие проведения срочных профилактических мероприятий.

Так, в результате расчета обобщенных уровней безопасности, были определены четыре профессии работников открытой добычи угля разреза «Ангренский» (машинисты экскаватора, бульдозера, тепловоза и водители технологического транспорта) и 5 профессий работников шахт № 9 «Ангренская» и «Шаргунькумир» (проходчик при работе с перфораторами, ГРОЗ с отбойными молотками и электросверлами, машинисты струговой установки и скрепера, выемочных машин (в очистном забое) и забойщик при работе с отбойными молотками).

Среди перечисленных четырех профессий работников открытой добычи угля разреза «Ангренский» необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на снижение негативного воздействия вредных веществ, пыли, общей и локальной вибрации, напряженности труда.

Тогда как среди перечисленных пяти профессий работников шахт № 9 «Ангренская» и «Шаргунькумир» профилактические мероприятия в первую очередь должны быть направлены на снижение воздействия пыли, общей и локальной вибрации, тяжести труда.

При анализе обобщенных уровней безопасности производственных факторов, условия труда в разрезе «Ангренский», шахтах № 9 «Ангренская» и «Шаргунькумир» соответствовали 3 классу 4 степени. К тому же значения обобщенных уровней безопасности производственных факторов не предполагают учет опасных (экстремальных) условий труда, т.е. относящиеся к 4 классу. В связи с этим использование общих КУТ для их сравнения на различных рабочих местах было затруднено. Поэтому, для сравнительной оценки и ранжирования условий труда по степени вредности и опасности на различных рабочих местах и определения общего класса, с учетом

всех вредных факторов, нами был использован 3-й метод. Оценка условий труда, на основе показателей вредности производственных факторов, характеризующая суммарную вредность условий труда, проведена с использованием методики интегральной оценки условий труда на рабочем месте, с учетом комплексного воздействия производственных факторов с различными классами вредности.

Согласно данной методике были проведены расчеты и определены диапазоны колебаний показателей вредности, с учетом условий труда на рабочих местах (табл. 2). В связи с тем, что на изученных предприятиях угольной промышленности, КУТ 3.1 и 3.2, сформированные по показателям ОВФ отсутствовали, поэтому диапазон колебаний показателей вредности представлен для классов условий труда 3.3, 3.4 и 4.

КУТ, установленные по показателям ОВФ, характерных для работников отдельных профессий разреза «Ангренский», подземных шахт № 9 «Ангренская» и «Шаргунькумир» увеличились на 1–2 ступени, по сравнению с общими классами, установленными по 1-му методу.

Из данных, приведенных в табл. 3, видно, что общие классы условий труда, установленные на основании результатов замеров по каждому производственному фактору на рабочих местах работников десяти изученных профессий в разрезе «Ангренский», соответствовали выше среднего уровню профессионального риска (3 класс 3 степени); установленные по уровням безопасности – соответствовали высокому уровню профессионального риска (3 класс 4 степени). В то же время оценка условий труда по комплексу изученных факторов производственной среды разреза «Ангренский» показала, что общие классы условий труда повысились на 1–2 ступени и условия труда работников шести из десяти изученных профессий соответствовали 3 классу 4 степени (профессиональный риск – высокий) и 4-х профессий – 4 классу опасности (профессиональный риск – сверхвысокий).

Таблица 2

Диапазоны колебаний значений показателей вредности для различных классов условий труда предприятий угольной промышленности

Предприятие	Диапазон колебаний значений показателя вредности для различных классов условий труда, балл				
	3.1	3.2	3.3	3.4	4
Разрез «Ангренский»	–	–	–	15–30	34–42
Шахта № 9 «Ангренская»	–	–	9	17–28	35–42
Шахта «Шаргунькумир»	–	–	9–14	17–27	31–32

Таблица 3

Сравнительная оценка общих классов условий труда, установленных по отдельным факторам, безопасным уровням и комплексу производственных факторов

Профессии	Общий класс условий труда		
	по отдельным факторам	по уровню безопасности	по комплексу факторов
разрез «Ангренский»			
Горный мастер	3.3	3.4	3.4
Машинист экскаватора	3.3	3.4	4
Машинист бульдозера	3.3	3.4	4
Машинист тепловоза	3.3	3.4	3.4
Машинист вспомогательного транспорта	3.3	3.4	4
Водитель технологического транспорта	3.3	3.4	4
Горнорабочий	3.3	3.4	3.4
Слесарь по ремонту оборудования	3.3	3.4	3.4
Оператор буровой установки	3.3	3.4	3.4
Взрывник	3.3	3.4	3.4
Шахта № 9 «Ангренская»			
Машинист струговой установки и скрепера	3.4	3.4	4
Машинист выемочных машин (в забое)	3.4	3.4	4
Машинист электровоза	3.3	3.4	3.4
Машинист подземных установок	3.3	3.4	3.4
Машинист проходческого комбайна	3.3	3.4	3.4
Машинист буровой установки	3.3	3.4	3.4
ГРОЗ с отбойными молотками	3.4	3.4	4
ГРОЗ по очистке лавы, конвейера и струга	3.4	3.4	3.4
Крепильщик	3.3	3.4	3.4
Проходчик при работе с перфоратором	3.4	3.4	4
Забойщик при работе с отбойными молотками	3.4	3.4	3.4
Взрывник	3.4	3.4	3.4
Подземный рабочий	3.3	3.4	3.3
Слесарь по ремонту оборудования	3.3	3.4	3.3
Шахта «Шаргуньская»			
Машинист струговой установки и скрепера	3.4	3.4	3.4
Машинист выемочных машин (в забое)	3.4	3.4	3.4
Машинист электровоза	3.3	3.4	3.3
Машинист подземных установок	3.3	3.4	3.4
Машинист проходческого комбайна	3.3	3.4	3.4
Машинист буровой установки	3.3	3.4	3.4
ГРОЗ с отбойными молотками	3.4	3.4	4
ГРОЗ по очистке лавы, конвейера и струга	3.3	3.4	3.4
Крепильщик	3.3	3.4	3.3
Проходчик при работе с перфораторами	3.4	3.4	4
Забойщик при работе с отбойными молотками	3.4	3.4	3.4
Взрывник	3.3	3.4	3.4
Подземный рабочий	3.3	3.4	3.3
Слесарь по ремонту оборудования	3.3	3.4	3.3

Анализ общих классов условий труда, установленных тремя методами, на подземной шахте № 9 «Ангренская», свидетельствовал о том, что условия труда, определенные отдельно по каждому фактору

производственной среды (1-й метод), в 50 % случаев соответствовали 3 классу 3 степени и такое же количество профессий – 3 классу 4 степени, т.е. уровни профессиональных рисков оценивались как выше среднего

и высокий. Установление общих классов условий труда работников профессий шахты № 9 «Ангренская» по уровням безопасности (2-й метод) показало их увеличение на 1 ступень по семи профессиям, у остальных семи профессий общие классы условий труда, не изменились и соответствовали общим классам, определенным по 1-му методу. Установление общих классов в шахте № 9 «Ангренская» по 3-му методу показало их увеличение на 1 ступень (9 профессий из 14) и профессиональный риск при этом оценивался как высокий (3 класс 4 степени) и сверхвысокий (4 класс). В то же время у работников пяти профессий подземной шахты № 9 «Ангренская», общие классы условий труда, установленные по комплексу производственных вредностей, не изменились.

Изучение результатов установленных общих классов условий труда по отдельным факторам в шахте «Шаргунькумир» (1-й метод) показало, что они имели отличия от классов условий труда шахты № 9 «Ангренская».

Так, общие КУТ в шахте «Шаргунькумир» у работников 5-ти профессий из 14 соответствовали 3 классу 4 степени (уровень профессионального риска – высокий) и 9-ти профессий – 3 классу 3 степени (уровень профессионального риска – выше среднего). В то же время общие КУТ, установленные по уровням безопасности у работников шахты «Шаргунькумир» по девяти профессиям, которые соответствовали 3 классу 3 степени увеличились на одну ступень (3.4). Формирование общих КУТ по комплексу факторов производственной среды (3-й метод), а также уровни профессиональных рисков работников шахты «Шаргунькумир», практически не отличались от таковых шахты № 9 «Ангренская».

Выводы

Обобщая вышеприведенные данные, необходимо подчеркнуть, что каждый из изученных ОВПФ в реальных условиях трудовой деятельности не действует строго изолированно, а проявляет свое влияние в сложном взаимодействии с другими факторами. Полученные результаты по связи общих КУТ с изученными факторами производственной среды, свидетельствуют о необходимости использования 3-го метода, который дал возможность оценить комплексное воздействие изученных неблагоприятных факторов, характерных для работников угольной промышленности, установить общие КУТ и уровни профессионального риска для каждой изученной профессии.

Список литературы

1. Измеров Н.Ф., Кириллова В.Ф. «Гигиена труда». М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2016. 466 с.
2. Симонова Н.И., Низяева И.В., Назаров С.Г., Журавлева Е.А., Кондрова Н.С., Степанов Е.Г., Фасиков Р.М., Григорьева С.М., Андреева Е.Е., Игнатова Е.Н. Сравнительный анализ результатов оценки профессионального риска на основе различных методических подходов // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 1. С. 9–13.
3. Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Ярушин С.В., Диконская О.В., Никонов Б.И., Малых О.Л. Анализ методических подходов к оценке профессиональных рисков на предприятиях Свердловской области // Гигиена и санитария. 2015. № 94 (2). С. 119–123.
4. Искандаров Т.И., Ибрагимова Г.З., Славинская Н.В., Магай М.П., Шамансурова Х.Ш. Гигиеническая классификация условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса / СанПиН РУз № 0141-03. Ташкент, 2003. 28 с.
5. Тимофеева С.С. Методы и технологии оценки производственных рисков. Практикум. Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2014. 180 с.
6. Прокопенко Л.В., Головкова Н.П., Котова Н.И., Михайлова Н.С., Чеботарев А.Г. Актуальность совершенствования методики проведения специальной оценки условий труда для установления уровня профессионального риска у работников // Сборник трудов института. М.: ООО Фирма «Реинфор», 2010. С. 302–311.

УДК 615.451.1:616-002.3-085

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДРЕНИРУЮЩИХ СОРБЕНТОВ И МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МАЗЕЙ НА ВОДОРАСТВОРИМОЙ ОСНОВЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

Акматов Т.А., Чапыев М.Б., Талипов Н.О.

Национальный хирургический центр Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: myktybek@rambler.ru

В статье изложены результаты оценки эффективности дренирующих сорбентов и многокомпонентных мазей на водорастворимой основе в комплексном лечении гнойных ран. При этом для решения поставленных в работе задач на базе Национального хирургического центра проведено обследование и оперативное лечение 129 больных с различными формами острого деструктивного панкреатита. В основную группу вошли 55 больных с острым панкреатитом, у которых в комплексном лечении был применен разработанный метод оперативного вмешательства с формированием оментобурсостомы и последующими этапными некрэксеквестрэктомиями из поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки. Контрольную группу составили 74 больных с острым деструктивным панкреатитом, у которых выполнялись традиционные оперативные вмешательства и которые заканчивались дренированием полости сальниковой сумки и брюшной полости через контапертуры из 3–4 точек. Возраст больных с различными формами острого панкреатита колебался от 20 до 78 лет и в среднем составил $49,9 \pm 1,8$ лет. Как в основной, так и в контрольных группах высокий уровень эндointоксикации непосредственно зависит от распространенности деструктивного процесса в поджелудочной железе, парапанкреатической клетчатке и выраженности вторичного воспаления в окружающих органах брюшной полости. Применение дренирующих сорбентов и многокомпонентных мазей на водорастворимой основе в комплексном лечении значительно сокращает очищение от некротических масс и отечно-воспалительных процессов.

Ключевые слова: гнойная рана, сорбент, мазь, водорастворимый

EFFECTIVENESS OF DRAINING SORBENTS AND MULTICOMPONENT OILS ON A WATER-SOLUBLE BASIS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PURULENT RAS

Akmatov T.A., Chapyev M.B., Talipov N.O.

National Surgical Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: myktybek@rambler.ru

The article presents the results of evaluating the effectiveness of draining sorbents and multicomponent ointments on a water-soluble basis in the complex treatment of purulent wounds. At the same time, to solve the tasks set in the work, on the basis of the National Surgical Center, 129 patients with various forms of acute destructive pancreatitis were examined and operatively treated. The main group consisted of 55 patients with acute pancreatitis, in whom the developed method of surgical intervention with the formation of omentobursostomy and subsequent stage necrosectomy from the pancreas and parapancreatic fiber was used in complex treatment. The control group consisted of 74 patients with acute destructive pancreatitis, who underwent traditional surgical interventions and which ended with drainage of the omental bursa and abdominal cavity through contours of 3–4 points. The age of patients with various forms of acute pancreatitis ranged from 20 to 78 years and averaged 49.9 ± 1.8 years. Both in the main and in the control groups, a high level of endointoxication directly depends on the prevalence of the destructive process in the pancreas, parapancreatic fiber and the severity of secondary inflammation in the surrounding organs of the abdominal cavity. The use of draining sorbents and multicomponent ointments on a water-soluble basis in complex treatment significantly reduces the cleansing of necrotic masses and edema-inflammatory processes.

Keywords: purulent wound, sorbent, ointment, water-soluble

Лечение больных с гнойными ранами все еще остается одной из самых актуальных и трудноразрешимых проблем современной хирургии [1, 2]. Инновационные предложения и обширное применение разного рода профилактических и лечебных методов не дали эффективных результатов [3, 4]. При этом в современных условиях после плановых операций нагноение послеоперационных ран встречается в 2–5% случаев [5–7].

В комплексе лечения гнойных ран ведущее место отводится хирургической обработке с ранним закрытием. Однако в случаях, когда по разным причинам не удастся

должным образом хирургически обработать рану, возникает необходимость местного ее лечения как самостоятельного метода или с целью «подготовки» раны к закрытию вторичными швами или пластикой [8, 9].

Цель работы: провести оценку эффективности дренирующих сорбентов и многокомпонентных мазей на водорастворимой основе в комплексном лечении гнойных ран.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач на базе Национального хирургического центра МЗ КР проведено обследование

и оперативное лечение 129 больных с различными формами острого деструктивно-го панкреатита.

В основную группу вошли 55 больных с острым панкреатитом, у которых в комплексном лечении был применен разработанный метод оперативного вмешательства с формированием оментобурсостомы и последующими этапными некрсеквестрэктомиями из поджелудочной железы и паранкреатической клетчатки.

Контрольную группу составили 74 больных с острым деструктивным панкреатитом, у которых выполнялись традиционные оперативные вмешательства и которые заканчивались дренированием полости сальниковой сумки и брюшной полости через контрапертуры из 3–4 точек.

Возраст больных с различными формами острого панкреатита колебался от 20 до 78 лет и в среднем составил $49,9 \pm 1,8$ лет. Табл. 2 характеризует возрастную и половую состав больных, оперированных по поводу острого деструктивного панкреатита. Представленные данные свидетельствуют о преобладании среди больных острым панкреатитом женщин в возрасте 41–60 лет – 48,8%.

С целью объективной оценки течения воспалительного процесса в поджелудочной железе и окружающих ее тканях применяли в динамике клинические, лабораторные и специальные методы исследования, интраоперационные данные и результаты аутопсий. В комплексной диагностике острых воспалительных заболеваний поджелудочной железы использовались общеклинические лабораторные методы исследования крови и мочи; при биохимическом исследовании крови обращали внимание на показатели мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций, белков крови, глюкозы, водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы.

Распространение и локализацию поражения поджелудочной железы, забрюшин-

ной клетчатки и других отделов брюшной полости оценивали во время оперативных вмешательств, плановых ревизий сальниковой сумки, а также на аутопсиях умерших больных. Исследования биоптатов проводили по общепринятым гистологическим методикам (окраска гематоксилином и эозином по Ван Гизону). Многокомпонентная мазь на водорастворимой основе Левомеколь – широко применяемое лекарственное средство. В состав Левомеколя входят: антибиотик левомицетин – 0,75 г, регулятор тканевых обменных процессов метилурацил – 4 г и гидрофильная (водорастворимая) основа: полиэтиленоксида 1500 – 19,05 г, полиэтиленоксида 400 – 76,2 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Как представлено в табл. 1, основными причинами, приведшими к острому деструктивному панкреатиту в обеих клинических группах больных в основном являются патология желчного пузыря и желчных протоков (49,6%). При этом в большинстве случаев у данной категории больных обнаруживали конкременты в желчевыводящей системе (76,6%).

Довольно часто острый панкреатит развивается как самостоятельное острое заболевание поджелудочной железы и относится к идиопатическому панкреатиту (табл. 2). Частота этой формы острого панкреатита в контрольной группе (23%) несколько превышала этот показатель в основной группе (21,8%).

Алкоголизм издавна признавали одним из важнейших этиологических факторов хронического панкреатита, а однократный прием большой дозы алкоголя – разрешающим фактором развития острого панкреатита. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что 18,6% больных, оперированных по поводу острого панкреатита, страдали хроническим алкоголизмом или поступили в клинику после злоупотребления алкоголем.

Таблица 1

Формы острого панкреатита и разновидности операций у больных контрольной группы

Формы	Кол-во	ВИДЫ ОПЕРАЦИЙ			
		дренирование сальниковой сумки	оментопанкреатоэктомия	некрэктомия	резекция поджелудочной железы
Отечная	12	12	–	–	–
Жировая	12	5	7	–	–
Смешанная	23	14	–	6	3
Геморрагическая	18	7	–	7	4
Гнойная	9	6	–	3	–
ВСЕГО	74	44	7	16	7

Таблица 2

Характеристика причин развития острого панкреатита

Причины острого панкреатита	Количество больных					
	Основная группа		Контрольная группа		ВСЕГО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Билиарный	29	52,7	35	47,3	64	49,6
Идиопатический	12	21,8	17	23,0	29	22,5
Алкогольный	9	16,7	15	20,1	24	18,6
Посттравматический	5	8,8	7	9,6	12	9,3
ВСЕГО	55	100,0	74	100,0	129	100,0

Таблица 3

Распределение больных по клинко-морфологическим формам острого панкреатита (классификация В.С. Савельева)

Клинко-морфологические формы	основная группа		контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Отечный	—	—	12	16,2
Жировой	4	7,3	12	16,2
Смешанный	23	41,8	23	31,1
Геморрагический	26	47,3	18	24,3
Гнойный	2	3,6	9	12,2
ИТОГО:	55	100	74	100

Значительно реже острый панкреатит развивался после тупой травмы живота с повреждением поджелудочной железы, а также после ранее выполненных операций на органах брюшной полости.

В основу деления больных острым панкреатитом положена классификация В.С. Савельева (1978) [10], которая позволяет рассматривать различные формы острого панкреатита как последовательные стадии единого процесса в зависимости от имеющихся клинко-морфологических изменений.

Сочетание клинических симптомов острого панкреатита с признаками развития функциональной недостаточности паренхиматозных органов (5–7 сутки) в основной группе больных наблюдалось в 36,6%, а в контрольной – в 37,8% случаев.

С дегенеративными и гнойными осложнениями в основной группе поступили 3,6% больных, а в контрольной – 12,2%.

Распределение больных по клинко-морфологическим формам острого панкреатита представлено в табл. 3. Такое разделение больных произведено после интраоперационного осмотра поджелудочной железы. В основной группе отечной формы панкреатита не было, так как данной категории больных не показан разработанный комплексный метод оперативного вмешательства с формированием оментобурсостомы и последующими этапны-

ми некрсеквестрэктомиями. В контрольной группе больные с отечной формой острого панкреатита составили 16,2%.

Жировой панкреонекроз в основной группе больных встречался в 7,3% случаев, а в контрольной – в 16,2% случаев. Часто наблюдались смешанные формы панкреонекроза (основная группа – 41,8%; контрольная группа – 31,1%), при которых имелись все признаки и жирового, и геморрагического некрозов.

Геморрагические формы панкреонекроза в основной группе встречались в 47,3% случаев, а в контрольной – в 24,3% случаев. При этом поджелудочная железа увеличена в размерах, багрово-черного цвета, дряблая, легко распадающаяся. Практически всегда наблюдается геморрагическая имбиция парапанкреатических и забрюшинных пространств (86,9%). Гистологически на фоне многочисленных очагов дистрофии, некробиоза и некроза панкреоцитов выявляются участки неизменной паренхимы железы. Паренхима железы и строма с обширными полями кровоизлияний, разрушением стенок сосудов, тромбозом капилляров и венул. В 67,4% случаев имело место неограниченное распространение геморрагического экссудата по клетчатке и развитие асептической ферментативной флегмоны забрюшинной клетчатки и околоободочных клетчаточных пространств.

Присоединение инфекции и развитие гнойного панкреатита обычно имело место у больных, поступивших в поздние периоды развития заболевания. В основной группе гнойный панкреатит наблюдался в 3,6% случаев. Большой процент (12,2%) наблюдений гнойного панкреатита в контрольной группе связан с применяемой ранее в ряде случаев выжидательной тактикой и тем самым поздним оперативным вмешательством.

В значительной мере тяжесть состояния больных острым панкреатитом усугублялась наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, обнаруженных в 68,3% случаев. Чаше других встречались общий атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хронический гепатит и ожирение.

В табл. 4 представлена частота развития клинических симптомов, характеризующих тяжесть течения заболевания в обеих кли-

нических группах больных. Такие проявления интоксикации, как тахикардия, болевой синдром, одышка, нарушение функции ЦНС, более чем в половине случаев сопровождают тяжелый некротический процесс в поджелудочной железе.

В табл. 5 представлены основные биохимические показатели, характеризующие уровень эндоинтоксикации больных острым деструктивным панкреатитом в период поступления в хирургический стационар. Представленные данные свидетельствуют о высоком уровне интоксикации, сопровождающейся различной степенью выраженности печеночной недостаточности.

Высокий уровень эндоинтоксикации непосредственно зависит от распространенности деструктивного процесса в поджелудочной железе, парапанкреатической клетчатке и выраженности вторичного воспаления в окружающих органах брюшной полости.

Таблица 4

Клиническая характеристика начального периода острого панкреатита

Клинический симптом	Степень выраженности симптомов	Частота возникновения симптомов
1. Боль в животе	есть	100%
2. Температура тела (°C)	38,0° и выше	64,9%
3. Нарушение функции ЦНС	заторможенность	18,2%
	возбуждение	48,5%
	интоксикационный делирий	13,7%
4. Частота пульса в 1 мин	свыше 100 ударов	96,4%
5. Частота дыхания в 1 мин	свыше 28 раз	68,4%
6. Перистальтика кишечника	вялая	81,3%
	отсутствует	18,7%

Таблица 5

Клинико-биохимическая характеристика интоксикации при остром деструктивном панкреатите

Клинико-биохимический показатель	Уровень исходного показателя (M ± m)	Частота развития признака %
1. Лейкоциты крови (x 10 ⁹ /л)	18,9 ± 0,7	60,3
2. ЛИИ	10,8 ± 1,1	78,7
3. Общий белок (г/л)	56,6 ± 0,8	58,8
4. Билирубин (мкмоль/л)	156,8 ± 2,0	69,2
5. Мочевина (ммоль/л)	22,8 ± 0,8	48,4
6. Креатинин (ммоль/л)	158,1 ± 18,7	52,8
7. Глюкоза (ммоль/л)	16,6 ± 1,8	56,9
8. Амилаза крови (г/час.л)	68,3 ± 5,4	92,2
9. АСТ (ммоль/л)	1,6 ± 0,12	57,2
10. АЛТ (ммоль/л)	2,6 ± 0,3	68,5
11. Кальций (ммоль/л)	2,0 ± 0,08	85,0

Таким образом, исходное состояние больных острым деструктивным панкреатитом в обеих клинических группах при поступлении в хирургический стационар характеризовалось тяжелой степенью эндоинтоксикации с тенденцией к развитию полиорганной недостаточности.

Выводы

Как в основной, так и в контрольных группах высокий уровень эндоинтоксикации непосредственно зависит от распространенности деструктивного процесса в поджелудочной железе, парапанкреатической клетчатке и выраженности вторичного воспаления в окружающих органах брюшной полости. Применение дренирующих сорбентов и многокомпонентных мазей на водорастворимой основе в комплексном лечении значительно сокращает очищение от некротических масс и отечно-воспалительных процессов.

Список литературы

1. Алиев М.А. Комплексное лечение больных с гнойными ранами осложненными эндогенной интоксикацией с различными вариантами ксеноспленотермии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII. № 3. С. 52.

2. Воронин А.С. Применение раневых покрытий в комплексном лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей // Аспирантский вестник Поволжья. 2010. № 7–8. С. 159–161.

3. Галанкин В.Н., Боцманов В.К. О путях заживления ран, нанесенных углекислотным лазером // Архив патологии. 2014. № 9. С. 48–56.

4. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Морфологическое обоснование применения тромбоцитарного концентрата для ускорения регенерации в асептических ранах // Новые технологии в экспериментальной и клинической хирургии: сб. науч. тр. Саратов. 2011. С. 53–55.

5. Грязнов В.Н., Чердняков Е.Ф., Черных А.В. Использование гелевых сорбентов в экспериментальной и клинической хирургии. Воронеж, 2014. 88 с.

6. Григорян А.Ю. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля // Сибирский мед. журнал. 2011. Т. 107. № 12. С. 12–16.

7. Мусаев А.И., Кенжекулов К.К. Опыт лечения гнойных ран с использованием озонизированных растворов и раствора декаметоксина // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97. № 4. С. 651–656.

8. Ниязов Б.С., Динлосан О.Р. Диагностика и лечение гнойных ран (обзор литературы) // Научная дискуссия: инновации в современном мире: сб. ст. по материалам LV междунар. науч.-практ. конф. 2016. Т. 54. № 11. С. 99–109.

9. Талипов Н.О., Сопуев А.А., Акматов Т.А. Характеристика цитологической картины течения раневого процесса при применении мази гипофур в условиях клиники // Научное обозрение. Медицинские науки. 2014. № 2. С. 160–161.

10. Перитонит: прак. рук. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. М.: Литтерра, 2006. 205 с.

УДК 614.7

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ПИТЬЕВОМ ВОДОСНАБЖЕНИИ, ЗАКРЕПЛЕННЫХ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВАХ РОССИИ И ГЕРМАНИИ

Алексеева А.В., Савостикова О.Н., Мамонов Р.А.

ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, Москва, e-mail: info@scpmz.ru

Использование полимерных материалов для целей питьевого водоснабжения в мировой практике закреплено через систему нормативных документов, стандартов, инструкций и эффективных методов оценки их безопасности. Полимерные материалы, используемые в этих целях, отличаются разнообразием технологий их изготовления, рецептуры, а токсикологические характеристики исходного сырья и вносимых добавок существенным образом влияют на решение вопроса о допустимости применения того или иного материала. Гигиеническая оценка полимерных материалов, используемых для питьевого водоснабжения, во всем мире основывается на изучении их возможного влияния на органолептические, физико-химические и микробиологические показатели качества питьевой воды. На конечный результат, а именно возможность применения полимерного материала, в большой степени влияют условия постановки эксперимента, включающие изучение процесса диффузии, скорость которой зависит от множества факторов. Однако методология постановки исследований и методы оценки полученных показателей существенно отличаются в разных странах, а следовательно, и конечные результаты, то есть разрешение на применение в питьевом водоснабжении также будут различны. В статье представлен сравнительный анализ нормативно-правовых документов, действующих на территории Германии и России и регулирующих возможность применения полимерных материалов в питьевом водоснабжении. Обозначены сходные подходы к оценке материалов, используемые в обеих странах, а также существенные различия в методических подходах и методах оценки полученных результатов.

Ключевые слова: полимерные материалы, питьевое водоснабжение, законодательные акты, методология оценки полимерных материалов

METHODICAL ISSUES OF ASSESSMENT OF POSSIBILITY OF APPLICATION IN DRINKING WATER SUPPLY OF POLYMERIC MATERIALS

Alekseeva A.V., Savostikova O.N., Mamonov R.A.

Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, Moscow, e-mail: info@scpmz.ru

The use of polymeric materials for the purposes of drinking water supply in the world practice is fixed through a system of normative documents, standards, instructions and effective methods of assessing their safety. Polymer materials used for this purpose are characterized by a variety of manufacturing technologies, formulations, and the toxicological characteristics of the feedstock and additives significantly affect the decision on the admissibility of the use of a material. Hygienic assessment of polymeric materials used for drinking water supply worldwide is based on the study of their possible impact on organoleptic, physico-chemical and microbiological indicators of drinking water quality. The final result, namely the possibility of using a polymer material, is largely influenced by the conditions of the experiment, including the study of the diffusion process, the speed of which depends on many factors. However, the methodology of research and methods of evaluation of the obtained indicators differ significantly in different countries, and, consequently, the final results, that is, the permit for use in drinking water supply, will also be different. The article presents a comparative analysis of the legal documents in force in Germany and Russia and regulating the possibility of using polymer materials in drinking water supply. Similar approaches to the evaluation of materials used in both countries, as well as significant differences in methodological approaches and methods of evaluation of the results are indicated.

Keywords: polymeric materials, drinking water supply, legislative acts, methodology for the assessment of polymeric materials

За прошедшие десятилетия наблюдался стабильный рост производства полимерных материалов, а также расширение спектра их применения. Их использование для целей питьевого водоснабжения в мировой практике закреплено через систему нормативных документов, стандартов, инструкций и эффективных методов оценки безопасности. Также подавляющее число европейских производителей имеет многоэтапную и постоянно совершенствующуюся систему контроля качества, которая охватывает контроль качества как самого сырья, применяемых добавок, так и технологии производства.

Полимерные материалы, используемые в практике хозяйственно-питьевого водоснабжения, отличаются разнообразием технологии их изготовления, рецептуры, а токсикологические характеристики исходного сырья и вносимых добавок существенным образом влияют на решение вопроса о допустимости применения того или иного материала.

В процессе эксплуатации изделия из полимерных материалов, как правило, претерпевают качественные изменения, такие как старение и деструкция, под воздействием различных факторов окружающей среды

(температуры, влажности, радиации, химического состава воды и т.д.) и выделяют в окружающую среду (в частности, в воду) сложный комплекс химических соединений. Среди них остатки незаполимеризовавшихся мономеров, олигомеры с различной длиной цепи, добавки, участвующие в процессе полимеризации и придающие материалу те или иные свойства (растворители, инициаторы, стабилизаторы, наполнители, красители и др.), а также химические вещества, образующиеся в процессе трансформации.

Гигиеническая оценка допустимости применения полимерных материалов для питьевого водоснабжения во всем мире основывается на изучении их возможного влияния на органолептические, физико-химические и микробиологические показатели качества питьевой воды.

В законодательстве некоторых стран Евросоюза на данный момент регламентируется состав компонентов в полимерных материалах, что изначально должно гарантировать их безвредность в случае контакта с водой или пищевыми продуктами. Полимерные материалы, которые обеспечивают снабжение населения питьевой водой, должны соответствовать очень строгим и юридически закреплённым требованиям. В зависимости от требований рынка и по мере появления новых результатов исследований разрабатываются новые документы или дополняются уже существующие [1].

В России основные требования к материалам и качеству получаемой в результате контакта с ними питьевой воды сформулированы в СанПиН 2.1.4.1074-01 и СанПиН 2.1.4.2652-10. В этих документах приведены гигиенические нормы для контроля качества воды: определены микробиологические показатели, органолептические характеристики, в том числе с учетом примесей и предельно допустимых концентраций (ПДК) химических веществ на них влияющих, дана классификация опасности химических веществ. Поддержание требуемого качества питьевой воды год от года становится все более актуальной проблемой [2]. В нашем институте на протяжении уже многих лет проводятся работы по изучению теоретических и практических вопросов роли загрязнения питьевой воды в формировании здоровья населения, в том числе химических веществ, мигрирующих из полимерных материалов.

На сегодняшний день существуют определенные противоречия в методологии и подходах к оценке миграции вредных веществ в воду, поэтому целью данной работы является сравнение существующих методик

оценки возможности применения полимерных материалов в питьевом водоснабжении и совершенствование их с гигиенических позиций.

Материалы и методы исследования

В работе проведен анализ нормативных правовых документов, действующих на территории Германии и России и регулирующих возможность применения различных материалов в питьевом водоснабжении. Для сравнительного анализа нами было выбрано законодательство Германии, как наиболее, с нашей точки зрения, продуманное и обоснованное среди действующих в странах Европейского союза.

Результаты исследования и их обсуждение

Совершенно очевидно, что на конечный результат, а именно возможность применения полимерного материала в питьевом водоснабжении, в большой степени влияют условия постановки эксперимента, включающие изучение процесса диффузии, которая зависит от толщины изделия, времени контакта, геометрии изделия, наличия зон застоя, поверхности контакта и др.

В России гигиенические требования ко всем материалам, применяемым в питьевом водоснабжении, прописаны в СанПиН 2.1.4.2652-10 [3] и продублированы в Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требованиях к продукции (товарам), подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), а требования к проведению санитарно-эпидемиологических исследований обозначены в МУ 2.1.4.2898-11 [4]. Лаборатории, проводящие данные исследования, должны быть аккредитованы в национальной системе аккредитации.

В Германии Федеральным агентством по окружающей среде для проведения гигиенической оценки полимерных материалов утверждено Руководство по гигиенической оценке полимерных материалов в контакте с питьевой водой Федерального Агентства по охране окружающей среды (Руководство KTW) [5]. Руководство предназначено для испытаний следующих пластмасс – полиэтилена, полибутилена, поливинилхлорида, хлорированного поливинилхлорида, сшитого полиэтилена. При испытаниях покрытий на основе полиацеталей, полиуретанов, полиэфиров и полиакрилатов, а также их комбинаций применяется Руководство по гигиенической оценке органических покрытий в контакте с питьевой водой [6]. Также предусмотрено Руководство по гигиенической оценке смазочных материалов

при контакте с питьевой водой (гигиенических смазок) [7]. Существуют отдельные нормативные документы по оценке и других материалов.

Как в Германии, так и в России основные требования к продукции одинаковы [4]: в процессе эксплуатации она не должна: оказывать вредное действие на здоровье человека и среду его обитания; ухудшать органолептические свойства воды; приводить к поступлению в воду соединений в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы; способствовать биообрастанию и развитию микрофлоры в воде; образовывать соединения и/или продукты трансформации в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы; оказывать вредное влияние на здоровье работников в процессе применения.

Однако методы постановки эксперимента принципиально отличаются. Согласно МУ 2.1.4.2898-11 (Россия) принято стандартное соотношение площади материала к объему воды как 1 см^2 к 1 см^3 для всех видов продукции. Согласно Руководство КТВ (Германия) отношение площади поверхности к объему неметаллических материалов определяется по таблице и варьирует от 5 см^2 до $0,2 \text{ см}^2$ (в зависимости от области применения исследуемого продукта и определяемых в дальнейшем показателей). Самые повышенные требования предъявляются к трубам диаметром меньше 80 мм.

Европейская схема испытаний включает строго определенные методы, объединенные в три тестовых программы. Первая серия испытаний включает органолептические исследования (вкус и запах, цветность и мутность) и гигиенические параметры (миграция веществ). Далее проводится анализ рецептур полимерных материалов (изделий) в соответствии с документом PL [6]. Третья серия испытаний включает микробиологические исследования и тест на цитотоксичность (не обязательный, так как токсикологическая оценка индивидуальных веществ, используемых в производстве пластмасс, и присутствие их в положительном списке PL дает гарантию безопасности).

Тест на скорость миграции проводится следующим образом. Образцы не подвергаются предварительной дезинфекции (суперхлорированию). Предварительная обработка одинакова для всех исследуемых образцов: – 1 ч промывки водопроводной водой, – 24 ч отстоя в тестовой воде при температуре $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$, – 1 ч промывки водопроводной водой, – полоскание тестовой водой.

Для теста используется дистиллированная вода. Параллельно выполняют-

ся два контактных и два холостых теста (две повторности).

Для анализа в тестах скорости миграции используются пробы воды в конце трех трехдневных периодов контакта (в конце периода происходит смена воды). Всего время контакта – 10 дней (включая период предварительной подготовки), с полной сменной тестируемой воды. При тестировании продукции в теплой $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ и горячей $(85 \pm 2)^\circ\text{C}$ воде тест состоит из 7 миграционных периодов по 24 ч при тестовой температуре. При дальнейшем анализе используются пробы воды с первых трех и последних двух периодов. Концентрации отдельных веществ определяются в пробах с 1-го, 6-го и 7-го периодов. Всего время контакта с водой – 10 дней. На основе этих концентраций выводится скорость миграции для каждого тестового периода, учитывающая такие параметры, как площадь тестируемого образца, объем воды в контакте с образцом, длительность контакта в днях. Замеры не должны показывать повышение содержания концентрации измеряемого вещества, а последний замер при пересчете должен удовлетворять нормативу. Перечень веществ, определяемых в воде, устанавливают в соответствии с рецептурой данного полимерного материала. Допустимые значения максимально дозированной скорости миграции (M_{max}) тестирующая лаборатория должна подсчитать для каждого вещества на основе значений, представленных в Списке ограничений по питьевой воде (аналогичен ПДК), с учетом переводных коэффициентов F_c , подходящих для каждой категории изделия. Поскольку в списке сообщаются конкретные пределы миграции в качестве ограничений для пищевых продуктов и товаров, допустимые значения скорости миграции для полимерных материалов, согласно Руководству КТВ, берутся равными $1/20$ от значения Списка. Далее сравниваются расчетная M_{max} и полученная скорость миграции вещества в эксперименте. Описанные выше расчеты достаточно трудоемки и требуют высокой квалификации исследователей.

Аналогично проводятся тесты на органолептические показатели, только отношение площади к объему воды берется в два раза меньше. Для установления порогового числа запаха и порогового числа вкуса берутся пробы воды с первых трех трехдневных периодов контакта (при 23°C) и с 1-го, 6-го и 7-го 24-часовых периодов (при 60°C и 80°C).

Замеры по пробам тестовой воды для последовательных периодов не должны показывать повышения содержания определяемых веществ, а последний замер должен

удовлетворять стандарту. Прозрачность, цветность, мутность и пенообразование не должны измениться после тестов.

В России согласно МУ 2.1.4.2898-11 [2] исследование проводится без смены воды, время контакта изучаемого образца с водой должно составлять 30 дней. Перед исследованием образец промывают в проточной воде, время подготовки образца в документе не оговаривается. Органолептические исследования и определение интегральных санитарно-химических показателей проводят через 1, 5, 15 и 30 суток экспозиции. Элементный состав водных вытяжек определяют аналитически через 1 и 5 суток. Летучие органические соединения и нестабильные соединения анализируют через 1, 3 и 5 суток, полуметучие органические вещества – через 1, 5 и 30 суток.

Проведение тестирования без смены воды делает данную методику постановки эксперимента достаточно жесткой по отношению к изучаемым материалам. Согласно методическим указаниям гигиенические нормативы должны соблюдаться в водных вытяжках на всех сроках исследования, а выделившиеся в первые сутки вещества без смены воды и при закрытой емкости не дадут зафиксировать снижение скорости вымывания из исследуемого материала химических соединений. Исходя из результатов собственных исследований самая частая причина неудовлетворительных проб – это определяющийся запах водной вытяжки. Но если по методам КТВ учитывается результат только последнего тестового периода, то по МУ 2.1.4.2898-11 результаты, полученные в первые сутки, могут оказаться решающими для выдачи положительного экспертного заключения.

Также встает вопрос о целесообразности определения полуметучих органических соединений на 30 суток. Так, если на 1 и 5 сутки эксперимента наблюдаются выраженные пики на хромато-масс-спектрограмме определенных химических соединений, входящих в рецептуру данного материала то к 30 суткам данные пики сглаживаются, общее количество пиков возрастает, что скорее всего связано с трансформацией химических веществ под воздействием биологических факторов.

Следует отметить, что при наличии агровированных условий постановки эксперимента, СанПиН 2.1.4.2652-10 ограничивает контролируемые показатели в вытяжках списком веществ из трех, пяти, максимум семи (у всей группы полиэтиленов) наименований. При этом не учитываются индивидуальные особенности рецептур полимерных материалов разных производителей,

при том что аналогичного документа как РЛ [8] в России не существует.

Одним из важных критериев оценки полимерных материалов является возможность стимулирования или ингибирования роста биопленки на их поверхности. Доказано, что часть выделяющихся из пластмассовых водопроводных труб сложных органических веществ служат пищей различным бактериям. Получив источник питания, бактерии размножаются и образуют на внутренней поверхности пластиковых труб колонии в виде тонких пленок. Одновременно, появление биопленок на внутренней поверхности труб служит основой размножения других бактерий и вирусов, в том числе условно-патогенных. Таким образом сама биопленка может повышать число колоний в питьевой воде и она может быть потенциальным жизненным пространством для патогенных микроорганизмов, поэтому микробиологические исследования являются обязательными как в нашей стране, так и в Германии.

Оценка биообрастания, согласно МУ 2.1.4.2898-11 [2], проводится на 30 суток контакта материалов с дехлорированной водопроводной водой методом визуального обнаружения пленки и/или микроскопии соскоба с поверхности изучаемой продукции. В соскобе определяют общее микробное число (ОМЧ) и общее число грибов. Однако валидированного метода оценки данных показателей не существует.



Сбор биомассы с образца полимерного материала согласно тесту DVGW Arbeitsblatt W 270

В Германии несколько по-другому оценивают наличие биопленки. Обязательным тестом является DVGW Arbeitsblatt W 270 [9], согласно которому проводят исследование на определение объема биомассы, выросшей на тестируемом материале. Исследования проводятся на нехлорированной природной воде. В качестве положительного контроля используют парафиновую пластину, в качестве отрицательного

контроля – нержавеющей сталь. Тест ставится максимально на 3 месяца. Биомассу соскабливают через четыре недели и через 12 недель. Выросшую биопленку собирают в пробирки и центрифугируют. Оценивается объем полученной биомассы. По сравнению с существующей у нас методикой, данный метод более времязатратный, требует специального оборудования для обеспечения циркуляции воды, но он более приближен к реальным условиям эксплуатации водопроводов и не требует специальных условий микробиологической лаборатории.

Заключение

В заключение следует признать, что за достаточно длительный период (более 50 лет) использования полимерных труб (одно- или многослойные конструкции из различных полиолефинов) в Европе (в том числе и Германии) разработан достаточно большой комплекс нормативно-технической документации, включающий разнообразные методы испытаний. Все документы по оценке материалов, контактирующих с питьевой водой, постоянно совершенствуются и дополняются. В России высокий уровень развития полимерной промышленности также стимулирует совершенствовать методы оценки материалов и пересматривать существующие нормативные документы. Однако необходимо систематизировать знания в данной области с учетом международного опыта.

Список литературы

1. Савостикова О.Н., Водянова М.А., Алексеева А.В., Мамонов Р.А. Комплекс мер, закрепленный законодательством Российской Федерации, направленный на обеспечение химической безопасности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 6. С. 91–95.
2. Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Алексеева А.В., Каменецкая Д.Б., Кочеткова М.Г., Иксанова Т.И. Актуальные

проблемы водообеспечения населения РФ // Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее: материалы XII Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. 2017. С. 294–297.

3. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.06.2010 № 74 «Об утверждении СанПиН 2.1.4.2652-10» (вместе с «СанПиН 2.1.4.2652-10. Гигиенические требования безопасности материалов, реагентов, оборудования, используемых для водоочистки и водоподготовки. Изменение № 3 в СанПиН 2.1.4.1074-01. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы») Зарегистрировано в Минюсте РФ 30.07.2010 № 18009. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12177772> (дата обращения: 15.09.2019).

4. МУ 2.1.4.2898-11. 2.1.4. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Санитарно-эпидемиологические исследования (испытания) материалов, реагентов и оборудования, используемых для водоочистки и водоподготовки. Методические указания (утв. Роспотребнадзором 12.07.2011). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093235/> (дата обращения: 15.09.2019).

5. Leitlinie zur hygienischen Beurteilung von organischen Materialien im Kontakt mit Trinkwasser (KTW-Leitlinie). [Electronic resource]. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/leitlinie-zur-hygienischen-beurteilung-von-1> (дата обращения: 15.09.2019).

6. Umweltbundesamt, Leitlinie zur hygienischen Beurteilung von organischen Beschichtungen im Kontakt mit Trinkwasser. [Electronic resource]. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/trinkwasser/beschichtungsleitlinie.htm> (дата обращения: 15.09.2019).

7. Umweltbundesamt, Leitlinie zur hygienischen Beurteilung von Schmierstoffen im Kontakt mit Trinkwasser (Sanitarschmierstoffe). [Electronic resource]. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/trinkwasser/schmierstoffleitlinie.htm> (дата обращения: 15.09.2019).

8. Positive List for Organic Materials 1st Revision 02.03.2016 Page 1 of 20 Positive List for Organic Materials 4MS Common Approach Part A – Compilation and management of the Positive List (PL) for organic materials Part B – Assessment of products for compliance with Positive List requirements. [Electronic resource]. URL: <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/aktualisierte-positivliste-anlage-1-teil-1-zur> (дата обращения: 15.09.2019).

9. BGA (1985, 1987): Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen und anderen nicht metallischen Werkstoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenstandesgesetzes für den Trinkwasserbereich (KTW-Empfehlung: 5. und 6. Mitteilung) Bundesgesundheitsblatt 28: 371-374, 30: 178.

УДК 616-002.77

АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ, КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**¹Бедина С.А., ¹Мозговая Е.Э., ^{1,2}Трофименко А.С., ³Девятаева Н.М.,****¹Мамус М.А., ^{1,2}Спицына С.С., ¹Тихомирова Е.А.**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru;²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград;

³ГАПОУ «Волгоградский медицинский колледж», Волгоград

Описан профиль активности супероксиддисмутазы (СОД), ксантиноксидазы (КО) и ксантиндегидрогеназы (КДГ) в плазме крови у 51 (47 женщин и 4 мужчины) больного системной склеродермией (ССД). Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2013. В качестве контроля использовали образцы 30 практически здоровых лиц. Активность ферментов в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом. Референтные пределы активности ферментов ($M \pm 2\sigma$) составили: КО – 2,31–4,55 нмоль/мин/мл; КДГ – 3,77–6,61 нмоль/мин/мл; СОД – 3,34–7,46 ЕД. Проведенные нами исследования выявили зависимость изученных энзимных показателей от клинических особенностей заболевания. Для ССД характерен рост напряженности окислительных и антиоксидантных процессов. Увеличение степени активности склеродермического процесса сопровождается снижением активности СОД на фоне роста активности КО и КДГ. В группе больных с подострым и острым течением ССД в отличие от пациентов с хроническим вариантом течения заболевания отмечены более высокие показатели активности КО, КДГ и СОД. Результаты исследования показывают, что активация ксантиноксидоредуктазы и супероксиддисмутазы играет важную роль в развитии и прогрессировании ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, супероксиддисмутаза, плазма крови

XANTHINE OXIDASE, XANTHINE DEHYDROGENASE AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITIES OF BLOOD PLASMA DEPENDING ON CLINICAL FEATURES OF SYSTEMIC SCLEROSIS**¹Bedina S.A., ¹Mozgovaya E.E., ^{1,2}Trofimenko A.S., ³Devyataeva N.M.,****¹Mamus M.A., ^{1,2}Spitsyna S.S., ¹Tikhomirova E.A.**¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy», Volgograd, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru;²Volgograd State Medical University, Volgograd;³Volgograd Medical College, Volgograd

Characterized enzymatic patterns of the superoxide dismutase (SOD), xanthine oxidase (XO) and xanthine dehydrogenase (XDG) in blood plasma of 51 (47 women and 4 men) systemic sclerosis (SSc) patients. Diagnosis of SSc had been established using ACR/EULAR 2013 criteria. 30 healthy controls were included in the study. Enzymatic activity in plasma was determined by spectrophotometric method. Reference intervals ($M \pm 2\sigma$) for XO activity was 2.31–4.55 nmol/min/ml, the XDG activity was 3.77–6.61 nmol/min/ml and the SOD activity was 3.34–7.46 units. Our study revealed the relationship between enzyme parameters and clinical features of the disease. SSc is characterized by an increase in the intensity of oxidative and antioxidant processes. The increase of the pathological process was accompanied with the decrease of SOD activities and the increase of XO, XDG activities. We revealed higher activities levels of xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase in acute and moderate progression of the disease in comparison with chronic type of SSc. The results demonstrate that activation of the xanthine oxidoreductase and superoxide dismutase to play an important role in development and progression of SSc.

Keywords: systemic sclerosis, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase, blood plasma

Системная склеродермия (ССД) является гетерогенным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся гуморальной и клеточной иммунной дисрегуляцией, приводящей к васкулопатии и прогрессирующему фиброзу кожи и внутренних органов. Несмотря на то, что ССД является относительно редким

заболеванием (заболеваемость составляет 3–20 случаев на 1 млн населения в год, распространенность 30–300 случаев на 1 млн), она имеет большое медико-социальное значение. Неуклонно прогрессирующее течение ССД ведет к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений и нарушению функций органов, что приво-

дит к длительному, пожизненному лечению заболевания, ранней инвалидизации больных, снижению качества жизни и определяет общий плохой прогноз болезни. Показатели летальности при ССД от поражения внутренних органов (легких, сердца, почек) остаются очень высокими [1, 2].

Варианты течения заболевания отражают темпы прогрессирования ССД. Острое, быстро прогрессирующее течение характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи и внутренних органов в первые 1–2 года от начала заболевания, что приводит к органной недостаточности. При подостром, умеренно прогрессирующем течении клинически и лабораторно преобладают признаки иммунного воспаления, нередко перекрестные формы. Хроническое, медленно прогрессирующее течение отличается преобладанием сосудистой патологии, периферических ишемических расстройств, умеренных кожных проявлений и висцеральной патологии.

В настоящее время доказано, что в патогенезе ССД принимают участие несколько взаимосвязанных механизмов: иммунновоспалительные процессы, васкулопатии и фиброз [3, 4]. В то же время патогенез аутоиммунных заболеваний, к которым относится ССД, включает различные изменения метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровне, медиаторами которых являются ферменты. Относительно недавно рядом исследований доказана роль «окислительного стресса» в патогенезе ССД [5, 6]. Было обнаружено, что уровни циркулирующих биомаркеров (малоновый диальдегид, липопротеины низкой плотности, изопростаны, тиолы) активных форм кислорода (АФК), коррелируют с васкулопатией, фиброзом и продукцией аутоантител при ССД [7].

АФК регулируют физиологические процессы, поддерживающие окислительно-восстановительный гомеостаз [8]. В ответ на увеличение эндогенной продукции АФК организм может адаптироваться за счет увеличения его антиоксидантной способности. Дисбаланс между выработкой АФК и их инактивацией антиоксидантами приводит к перепроизводству АФК и «окислительному стрессу» [9]. Избыточное образование АФК вызывает повреждение эндотелиальных клеток и сосудистые осложнения. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли АФК и «окислительного стресса» в инициации и прогрессировании васкулопатии при ССД.

«Окислительный стресс», сопровождающийся гиперпродукцией АФК, стимулирует NETоз – образование нейтрофилами экстра-

целлюлярных ловушек. В последнее время активно обсуждается роль этого процесса в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Доказано участие NETоза в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) [10]. Появились первые исследования, продемонстрировавшие активацию NETоза и у пациентов с ССД [11].

Основными источниками внутриклеточной продукции АФК служат ферменты: никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза (NADPH-оксидаза), ксантиноксидоредуктаза (КОР), образующие прооксидантную систему. Антиоксидантную систему составляют ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза.

Одним из прооксидантных ферментов является ксантиноксидоредуктаза. Она существует в двух взаимопревращающихся формах: ксантиноксидаза – NAD^+ -независимая О-форма (КО) и ксантиндегидрогеназа – NAD^+ -зависимая D-форма (КДГ). При воспалительных процессах, гипоксических состояниях, что свойственно также патогенезу ССД, КДГ трансформируется в КО. КО в процессе своего функционирования генерирует супероксидные радикалы, перекись водорода, гидроперекиси, хлорноватистую кислоту, которые, помимо собственного повреждающего действия на клеточные структуры, активируют НАДФ-оксидазу, являющуюся основным источником образования АФК, инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

СОД является мощным ингибитором свободнорадикального окисления в организме, защищающим биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты и др.) от окислительной деструкции. Синтез ее увеличивается при активации ПОЛ.

В связи с этими открытиями особый интерес представляет изучение активности энзимов, участвующих в процессах эндогенной продукции АФК, а также относящихся к системе антиоксидантной защиты организма.

Цель исследования: описание профиля активности ксантиноксидазы (КО), ксантиндегидрогеназы (КДГ) и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови больных ССД в зависимости от клинических особенностей.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) на базе ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда. Работа одобрена этическим

комитетом ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского». Исследование включало 51 больного ССД: 47 (92,2%) женщин и 4 (7,8%) мужчин; средний возраст – $41,6 \pm 1,4$ года; средняя продолжительность заболевания – $7,8 \pm 0,8$ лет. Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2013 [12]. Степень активности определялась по классификации, предложенной Н.Г. Гусевой [13]. I степень активности установлена у 19 (37%), II – у 26 (51%) и III – у 6 (12%) больных. В связи с малочисленностью группы больных с 3 степенью активности (6 человек), при оценке внутри- и межгрупповых различий больные с 2 и 3 степенью были объединены в одну группу. Хроническое течение болезни диагностировано у 25 (49%); подострое – у 22 (43,1%); острое – у 4 (7,9%) больных. В связи с малой численностью в данном исследовании лиц с острым течением заболевания, при проведении статистической обработки данных они были объединены в одну группу с больными, имеющими подострое течение ССД. В связи с малочисленностью группы с острым течением заболевания, при проведении статистической обработки данных, она была объединена с группой лиц с подострым течением. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей. Статистически значимые различия между основной и контрольной группами по демографическим признакам выявлены не были.

Исследование проводилось на фоне стандартной общепринятой терапии. Забор крови осуществлялся при поступлении пациентов на стационарное лечение.

Спектрофотометрическим методом в плазме крови определяли активность

ксантинооксидазы (КО; Е.С. 1.17.3.2), ксантиндегидрогеназы (КДГ; Е.С. 1.17.1.4) и супероксиддисмутазы (СОД; Е.С. 1.15.1.1) по ранее опубликованным методикам и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [14, 15].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me , Q_{25} , Q_{75}). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Для описания взаимосвязи признаков применяли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (ρ). Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе здоровых лиц зависимость активности ферментов от возраста и пола не обнаружена, что позволило не учитывать эти факторы при изучении энзимных показателей у больных ССД. Референтные пределы активности ферментов ($M \pm 2\sigma$) составили: КО – 2,31–4,55 нмоль/мин/мл; КДГ – 3,77–6,61 нмоль/мин/мл; СОД – 3,34–7,46 ЕД.

У больных ССД (группа в целом) по сравнению с референтной группой обнаружено значительное повышение активности всех включенных в исследование энзимов (табл. 1).

У больных ССД с минимальной активностью и в группе больных с хроническим течением заболевания выявлены достоверные различия с референтной группой только для активности КДГ и СОД, а при II–III активности воспалительного процесса и у больных с острым и подострым течением разница была достоверной для активности всех ферментов (табл. 1, 2).

Таблица 1

Активность ферментов в плазме крови у больных ССД в зависимости от активности ($Me(Q_{25}; Q_{75})$)

Группа	Ферменты			Достоверность различий с референтной группой	Достоверность различий между группами больных
	КО	КДГ	СОД		
Здоровые, n = 30	3,5 (3,0; 3,7)	5,3 (4,8; 5,6)	5,5 (5,0; 5,9)		
Больные ССД, n = 51	3,9 (3,5; 4,4)	7,0 (6,5; 7,7)	7,3 (5,9; 8,1)	p < 0,001	
Активность ССД					
I, n = 19	3,6 (3,4; 3,8)	6,4 (6,1; 6,6)	7,7 (6,4; 8,3)	p < 0,001 (для КДГ и СОД)	p < 0,001 (для КО и КДГ)
II, n = 26	4,1 (3,5; 4,5)	7,4 (6,9; 7,7)	7,3 (5,3; 8,1)	p < 0,001	
III, n = 6	4,5 (4,4; 4,6)	8,1 (7,8; 8,3)	6,2 (5,9; 7,4)		

Таблица 2

Активность ферментов в плазме крови больных ССД
в зависимости от характера течения (Me(Q₂₅; Q₇₅))

Фермент	Больные ССД				Здоровые, n = 30	p, критерий Манна – Уитни
	Степень активности			Группа в целом, n = 51		
	хроническое, n = 25	подострое, n = 22	острое, n = 4			
КО	3,50 (3,23; 3,79) ²	4,31 (4,11; 4,57)	4,57 (4,48; 4,66)	3,93 (3,50; 4,41) ¹	3,47 (3,04; 3,73) ^{1,2}	¹ p < 0,001 ² p = 0,669
КДГ	6,51 (6,21; 7,09) ²	7,51 (6,95; 7,75)	8,24 (8,10; 8,31)	7,03 (6,51; 7,69) ¹	5,26 (4,81; 5,58) ^{1,2}	¹ p < 0,001 ² p < 0,001
СОД	6,37 (5,29; 7,66) ²	8,01 (7,28; 8,94)	6,92 (6,21; 7,54)	7,32 (5,88; 8,13) ¹	5,46 (4,99; 5,85) ^{1,2}	¹ p < 0,001 ² p = 0,011

Нами изучена зависимость энзимных показателей от активности заболевания и характера течения ССД. В зависимости от активности склеродермического процесса обнаружена сильная корреляция для активности КДГ ($\rho = 0,74$; $p < 0,001$) и корреляция умеренной силы для КО ($\rho = 0,5$; $p < 0,001$). По сравнению с течением сильная корреляция отмечена для активности КО ($\rho = 0,80$; $p < 0,001$). В отношении активности КДГ ($\rho = 0,66$; $p < 0,001$) и СОД ($\rho = 0,42$; $p = 0,002$) имела место взаимосвязь умеренной силы. У больных ССД общей группы и у больных ССД с I, II и III степенью активности в плазме крови наблюдается повышение активности всех трех ферментов. Чем выше степень активности, тем выше активность КО и КДГ. Активность СОД с увеличением степени активности склеродермического процесса снижается, но остается выше, чем в референтной группе. Параллельное увеличение активности КО, КДГ и СОД демонстрирует активацию прооксидантных и антиоксидантных систем. Снижение активности СОД на фоне роста активности заболевания говорит об истощении антиоксидантной защиты организма.

Следует отметить, что хроническое течение ССД, при котором скорость развития тяжелых висцеральных поражений невелика, сопровождалось более низкой активностью КО ($p < 0,001$), КДГ ($p < 0,001$), СОД ($p = 0,003$) по сравнению с более агрессивными (подострым и острым) вариантами течения заболевания. В то же время у больных с острым течением ССД активность СОД была ниже, чем при подостром, практически достигая значений, характеризующих хроническое течение (однако в связи с малым числом больных с острым течением ССД статистическое сравнение между группами на данном этапе исследования не выполнялось).

Таким образом, согласно полученным данным патологический процесс при ССД

сопровождается активацией как ксантиноксидоредуктазы, обладающей прооксидантной активностью, так и СОД, относящейся к системе антиоксидантной защиты. Интенсификация продукции АФК, свободнорадикального окисления, благодаря адаптационным резервам организма, вызывает компенсаторную мобилизацию антиоксидантов. Наибольшая напряженность этих процессов наблюдается при II–III степени активности и подостром-остром течении ССД.

Помимо «окислительного стресса», ассоциированного с АФК, в настоящее время активно обсуждается участие в развитии аутоиммунного воспаления нейтрофильных внеклеточных ловушек (*neutrophil extracellular traps*, NET), продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами в ответ на действие эндогенных и экзогенных стимулов, в том числе интерлейкина-8, антител к цитруллинированным белкам, ревматоидному фактору, АФК [11–13]. Изучение NETоза, его взаимосвязи с прооксидантами и компонентами антиоксидантной системы представляет собой одно из перспективных направлений исследований, направленных на уточнение звеньев патогенеза ССД.

Выводы

1. Для ферментного профиля плазмы крови при ССД характерно повышение активности КО, КДГ и СОД, что свидетельствует о росте напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов.

2. Увеличение степени активности склеродермического процесса сопровождается снижением активности СОД на фоне роста активности КО и КДГ.

3. В группе больных с подострым и острым течением ССД, в отличие от пациентов с хроническим вариантом течения заболевания, отмечены более высокие показатели активности КО, КДГ, СОД.

Список литературы

1. Denton C.P. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin. Med. (Lond)*. 2016. vol. 16 (1). P. 55–60. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-1-55.
2. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M., Denton C.P. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010. vol. 103. P. 109–115. DOI: 10.1093/qjmed/hcp174.
3. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther*. 2016. vol. 11 (5). P. 21–35. DOI: 10.2147/ITT.S82037.
4. Sierra-Sepúlveda A., Esquinca-González A., Benavides-Suárez S.A., Sordo-Lima D.E., Caballero-Islas A.E., Cabral-Castañeda A.R. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. *Biomed Res Int*. 2019: 4569826. [Electronic resource]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/4569826> (date of access: 15.09.2019). DOI: 10.1155/2019/4569826.
5. Doridot L., Jeljeli M., Chêne C., Batteux F. Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis. *Redox Biol*. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231718310917> (date of access: 15.09.2019). DOI: 10.1016/j.redox.2019.101122.
6. Abdulle A.E., Diercks G.F.H., Feelisch M., Mulder D.J., van Goor H. The Role of Oxidative Stress in the Development of Systemic Sclerosis Related Vasculopathy. *Front. Physiol*. 2018. 9:1177. [Electronic resource]. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01177/full> (date of access: 15.09.2019). DOI: 10.3389/fphys.2018.01177.
7. Cracowski J.L., Marpeau C., Carpentier P.H., Imbert B., Hunt M., Stanke-Labesque F., Bessard G. Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum*. 2001. vol. 44 (5). P. 1143–1148.
8. Jones D.P., Sies H. The redox code. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015. vol. 23. No. 9 P. 734–746. DOI: 10.1089/ars.2015.6247.
9. Grygiel-Gómiak B., Puszczewicz M. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis. *Mediat. Inflamm*. 2014. DOI: 10.1155/2014/389582.
10. Chapman E.A., Lyon M., Simpson D., Mason D., Beynon R.J., Moots R.J., Wright H.L. Caught in a Trap? Proteomic Analysis of Neutrophil Extracellular Traps in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2019. vol. 10:423. [Electronic resource]. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00423/full> (date of access: 15.09.2019). DOI: 10.3389/fimmu.2019.00423.
11. Guggino G., Pizzo M.L., Liberto D.D et al. Interleukin-9 over-expression and T helper 9 polarization in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Immunol*. 2017. vol. 190 (2). P. 208–216. DOI: 10.1111/cei.13009.
12. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013. vol. 72. P. 1747–1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
13. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1993. 268 с.
14. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // *Лаб. дело*. 1983. № 10. С. 30–33.
15. Мартынянов В.Ф., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. Клиническое значение исследования активности ферментов и изоферментов пуринового метаболизма в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 12–6. С. 1048–1052.

УДК 616.36-002

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПРИЕМА САУМАЛ**¹Бимбетов Б.Р., ²Мусаев А.Т., ³Жангабылов А.К., ⁴Айтбаева С.Е., ⁴Бакытжанулы А.,
²Мергенбаев Ж.Е., ²Аюпова В.С., ²Толеубек Ж.М., ²Сатбаева А.С.**¹РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК», Нур-Султан;²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
Алматы, e-mail: musaev.dr@mail.ru;³Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы;⁴АО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан

Кобылье молоко (саумал) – натуральный продукт питания с высокими диетическими и лечебными свойствами. В европейских литературных источниках кобылье молоко рассматривается как бальзам для проблем с пищеварением, эликсир для печени и тонизирующее средство для общего недомогания. Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных показателей больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и циррозом печени (ЦП) с вирусной этиологии. Исследуемую группу составили 14 пациентов с НАСГ и 11 больных с ЦП с вирусной этиологии со степенью тяжести класс А по Child-Pugh. Пациенты принимали сублимированный саумал в течение 2 месяцев на фоне базисной терапии. Результаты сравнивали с контрольной группой (по 11 больных с НАСГ и ЦП HCV этиологии), которые получали только базисную терапию без кобыльего молока. В результате проведенного лечения достигнуто улучшение клинической симптоматики и лабораторных показателей у всех пациентов с НАСГ и циррозом печени. Результаты исследования показали лечебно-диетический потенциал кобыльего молока, благодаря его оптимально сбалансированному качественному составу. Данное исследование показало эффективность применения кобыльего молока при хронических диффузных заболеваниях печени вне зависимости от этиологического фактора, что связано с его уникальным качественным составом.

Ключевые слова: печень, гепатит, кобылье молоко, цирроз, саумал, воспаление**CLINICAL-LABORATORY INDICES OF PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES ON THE BACKGROUND OF SAUMAL INTAKE****¹Bimbetov B.R., ²Musaev A.T., ³Zhangabylov A.K., ⁴Aytbaeva S.E., ⁴Bakytzhanuly A.,
²Mergenbaev Zh.E., ²Ayupova V.S., ²Toleubek Zh.M., ²Satbaeva A.S.**¹The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan;²Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru;³Kazakhstan-Russia Medical University, Almaty;⁴JSC «Astana Medical University», Nur-Sultan

Milk mare (saumal) is a natural food product with high dietary and therapeutic properties. In European literature, mare's milk is considered as a balm for digestive problems, an elixir for the liver and a tonic for general malaise. The aim of the study was to study the clinical and laboratory parameters of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis of the liver (CP) with viral etiology. The study group consisted of 14 patients with NASH and 11 patients with CP C viral aetiology with severity class A according to Child-Pugh. Patients received sublimated saumal for 2 months against the background of basic therapy. The results were compared with the control group (11 patients with NASH and HCV-CP etiology), who received only basic therapy without mare's milk. As a result of the treatment performed, the clinical symptomatology and laboratory parameters were improved in all patients with NASH and cirrhosis of the liver. The results of the study showed the therapeutic and dietary potential of mare's milk due to its optimally balanced qualitative composition. This study showed the efficacy of mare's milk in chronic diffuse liver disease regardless of the etiological factor, which is associated with its unique qualitative composition.

Keywords: liver, hepatitis, mare's milk, cirrhosis, saumal, inflammation

Кобылье молоко богато множеством питательных элементов, необходимых организму человека. Помимо белков, жиров и углеводов саумал содержит ферменты (лизоцим, амилаза), микроэлементы (Ca, Na, K, P, Fe, Mg, Cu, I, S, Co, Zn, Si, Br) и витамины (A, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, E, H, PP, бета-каротин, фолиевая кислота...), которые хорошо сбалансированы между собой [1]. Анализ литературы показал, что кобылье молоко обладает широким противомикроб-

ным и противовирусным действием. Противомикробное действие кобыльего молока связано с присутствующими в нем лизоцимом и лактоферрином. Антибактериальное действие лизоцима направлено на грамположительные бактерии, так как их целевой клеточный компонент (пептидогликан) находится в свободном доступе к ферменту, в отличие от грамотрицательных бактерий, которые ограничены липополисахаридным слоем наружной мембраны. В дополнение

к бактериям, лизоцим также ингибирует вирусы (ВИЧ) и эукариотические микроорганизмы, включая паразитов (*Entamoeba histolytica trophozoites*) и грибы (*Candida albicans*), несмотря на отсутствие типичного пептидогликана в их оболочках.

Бактерицидные свойства лизоцима обусловлены, прежде всего, его ферментативной активностью N – ацетил-мурамоилгидролазы, приводящей к гидролизу пептидогликанов и лизису клеток. Лизоцим провоцирует гидролиз β -(1,4)-гликоидической связи между N-ацетилглюкозамином и мурамовой кислотами пептидогликана в бактериальной клеточной стенке, взаимодействует с липополисахаридным (ЛПС) слоем в наружной мембране и впоследствии нарушает нормальную связь между фосфатными группами фосфолипидов и ЛПС. Данные нарушения приводят к повышению проницаемости наружной мембраны и стимуляции восприимчивости пептидогликанового слоя к лизоциму [2–4].

Согласно последним данным, по содержанию белка кобылье молоко схоже с грудным, 8,30% и 7,60% соответственно. По сравнению с другими фракциями процент сывроточного белка в молоке кобылы выше более на 20%, чем в коровьем молоке (40%), но ниже, чем в грудном молоке (более 50%).

В коровьем молоке содержится большое количество казеина. Поэтому его называют казеиновым молоком, тогда как кобылье и грудное молоко являются молоком альбуминового типа. Из-за того, что коровье молоко содержит большое количество казеинов (крупнодисперсных белков), вызывающих атопию, у детей чаще развивается аллергия на него. Кобылье молоко содержит больше альбуминов (мелкодисперсных), поэтому на него редко развивается аллергия. Более богатый аминокислотный состав молока кобылы делает его более полезным источником питательных элементов для людей, нежели коровье молоко.

Количество аспарагина, треонина, серотонина, пролина, лейцина и лизина в кобыльем молоке почти в 6 раз выше по сравнению с коровьим. А уровень глутамина больше в 3 раза.

Углеводы встречаются в виде олигосахаридов, которые составляют поверхность внешнего слоя липидов. Они образуют разветвленную структуру, похожую на структуру в грудном молоке, отсутствующую в коровьем молоке. Такая структура замедляет транспорт жиров через желудочно-кишечный тракт и позволяет желчи и липазе осуществлять более длительное действие. Грудное молоко содержит чуть больше лак-

тозы (6,71%), чем молоко кобылы (6,37%). Она является основным источником углеводов. Лактоза влияет на процесс посева желудочно-кишечного тракта микроорганизмами, ответственными за его разрушение. В свою очередь, это приводит к симбиозу, при котором создается благоприятная микрофлора, которая конкурирует и уничтожает условно-патогенную микрофлору [5–7].

Галактоза, содержащаяся в лактозе, участвует в процессе развития головного мозга и миелинизации у младенцев, которая требует значительного количества галактозилцеридамов и галактолипидов. Вот почему галактоза играет уникальную роль в обеспечении потребностей быстро развивающегося мозга младенцев.

В европейских литературных источниках кобылье молоко рассматривается как бальзам для проблем с пищеварением, эликсир для печени и тонизирующее средство для общего недомогания. Это здоровая пища, которая может уменьшить или полностью снять симптомы многих заболеваний. Он укрепляет организм, повышает иммунитет, увеличивает энергию и выносливость, что обеспечивает лучшее качество жизни [8, 9].

В Казахстане компанией «Евразия Инвест l.t.d.» производится сублимированная форма кобыльего молока в виде порошка с применением современной немецкой инновационной технологии путем выпаривания при низкой температуре (до -50°C) с соответствующей пастеризацией. Данная технология способствует увеличению срока годности продукта, а также сохраняет основные ингредиенты свежесвыдоенного молока.

Цель исследования: изучение клинико-лабораторных показателей больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), циррозом печени (ЦП) с вирусной этиологии и хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне получения саумал.

Материалы и методы исследования

Исследуемую группу составили 14 пациентов с НАСГ, 11 больных с ЦП с вирусной этиологии со степенью тяжести класс А по Child-Pugh, и 144 больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) из них 42 пациента получили наряду с базисной терапией саумал.

Всем наблюдаемым больным проведен комплекс общепринятых исследований. Он включал в себя анализ морфологии периферической крови, лабораторные исследования мочевого осадка и физических констант мочи. Наряду с этим проводилось исследование активности трансаминаз крови (АЛТ, АСТ), показатели мочевины

крови, общего белка, белковой фракции, показатели гомеостаза на основе малой коагулограммы, копрологические исследования кала.

Для этиологической верификации диагноза пациенты обследованы при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) для определения маркеров вирусного гепатита В (ВГВ) – HbSAg, aHBsAg, HBeAg, aHBe, aHBcortotal и вирусного гепатита С (ВГС) – antiHCV, а также методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) определения ДНК вируса гепатита В и РНК ВГС.

Для оценки стадии фиброза печени (ФП) все пациенты обследованы методом непрямой эластометрии (НЭ) с помощью аппарата FibroScan на базе городского гепатологического центра г. Алматы. Параллельно у пациентов проведено серологическое обследование методом ELF-теста. ELF-тест основан на принципе определения в крови количественного соотношения органических соединений, свойственных процессу фиброза. К ним относятся: гиалуроновая кислота (НА), аминокотерминальный пептид проколлагена III (ПИПНР), тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMP-1). Результат ELF-теста выдается в виде коэффициента соотношения всех трех маркеров фиброза. Результат ниже 7,7 интерпретируется как отсутствие фиброза или его легкая степень.

Пациенты принимали сублимированный саумал, предварительно растворив

в прокипяченной теплой воде (по 20 г порошка на 100–150 мл воды) 3 раза в день в течение 2 месяцев на фоне базисной терапии (гепатопротекторы, антиоксиданты, ферменты, пребиотики...). Результаты сравнивали с контрольной группой (по 11 больных с НАСГ и ЦП HCV этиологии), которые получали только базисную терапию без кобыльего молока.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали улучшение клинической симптоматики у всех пациентов, но более значительное клиническое улучшение наблюдалось в исследуемой группе по сравнению с контролем. У больных с НАСГ достоверно в динамике по сравнению с началом терапии уменьшились астенический и диспепсический синдромы ($p < 0,01$) (табл. 1).

Гепатомегалия, выявленная на основании ультразвукового исследования до лечения наблюдалась у $92,8 \pm 2,4\%$ больных, а после комбинированной терапии частота гепатомегалии уменьшилась на $14,3\%$, составив $78,5 \pm 2,8\%$.

У больных с ЦП также отмечено улучшение астенического ($p < 0,01$) и диспепсического ($p < 0,05$) синдромов, а также геморрагического синдрома (носовые кровотечения и кровоточивость десен при чистке зубов, $p < 0,05$) и желтухи (табл. 2).

Таблица 1

Динамика частоты клинических синдромов больных с НАСГ на фоне базисной терапии с применением кобыльего молока по сравнению с контролем

Клинические симптомы и синдромы	Базисная терапия + саумал (n = 14)		Базисная терапия (n = 11)	
	до лечения (%)	после лечения (%)	до лечения (%)	после лечения (%)
Астенический	$85,7 \pm 2,2$	$42,8 \pm 2,2^{**}$	$90,9 \pm 2,1$	$72,7 \pm 2,3^*$
Диспепсический	$78,5 \pm 2,3$	$42,8 \pm 2,3^{**}$	$81,8 \pm 2,4$	$63,6 \pm 2,4^*$
Гепатомегалия	$92,8 \pm 2,4$	$78,5 \pm 2,8$	$72,7 \pm 2,3$	$72,7 \pm 2,3$

** – разница в динамике с начала терапии достоверна ($p < 0,01$)

Таблица 2

Динамика клинических показателей больных циррозом печени на фоне базисной терапии с применением кобыльего молока по сравнению с контролем

Клинические симптомы и синдромы	Базисная терапия + саумал (n = 11)		Базисная терапия (n = 11)	
	до лечения (%)	после лечения (%)	до лечения (%)	после лечения (%)
Астенический	100	$45,4 \pm 2,3^{**}$	100	$81,8 \pm 3,6$
Диспепсический	$90,9 \pm 7,1$	$72,7 \pm 4,2^*$	$90,9 \pm 3,7$	$81,8 \pm 3,6$
Желтуха	$18,2 \pm 1,9$	$9,0 \pm 1,3$	$27,2 \pm 2,7$	$27,2 \pm 2,7$
Геморрагический	$90,9 \pm 7,1$	$72,7 \pm 4,2^*$	$90,9 \pm 3,7$	$81,8 \pm 3,6$

* – разница в динамике с начала терапии достоверна ($p < 0,05$)

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей больных НАСГ на фоне базисной терапии с применением кобыльего молока по сравнению с контролем

Исследуемые группы		АЛТ (ммкат/л)	АСТ (ммкат/л)
Базисная терапия + саумал (n = 14)	до лечения	2,47 ± 0,31	1,38 ± 0,15
	после лечения	1,56 ± 0,22*	0,83 ± 0,01*
Контроль (n = 10)	до лечения	2,34 ± 0,14	1,32 ± 0,16
	после лечения	2,14 ± 0,12	1,22 ± 0,11

* – разница после лечения между сравниваемыми группами достоверна (p < 0,05)

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей больных ЦП на фоне базисной терапии с применением кобыльего молока по сравнению с контролем

Исследуемые группы		Билирубин (мкмоль/л)	АлАТ (ммкат/л)	АсАТ (ммкат/л)	ПТИ (%)	Альбумин (мг)
Базисная терапия + саумал (n = 11)	до лечения	54,2 ± 2,37	1,38 ± 0,15	2,47 ± 0,31	67 ± 4,1	31 ± 1,2
	после лечения	17,4 ± 0,69*	0,83 ± 0,01*	1,56 ± 0,22*	92 ± 5,8	40 ± 1,4
Контроль (n = 10)	до лечения	52,2 ± 2,08	1,32 ± 0,16	2,34 ± 0,14	69 ± 4,3	30 ± 1,3
	после лечения	33,4 ± 0,13*	1,22 ± 0,11	2,14 ± 0,12	78 ± 3,9	33 ± 1,4

* – разница после лечения между сравниваемыми группами достоверна (p < 0,05)

При лабораторном исследовании также выявлено улучшение показателей в исследуемых группах, но более выраженные изменения наблюдались в опытной группе. В группе больных с НАСГ отмечено достоверное улучшение показателей цитолиза (АЛТ, АСТ) на фоне комбинированной терапии (p < 0,05). В контрольной группе данные показатели также улучшились, но они были статистически недостоверны (p > 0,05) (табл. 3).

При исследовании лабораторных показателей у больных с ЦП дополнительно изучены маркеры печеночной недостаточности, в частности содержание билирубина, альбумина и протромбиновый индекс (ПТИ) (табл. 4).

На фоне комбинированной терапии с применением базисной терапии и кобыльего молока обнаружено достоверное улучшение показателей цитолиза и билирубина (p < 0,05). Очень важным и интересным фактом, на наш взгляд, является то, что на фоне базисной терапии с применением кобыльего молока выявлено улучшение функции печени в виде нормализации ПТИ и альбумина в группе больных с ЦП с вирусной этиологии.

При проведении НЭ стадия фиброза F1 была выявлена с ХВГС. При проведении ELF-теста у данных пациентов была определена стадия фиброза F1-F2, что соответствует данным НЭ.

Стадия фиброза F2 на аппарате «Fibroscan» определена у 7 пациентов с ХВГС. При этом у пациентов с ХВГС с минимальной биохимической активностью при проведении непрямо́й эластометрии определена стадия фиброза F2. В оценке клинической семиотики у пациентов с ХВГС, получавших саумал наряду с комплексной терапией, отмечались улучшения клиники заболевания (56%). Исследования клинических и биохимических показателей крови у пациентов, принимающих саумал, показали, что есть существенное улучшение (p < 0,05) результатов, в отличие от больных, находившихся на базисной терапии.

Результаты данной работы показали лечебно-диетическую эффективность применения кобыльего молока в комплексной терапии больных с заболеваниями печени.

Выводы

Данное исследование показало эффективность применения кобыльего молока при хронических диффузных заболеваниях печени вне зависимости от этиологического фактора, что связано с его уникальным качественным составом.

Работа выполнена в рамках научного гранта (ИРН AP051355855, ИРН AP05134106) Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан по приоритету «Наука о жизни».

Список литературы

1. Жангабылов А.К. Саумал, кумыс – исцеляющие свойства. М: Дайк-Пресс, 2015. 182 с.
2. Malacarne M. et al. Protein and fat composition of mare's milk: some nutritional remarks with reference to human and cow's milk. *International Dairy Journal*. 2002. T. 12. № 11. P. 869–877.
3. Markiewicz-Keszycka M., Wójtowski J., Czyżak-Runowska G. et al. Concentration of selected fatty acids, fat-soluble vitamins and β -carotene in late lactation mares' milk. *International Dairy Journal*. 2014. Vol. 38. Issue 1. P. 31–36. DOI: 10.1016/j.idairyj.2014.04.003.
4. Гильмутдинова Л.Т. и др. Уникальный состав кобыльего молока – основа лечебных свойств кумыса // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2011. № 33. С. 74–80.
5. Мажитова А., Кулмурзаев А. Физиологически функциональные компоненты кобыльего молока // Журнал инженерии Манаса. 2015. Т. 3. № 2. С. 1–8.
6. Fotschki J., Szyc A., Wróblewska B. Immunoreactivity of lactic acid-treated mare's milk after simulated digestion. *Journal of Dairy Research*. 2015. № 82 (1). P. 78–85.
7. Haddad Imen, Mozzon Massimo, Strabbioli Rosanna et al. Fatty acid composition and regiodistribution in mare's milk triacylglycerols at different lactation stages. *Dairy Science & Technology* Jul 2011. Vol. 91. Issue 4. P. 397–412.
8. Susana A.G., Sigifredo A.G., Quintin R.C. Lactoferrin: structure, function and applications. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009. № 33. P. 301.
9. Jastrzebska E., Wadas E., Daszkiewicz T., Pietrzak-Fiećko R. Nutritional value and health-promoting properties of mare's milk – a review. *Czech Journal of Animal Sciences*. 2017. № 62. P. 511–518.

УДК 615.099:661.721:614.78(470.345)

ДИНАМИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕТАНОЛОМ И ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Букаев О.Н., Сайгина О.А., Малкина Н.В., Юматова Е.В., Слугина О.В.
*ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск,
e-mail: medicina.katastrov.mrsu@yandex.ru*

Статья посвящена изучению динамики острых отравлений метанолом в Республике Мордовия и особенностям оказания экстренной медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации. В последние годы происходит глобализация химической промышленности, увеличивается вероятность возникновения химических аварий, растет перечень аварийно опасных химических веществ. Новые высокотоксичные вещества внедряются во все сферы человеческой деятельности и накапливаются в окружающей среде. В хозяйственной и промышленной деятельности человек использует около 1 млн химических веществ, их количество ежегодно увеличивается на 200 тыс., из них более 53 тыс. признаны токсическими и потенциально опасными для людей. Сейчас в мире зарегистрировано более 8 млн химических соединений. В Российской Федерации насчитывается более 3 тыс. химически опасных объектов. Ежегодно на территории России происходит около 80–100 химических аварий. Нами изучена и проанализирована информация о статистических данных по отравлениям метанолом в Республике Мордовия; клинические рекомендации по оказанию экстренной медицинской помощи при данных отравлениях; материалы опубликованные в научных изданиях и интернет-ресурсах. Нами проведен анализ случаев отравлений метанолом за период с 2013 по 2018 г. в Республике Мордовия, предложены основные мероприятия по оказанию экстренной медицинской помощи при отравлениях метанолом. Предложены рекомендации по решению задач оказания экстренной медицинской помощи при острых отравлениях метанолом в Республике Мордовия.

Ключевые слова: Республика Мордовия, химические вещества, метанол, экстренная медицинская помощь, антидот, отравления, летальность

DYNAMICS OF ACUTE METHANOL POISONING AND CHARACTERISTICS OF EMERGENT MEDICAL AID IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

Bukaev O.N., Saygina O.A., Malkina N.V., Yumatova E.V., Slugina O.V.
Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: medicina.katastrov.mrsu@yandex.ru

The paper is devoted to the study of the dynamics of acute methanol poisoning in the Republic of Mordovia and the characteristics of emergent medical aid on the stages of medical evacuation. In recent years there has been noticed the globalization of chemical industry, the increase of chemical accidents likelihood and the growing number of hazardous chemicals. New highly toxic substances are introduced into all spheres of human activity and accumulate in the environment. In economic and industrial activities people use about 1 million chemicals and their amount is increasing annually by 200 thousand, of which more than 53 thousand are recognized as toxic and potentially dangerous to people. Nowadays there have been registered more than 8 million chemical compounds in the world. In the Russian Federation there are more than 3 thousand chemically hazardous facilities. About 80–100 chemical accidents occur on the territory of Russia annually. Statistical data of methanol poisoning in the Republic of Mordovia, clinical recommendations for emergent medical aid in this poisoning, scientific publications and internet-based resources have been studied and analysed. The analysis of methanol poisoning cases from 2013 to 2018 in the Republic of Mordovia has been carried out. The main interventions in emergent medical aid in methanol poisoning have been offered. The recommendations on the solution of emergent medical aid in acute methanol poisoning problem in the Republic of Mordovia have been offered.

Keywords: the Republic of Mordovia, chemical substances, methanol, emergent medical aid, antidote, poisoning, death rate

Жизнь современного человека невозможно представить без использования химических веществ, поэтому химическая промышленность занимает одно из ведущих мест в жизни человечества. Население применяет химические вещества в сельском хозяйстве, в производстве удобрений, лекарственных средств, моющих средств, взрывчатых веществ, в авиационной промышленности и т.д. Население использует масштабно полученные химические соединения, иногда даже не задумываясь о том, насколько эти соединения могут быть опасны. Попадая в организм человека ингаляционным, алиментарным, кожно-

резорбтивным путями, они могут оказывать различные патогенные воздействия на организм, например отравления. Организм – это система, поэтому любое неблагоприятное воздействие на него вызывает не только местные поражения и расстройства функции, но и может вызвать выраженные изменения во всем организме человека, приводя в отдельных случаях к смертельному исходу. Одним из таких химических соединений является метанол, масштабы и значимость производства которого очень велики.

Метанол (метиловый спирт, древесный спирт, метилгидрат) – это первый предста-

витель ряда одноатомных спиртов. Представляет собой бесцветную жидкость, температура кипения – 64,7°C. Растворяется в спиртах и других органических соединениях, смешивается во всех отношениях с водой, при испарении взрывоопасен [1]. Первое упоминание об этом органическом соединении принадлежит Боулю (1661 г.), но впервые в химической промышленности он был получен в 1834 г. Думасом и Пелиготом. В отечественной промышленности метанол был получен в 1934 г. из водяного газа, газификацией кокса, на Московском химическом комбинате. В настоящее время сырьем для получения метилового спирта являются природный газ, древесина – методом сухой возгонки.

Особенности физико-химических свойств метанола обуславливают его применение в различных сферах жизни человека: для изготовления уксусной кислоты, он является компонентом антифризов, растворителем красок, применяется в области коммунального снабжения населения и так далее.

Но не всегда это химическое соединение приносит только пользу человеку. В СМИ мы часто слышим «метилловый спирт», «произошло массовое отравление людей метанолом», но не всегда придаем этому значение, а многие даже и не знают о его существовании. Но мы должны знать о нем, так как метанол, прежде всего, оказывает пагубное влияние на организм человека.

Отравления метанолом часто наступают в тех случаях, когда человек его употребляет с целью опьянения, ведь по внешнему виду, запаху и вкусу он неотличим от этилового спирта. Попадая в организм человека, метилловый спирт очень быстро всасывается. Распад его происходит иначе, чем распад этанола [2]. При его распаде образуются промежуточные продукты – формальдегид и муравьиная кислота [3]. Одним из особенных свойств его является высокая кумулятивная способность, следовательно, при употреблении жидкостей, которые содержат минимальное количество метанола, проявления интоксикации будут прогрессировать с течением времени. Токсическая доза для человека – 30–50 мл, смертельная доза для каждого человека является индивидуальной, но в основном достаточно 50–300 мл. Основные клинические проявления данной интоксикации:

1) головная боль, головокружение, тошнота, рвота и понос являются одними из первых признаков при отравлении метанолом, но такие проявления являются неспецифическими для данного отравления,

поэтому диагностировать отравление метилловым спиртом только по этим признакам достаточно тяжело;

2) кожные покровы и слизистые оболочки приобретают синюшный оттенок;

3) происходит колоссальное токсическое воздействие на печень, гепатоциты погибают под воздействием продуктов химического распада метанола, происходит угнетение всех жизненно важных функций печени;

4) нарушается кислотно-щелочное равновесие и развивается ацидоз;

5) страдают мочевыделительная и дыхательная системы, поскольку через них происходит удаление метаболитов;

6) нарушается координация движений;

7) происходит поражение миелиновой оболочки нервов, что приводит к нарушению передачи нервного импульса;

8) дрожь, а затем возникшие судороги являются следствием того, что происходит поражение головного мозга;

9) одними из особенностей при отравлении метанолом являются отек и поражение зрительного нерва, приводящие к слепоте;

10) летальный исход.

Проявление всех вышеперечисленных клинических симптомов зависит от количества выпитого метанола: чем выше доза, тем быстрее развивается интоксикация. Наиболее часто бывает замедленная форма поражения, когда после опьянения наступает состояние «благополучия» на несколько часов или до 1–2 суток. Но, к сожалению, при употреблении от 200 мл и выше отравление наступает молниеносно, летальный исход наступает через 2–3 ч, поэтому все клинические проявления могут быть слабо выражены.

Цель работы: проанализировать динамику зарегистрированных случаев отравлений метилловым спиртом за 2013–2018 гг. в Республике Мордовия; определить особенности оказания экстренной медицинской помощи при отравлении метанолом в Республике Мордовия.

Материалы и методы исследования

Нами изучены и проанализированы количественные и качественные особенности статистических данных медицинской документации (истории болезни), клинические рекомендации, данные интернет-ресурсов.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о количестве зарегистрированных случаев при отравлении метанолом, метилловым спиртом за 2013–2018 гг. в Республике Мордовия приведены в таблице.

Количество зарегистрированных случаев отравления метиловым спиртом,
метанолом за 2013–2018 гг. в Республике Мордовия

Количество зарегистрированных случаев отравления метанолом	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Всего случаев	14	10	13	13	26	7
Из них со смертельным исходом	14	9	13	13	25	6

За 2013 г. сложились следующие основные показатели распространения случаев отравления метанолом в Республике Мордовия: всего – 14 случаев, из них со смертельным исходом – 14.

По анализу статистических данных можно подвести итог, что все случаи отравления метанолом привели к летальному исходу.

За 2014 г. показатели распространения случаев отравлений метанолом в Республике Мордовия меняются: всего случаев – 10, из них со смертельным исходом – 9.

Изучив и проанализировав данные статистики за 2014 г., можно сказать, что почти все случаи отравления метанолом привели к смертельному исходу.

На 2015 г. показатели распространения отравлений метанолом в Республике Мордовия распределились следующим образом: всего случаев: 13, из них со смертельным исходом – 13, то есть 100% летальность.

За 2016 г. показатели распространения случаев отравлений метанолом в Республике Мордовия не изменились по сравнению с 2015 г.

Изучив и проанализировав данные статистики за 2016 г., можно сказать, что все случаи отравления метанолом привели к летальному исходу.

За 2017 г. показатели распространения отравлений метанолом в Республике Мордовия распределились следующим образом: всего – 26 случаев, из них с летальным исходом – 25.

Рассмотрев и проанализировав перечень данных за 2017 г., можно сделать вывод: почти все случаи отравления метанолом привели к летальному исходу – летальность составила 96%.

За 2018 г. сложились следующие основные показатели распространения случаев отравлений метанолом в Республике Мордовия: всего – 7 случаев, из них со смертельным исходом – 6.

По анализу статистических данных за 2018 г., можно подвести итог, что при значительном сокращении случаев острых отравлений метанолом летальность составила 86%.

Говоря о статистике острых отравлений метанолом при большом количестве по-

страдавших и не менее большом количестве летальных исходов при употреблении данного химического соединения, нельзя не сказать об особенностях оказания экстренной медицинской помощи таким пораженным на этапах медицинской эвакуации.

Оказание экстренной медицинской помощи при отравлении метанолом имеет важное значение для жизни больного, так как несвоевременное оказание медицинской помощи приводит не только к ухудшению общего состояния организма, а может молниеносно привести к летальному исходу.

Оказание экстренной медицинской помощи при острых отравлениях метанолом в Республике Мордовия:

1) как только установлен факт отравления метиловым спиртом, необходимо сразу вызвать скорую медицинскую помощь;

2) одним из пунктов оказания экстренной медицинской помощи является промывание желудка большим количеством жидкости (3–5 л) с последующей дачей адсорбентов: на догоспитальном этапе – активированный уголь, на госпитальном этапе – энтеросгель или смекта. Промывание желудка нужно проводить как можно раньше, когда появились первые клинические признаки интоксикации [4];

3) метиловый спирт приводит к ацидозу, поэтому необходимо ввести в/в до 300–500 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия для выравнивания кислотно-щелочного баланса в организме [4];

4) показано введение глюкозы с аскорбиновой кислотой (в/в капельно, 3–5 мл 5% раствора) с дезинтоксикационной целью [4];

5) для ускорения выведения метаболитов из организма больного необходимо провести форсированный диурез с применением лазикса (1–2 мл, в/м) [4];

6) одним из специфических действий метанола является его поражающее воздействие на зрительный нерв. Для того, чтобы не усугублять это, больному необходимо наложить на глаза светонепроницаемую повязку;

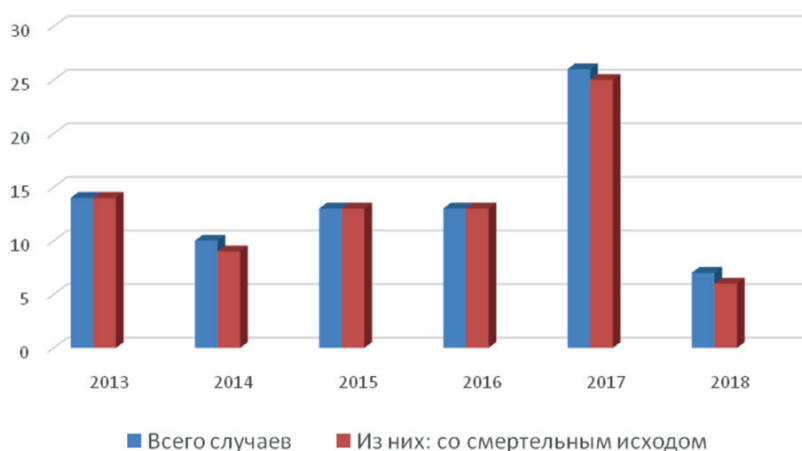
7) важно отметить, что у метилового спирта есть антидот. Это этиловый спирт. Он является конкурентом метилового спирта и берет на себя расщепляющее действие

фермента – алкогольдегидрогеназы. Этиловый спирт просто замещает его, и метиловый спирт перестает расщепляться. Лечение: 50 мл 30% раствора этилового спирта внутрь через 3 ч, 5% раствор этилового спирта в 5% растворе глюкозы 500 мл в/в капельно [5].

Необходимо отметить, что квалифицированная и специализированная медицинская помощь при данных отравлениях должна оказываться в токсикологических центрах или отделениях, а если таковых нет, то в отделении реанимации и интенсивной терапии (в Республике Мордовия помощь таким пораженным может быть оказана

Эти показатели свидетельствуют о том, что даже небольшие дозы метилового спирта не щадят никого. Люди выпивают его, чтобы достичь состояния алкогольного опьянения, даже не задумываясь о том, что этот выбор может стать в их жизни последним. Как правило, наиболее часто он употребляется в больших количествах, поэтому не всегда экстренная медицинская помощь будет эффективна.

Данные о динамике зарегистрированных случаев отравлений метиловым спиртом за 2013–2018 гг. в Республике Мордовия представлены на рисунке.



Динамика зарегистрированных случаев отравлений метиловым спиртом за 2013–2018 гг. в Республике Мордовия

в Республиканской клинической больнице имени С.В. Каткова) [6]. Метиловый спирт угнетающе влияет на все органы и системы органов человека, поэтому при нарастании дыхательной недостаточности необходимо перевести человека на искусственную вентиляцию легких. Нельзя забывать и про то, что в значительной степени поражаются почки, поэтому пораженному необходимо проводить сеансы гемодиализа.

Проанализировав полученные данные о динамике зарегистрированных случаев отравления метиловым спиртом за 2013–2018 гг. в Республике Мордовия можно сделать вывод о том, что количество случаев отравления метиловым спиртом в 2018 г. существенно сократилось по сравнению с 2013 г. Прежде всего, это связано с профилактикой данных отравлений.

К сожалению, практически все случаи отравления метиловым спиртом приводят к летальному исходу, а если проследить динамику отдельных лет, то действительно все случаи заканчивались летальным исходом.

Заключение

Для дальнейшего улучшения оказания экстренной медицинской помощи при острых отравлениях метанолом в Республике Мордовия рекомендуем:

- 1) знать особенности физико-химических свойств метанола;
- 2) иметь понятие о механизмах токсического действия на организм пораженного при отравлении метанолом;
- 3) проведение различных тренировок и учений по оказанию экстренной медицинской помощи при острых отравлениях;
- 4) должно осуществляться своевременное информирование о произошедших случаях отравлений метанолом;
- 5) своевременное прибытие к очагу поражения токсико-терапевтических бригад;
- 6) своевременная доставка пораженных в токсикологические центры или отделения, а при отсутствии таковых в отделения анестезиологии и реанимации;
- 7) наличие в токсикологических центрах и отделениях соответствующей ап-

паратуры для проведения искусственной вентиляции легких, гемодиализа, гемосорбции, плазмафереза;

8) эффективное и своевременное оказание экстренной медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации при отравлениях метанолом;

9) создание в Республике Мордовия токсикологических центров или отделений для лечения острых отравлений метанолом;

10) используя средства массовой информации (радио, телевидение, печать, интернет-ресурсы), необходимо проводить санитарно-разъяснительную работу среди населения по профилактике острых отравлений метанолом.

Список литературы

1. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 598–600.
2. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. Самара: ИД Практика, 2010. 1440 с.
3. Антушевич А.Е., Аксенова Н.В., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бутумо Н.В., Герасимов Д.В., Гладких В.Д., Давыдова Е.В., Зацепин В.В., Конев В.В., Кушнир Л.А., Легеза В.И., Луцык М.А., Маркизова Н.Ф., Мусийчук Ю.И., Преображенская Т.Н., Путило В.М., Рейнюк В.Л., Рыбалко В.М., Сидоров Д.А., Смирнов Н.А., Стрелова О.Ю., Тимошевский А.А., Шилов Ю.В. Токсикология и медицинская защита: учебник / Под ред. А.Н. Гребенюк. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2016. 672 с.
4. Руководство по скорой медицинской помощи / Под ред. С.Ф. Багненко, А.Л. Верткина, А.Г. Мирошниченко, М.Ш. Хабутя. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 783 с.
5. Скорая медицинская помощь. Национальное руководство / Под ред. С.Ф. Багненко, М.Ш. Хабутя, А.Г. Мирошниченко, И.П. Миннуллина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 888 с.
6. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. Тезисы докладов Российской науч. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 19–20 мая 2011 г.). СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. 312 с.

УДК 615.1(575.2)

СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОТРЕБИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРАВОМ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Исмаилов И.З., Сабирова Т.С., Кельдибекова Т.А.

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: ism-isa@mail.ru*

В статье представлены результаты исследования по изучению факторов, влияющих на получение льготной лекарственной помощи потребителями лекарственных средств г. Бишкека, Кыргызской Республики. Выявлены основные характеристики социологического портрета потребителя лекарств, обладающего правом льготного лекарственного обеспечения. Основными потребителями лекарственных средств, получающих льготную лекарственную помощь, являются замужние женщины от 45 до 54 лет с 4 детьми, имеющие среднее специальное образование, которые в основном являются домохозяйками. Большая часть потребителей лекарственных препаратов (67%) не имеют представления о льготных программах лекарственного обеспечения: дополнительной программе обязательного медицинского страхования и программе государственных гарантий. 45% респондентов не знают, являются ли они застрахованными гражданами, 84% опрошенных не были информированы о своих правах на льготное лекарственное обеспечение медицинскими работниками организаций здравоохранения. Для 80% потребителей является затруднительным приобретение лекарственных средств из льготного списка, оплата которых частично или полностью возмещается государством, так как эти препараты зачастую остаются физически недоступными. Полученные данные могут быть использованы для повышения качества оказания медико-социальной помощи льготным категориям граждан в г. Бишкеке.

Ключевые слова: лекарственные препараты, обязательное медицинское страхование, льготное лекарственное обеспечение, доступность лекарственных средств, потребитель лекарственных средств

SOCIAL PORTRAIT OF DRUG CONSUMERS WITH THE RIGHTS OF PREFERENTIAL DRUG PROVISION IN KYRGYZ REPUBLIC

Ismailov I.Z., Sabirova T.S., Keldibekova T.A.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: ism-isa@mail.ru

The article presents results of the study factors influencing receiving preferential assistance by drug consumers in Bishkek, the Kyrgyz Republic. There are identified the main characteristics of the sociological portrait of drug consumer with the right of preferential drug provision. The main consumers of drugs, receiving preferential medical assistance are married women between 45 and 54 years old with 4 children, have specialized secondary education, most of them are housewives. A large half of drug consumers (67%) have no idea about preferential drug provision programs: additional compulsory health insurance program and state guarantee program. 45% of respondents don't know whether they are insured citizens, 84% of respondents were not informed about their rights to preferential drug provision by health workers of healthcare organizations. For 80% of consumers it is difficult to purchase drugs from the preferential list for which payment is partially or fully compensated by the state, since these drugs are often physically inaccessible. The data obtained can be used to improve the quality of medical and social assistance to preferential categories of citizens in Bishkek.

Keywords: drugs, compulsory medical insurance, preferential drug provision, availability of drugs, drug consumers

Лекарственное обеспечение различных слоев населения является одной из приоритетных проблем в Кыргызской Республике (КР). В последнее время отмечается рост динамики заболеваний, требующих больших затрат на лекарственные средства (ЛС), которые связаны с социально-экономическими факторами и низким уровнем качества жизни определенных групп населения, недостаточным финансированием системы здравоохранения, отсутствием системы медико-санитарного просвещения населения и др. [1]. Основное бремя всех расходов на лекарственные препараты (ЛП) в нашей стране ложится непосредственно на самих потребителей. Одним из направлений государственной поддержки населения в сфере

лекарственного обращения является возможность их доступа к современным ЛС, которая является важным компонентом повышения качества и эффективности медицинской помощи [2].

В целях обеспечения физической и экономической доступности ЛС в КР реализуются две программы, направленные на льготное лекарственное обеспечение населения: это лекарственное обеспечение застрахованных граждан по Дополнительной программе обязательного медицинского страхования (ДПО ОМС), реализуемой с 2000 г., и лекарственное обеспечение льготной категории больных (больные бронхиальной астмой, эпилепсией, параноидной шизофренией, аффективными расстройствами

и онкологические больные) по Программе государственных гарантий (ПГГ), реализуемой с 2006 г. В настоящее время указанные две программы объединены в одно Положение и утверждены Правительством КР от 20 ноября 2015 г. № 790 «Программа государственных гарантий по обеспечению граждан медико-санитарной помощью». Главными принципами работы программ являются: использование утвержденного перечня ЛП, возмещаемых по программам льготного лекарственного обеспечения и их обязательный рецептурный отпуск. На сегодняшний день в перечень ЛС, разрешенных к выписке и реализации в рамках программ ДП ОМС и ПГГ, входят 58 международных наименований ЛП и 3 наименования изделий медицинского назначения [3].

В настоящее время обязательным медицинским страхованием охвачено больше 75 % населения КР, однако многие граждане недостаточно информированы о своих правах и возможностях при приобретении ЛС [4]. Поэтому изучение потребительских предпочтений и факторов, влияющих на получение лекарственной помощи льготной категории граждан, является актуальным для принятия своевременных решений в системе льготного лекарственного обеспечения населения КР.

Цель исследования: составление социального портрета потребителя ЛС, имеющего обязательное медицинское страхование (ОМС).

Материалы и методы исследования

Для выявления потребительских предпочтений при получении льготной лекарственной помощи нами были использованы методы социологических исследований (анкетирование и интервьюирование). Всего в исследовании приняли участие 150 респондентов – посетителей центров семейной медицины (ЦСМ) и аптечных организаций г. Бишкека. Опрос проводился с помощью специально разработанной анкеты, содержащей 19 вопросов открытого и закрытого типов с простыми альтернативными и многовариантными ответами. Анкетирование было добровольным и анонимным. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel, 2016 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди опрошенных преобладали женщины (72 %). Возрастные группы респондентов представлены в соотношении: 11 % – в возрасте от 25 до 34 лет, 29 % – от 35 до 44 лет, 9 % – до 24 лет, 14 % – старше

55 лет и 37 % – в возрасте от 45 до 54 лет. В ходе анализа результатов исследования было установлено, что большая часть потребителей имеют среднее специальное образование – 53 %, 27 % – высшее, 14 % – незаконченное высшее и 6 % опрошенных имели неполное среднее образование. По социальной принадлежности контингент респондентов распределился следующим образом: 22 % – домохозяйки и безработные, 20 % – пенсионеры, 19,3 % – рабочие, 16,6 % – индивидуальные предприниматели, 13,5 % – служащие, 8,6 % – учащиеся и студенты. Характеристика участников опроса по семейному положению выглядит следующим образом: 56,6 % – женаты (замужем), 13,3 % – холосты (не замужем). Также по результатам анализа было установлено, что у 87,3 % респондентов имеются дети.

По уровню доходов среди опрошенных преобладали лица со среднедушевым доходом на одного члена семьи в месяц 7,16 – 28,65 долларов – 40 % опрошенных, 28,6 % потребителей определили свой ежемесячный доход на одного члена семьи 28,65 – 71,63 долларов, 16,6 % составили лица со среднедушевым доходом менее 7,16 долларов, у остальных 14,6 % респондентов доход на одного члена семьи в месяц составил свыше 71,63 долларов. Средний курс доллара к сом, установленный Национальным Банком КР по состоянию на 30 апреля 2019 г., составлял 1 \$ – 69,80 сомов [5].

Было выявлено, что среди 150 опрошенных 45 % респондентов не знают, являются ли они застрахованными гражданами, 34 % утверждали, что не застрахованы, и лишь малая часть, 21 %, уверенно ответили, что обладают полисом ОМС (рис. 1).

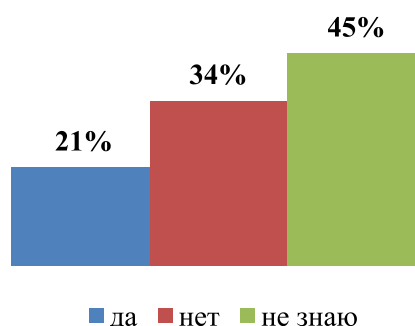


Рис. 1. Структура ответов потребителей ЛС на вопрос: «Являетесь ли Вы застрахованным гражданином Кыргызской Республики?»

Также в задачи нашего исследования входил вопрос об информированности бишкекчан о программах ОМС в КР. Большинство потребителей ЛС (67 %) не знали

о программах льготного лекарственного обеспечения, лишь 33% респондентов утвердительно ответили, что знают о программах ОМС, что свидетельствует о низкой информированности населения нашей страны о системе лекарственного обеспечения льготных категорий граждан.

В ходе анализа результатов анкетирования нами было выяснено, что 80% респондентов не знают, что в рамках программ ОМС застрахованным категориям граждан может быть оказана льготная лекарственная помощь. На вопрос «Пользовались ли Вы льготными рецептами форм 109-ОМС и 109-ПГГ?» 65,3% потребителей ЛС указали, что не знают, 21,3% ответили отрицательно и только 13,4% отметили, что им всегда выписывают льготные рецепты (рис. 2).

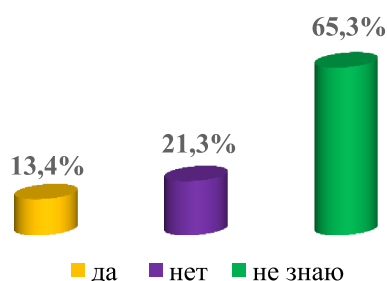


Рис. 2. Структура ответов потребителей ЛС на вопрос: «Пользовались ли Вы льготными рецептами форм 109-ОМС и 109-ПГГ?»

Результаты исследования показали, что 16% опрошенных были информированы о своих правах на льготное лекарственное обеспечение медицинскими работниками, не были информированы – 55,3% пациентов и 28,7% респондентов затруднились ответить на этот вопрос (рис. 3).

На вопрос «Получали ли Вы бесплатную медицинскую или лекарственную помощь при экстренных случаях?» утвердительно ответили только 24% респондентов,

35,3% опрошенных указали, что внесли оплату за медицинскую услугу, и 40,7% потребителей ЛС отметили, что не сталкивались с такими случаями.

Также по данным проведенного нами исследования для 80% респондентов аптеки, работающие с программами льготного лекарственного обеспечения, находятся далеко от их дома, поэтому 10% потребителей ЛС указали, что приобретают ЛП льготного списка непосредственно у врачей в ЦСМ.

Фармацевты, как специалисты в области использования ЛС, играют значительную роль в применении их пациентом. Роль фармацевта в секторе здравоохранения в качестве связующего звена между врачом и пациентом заключается в обеспечении информирования, инструктирования и предостережения пациента обо всех аспектах применения лекарства [6]. При приобретении льготных ЛС и ИМН большинство респондентов (59,3%) отметили, что фармацевты дают им только частичную информацию об их использовании, 26,7% опрошенных указали, что не получают какую-либо информацию о применении ЛС от аптечного работника, и только 14% потребителей ЛС удовлетворены полученной от фармацевта информацией об использовании лекарств.

Результаты проведенного исследования показали низкую информированность населения г. Бишкека о льготных программах лекарственного обеспечения, что указывает на проблемы в сфере обеспечения граждан гарантированной государством бесплатной или льготной социально-медицинской помощью. Остается неизученным вопрос об обязанностях самого уполномоченного государственного органа в области ОМС по защите прав застрахованных граждан в Кыргызстане. В этом плане заслуживает внимания и изучения опыт внедрения института страховых медицинских представителей в Российской Федерации, которые должны выступать в роли помощников для граждан в получении всех видов медицинской помощи в системе ОМС.

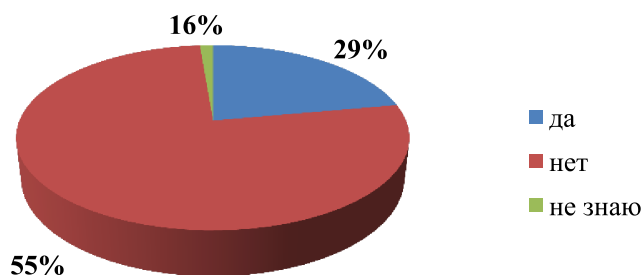


Рис. 3. Структура ответов потребителей ЛС на вопрос: «Информировали ли Вас медицинские работники о Ваших правах на льготное лекарственное обеспечение?»

Выводы

При оценке результатов проведенного исследования по изучению факторов, влияющих на получение льготной лекарственной помощи потребителями ЛС г. Бишкека, можно сделать следующие выводы:

– основными потребителями ЛС, получающими льготную лекарственную помощь, являются замужние женщины от 45 до 54 лет с 4 детьми, имеющие среднее специальное образование, большая часть которых являются домохозяйками. Около 40 % респондентов имеют среднедушевой доход на одного члена семьи в месяц от 500 до 2000 сомов (7–28\$);

– 67 % потребителей ЛС не имеют представления о льготных программах лекарственного обеспечения ДП ОМС и ПГГ, причем половина из них (45 %) не знают, являются ли они застрахованными гражданами;

– значительная часть респондентов (86,6 %) отметили, что врачи им никогда не выписывали рецепты льготных форм 109-ОМС и 109-ПГГ и 84 % опрошенных не были информированы медицинскими работниками о своих правах на льготное лекарственное обеспечение;

– физическая доступность ЛС, возмещаемых по программам ДП ОМС и ПГГ, является проблематичной для 80 % респондентов, вследствие удаленного расположения аптек, работающих с системой льготного лекарственного обеспечения.

Таким образом, создание эффективного механизма обеспечения прав застрахованных граждан на получение бесплатной и качественной медицинской помощи по программе ОМС в Кыргызстане требует разработки комплексных мероприятий на всех уровнях организации здравоохранения и фармацевтического сектора страны.

Список литературы

1. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. «Уровень жизни населения 2013–2017». 2018. Бишкек. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.stat.kg/media/publicationarchive/a9a0b68b-f07e-4959-aec4-56a458aaf29e.pdf/> (дата обращения: 15.09.2019).
2. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 8 июля 2014 года № 376 «Программа Правительства Кыргызской Республики по развитию сферы обращения лекарственных средств в Кыргызской Республике на 2014–2020 годы». [Электронный ресурс]. URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/96635/> (дата обращения: 15.09.2019).
3. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 20 ноября 2015 года № 790 «Программа государственных гарантий по обеспечению граждан медико-санитарной помощью». 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://foms.kg/page/programmagosgarantiy> (дата обращения: 15.09.2019).
4. Жапарова Д. Обязательное медицинское страхование в Кыргызстане: проблемы и пути совершенствования // International Conference on Eurasian Economies. 2016. С. 915–919.
5. Официальные курсы валют Национального Банка Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nbkr.kg/index1.jsp?item=1562&lang=RUS&valuta_id=15&beg_day=01&beg_month=04&beg_year=2019&end_day=30&end_month=04&end_year=2019 (дата обращения: 15.09.2019).
6. Кирщина И.А., Солонина А.В., Ростова Н.Б. Профессиональный уровень специалистов, осуществляющих отпуск лекарственных препаратов // Фармация. 2012. № 1. С. 27–30.

УДК 616.248-053.2:615.23

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕГО БРОНХОЛИТИКА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРЯЩИХ ПОДРОСТКОВ

Косякова Н.И.*Больница Пушкинского научного центра РАН, Пушкино, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru*

Изучено влияние длительно действующего бронхолитика (тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг/доза) на частоту, тяжесть и длительность обострений бронхиальной астмы у курящих подростков в возрасте 14–18 лет ($n = 36$). До изменения базисной терапии дети получали монтелукаст + бронхолитики короткого действия по потребности (3–4 раза в сутки). После рандомизации дети были распределены на две группы: 1 гр. ($n = 16$) стали получать монтелукаст + бронхолитик длительного действия (БДД); 2 гр. ($n = 20$) – комбинированные ГКС + бронхолитик короткого действия (БКД) по потребности. Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3–6 и 12 месяцев по клинико-функциональным показателям и взаимосвязи их с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови. До изменения терапии у курящих подростков с atopической бронхиальной астмой (АБА) преобладали цитокины сочетанного Th2 и Th17 типов клеток, угнетение продукции INF- γ , что предрасполагало к частым вирус-индуцированным обострениям. Через год у детей 1 гр. повысился уровень противовоспалительных цитокинов, нормализовался коэффициент IFN γ /IL4 ($p < 0,01$), снизилась частота обострений, появилась приверженность к терапии. Все это позволило лучше контролировать симптомы АБА у курящих подростков и обосновать показание у них к назначению длительно действующих бронхолитиков.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, подростки, табакокурение, длительно действующий бронхолитик, цитокины

NOVEL OPPORTUNITIES IN APPLICATION OF LONG-ACTING BRONCHODILATORS IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN SMOKING ADOLESCENTS

Kosyakova N.I.*Hospital of Pushchino Scientific Centre RAS, Pushchino, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru*

Abstract. Effect of long-acting bronchodilator (tiotropium bromide, Respimat, 2.5 μ g/dose) on occurrence, severity and duration of exacerbations of bronchial asthma among smoking adolescents (14–18 y/o, $n = 36$) was studied. Before changing the background therapy, children received montelukast and short-acting bronchodilators when needed (3–4 times a day). After randomization, the children were divided into 2 groups: the first one ($n = 16$) received montelukast + long-acting bronchodilator (LAB); the second group ($n = 20$) received combined GCs and short-acting bronchodilator (SAB) when needed. Efficiency of treatment was assessed 3, 6 and 12 months after the start by clinical and functional parameters and their relation to levels of pro- and antiinflammatory cytokines in peripheral blood. Before the start of the treatment, the prevailing cytokines among smoking adolescents with atopical bronchial asthma (ABA) were the cytokines of combined Th2 and Th17 cell types, induced INF- γ production was suppressed, predisposing to frequent virus-induced exacerbations. After a year of treatment, children from the first group demonstrated elevated level of anti-inflammatory cytokines, IFN γ /IL4 ratio was normalized ($p < 0,01$), frequency of exacerbations decreased and receptivity to treatment appeared. All the facts above allowed better control of ABA symptoms in smoking adolescents and made a basis for prescription of long-acting bronchodilators.

Keywords: atopical bronchial asthma, adolescents, tobacco smoking, long-acting bronchodilator, cytokines

В формировании хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта, к которым относятся и бронхиальная астма, принимают участие множество клеток, медиаторов, цитокинов. Табачный дым в сочетании с другими агрессивными факторами внешней среды усиливает их активность, оказывая негативное воздействие на эпителий респираторного тракта. Важно учитывать, что вредное влияние табачного дыма проявляется как при пассивном, так и при активном курении [1–3]. Продукты горения табака способствуют развитию оксидативного стресса, цитокинового дисбаланса с преобладанием продукции провоспалительных цитокинов, что уси-

ливает воспаление в верхних и в нижних отделах дыхательных путей, ведет к более раннему ремоделированию дистальных дыхательных путей. Табачный дым у курящих детей/подростков существенно повышает риск развития бронхиальной астмы, а при наличии БА тяжесть и прогноз, повышает потребность в бронхолитических средствах и объеме необходимой базисной терапии, усложняются требования к аэродинамическим характеристикам частиц ингаляционных препаратов [1–3]. Для базисной терапии БА используются иГКС, комбинированные иГКС, антилейкотриеновые препараты, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела,

доказавшие свою эффективность на разных ступенях терапии. Согласно GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы), выделяют два компонента контроля: текущий контроль и минимизацию риска неблагоприятных исходов в будущем [4].

В связи с этим обсуждается необходимость преимущественного назначения курящим пациентам экстрамелкодисперсных аэрозолей. Первым на фармацевтическом рынке препаратом, отвечающим требованиям воздействовать на дистальные отделы дыхательных путей, был Тиотропия бромид – М-холиноблокатор длительного действия. В настоящее время тиотропия бромид в виде раствора для ингаляций (Спирива Респимат) одобрен для лечения БА [4]. В 2017 г. он был зарегистрирован для терапии БА у детей и подростков начиная с возраста 6 лет, что свидетельствует о высокой безопасности препарата [5].

М-холиноблокатор длительного действия ингибирует преимущественно М3-холинорецепторы в дыхательных путях, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, эффект сохраняется не менее 24 ч и зависит от дозы препарата.

В экспериментальных исследованиях на мышах был продемонстрирован не только бронхолитический, но и противовоспалительный эффект тиотропия. В модели острой и хронической БА исследователи показали, что тиотропий существенно уменьшал воспаление в дыхательных путях и продукцию цитокинов Th2-профиля в бронхоальвеолярном лаваже [6]. В этом же исследовании была установлена распространенная экспрессия М3-рецепторов на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, бокаловидных клетках и лимфоцитах. В другом исследовании изучалось влияние тиотропия на воспаление и ремоделирование бронхов у морских свинок после провокации аллергеном [7]. Было установлено, что тиотропий селективно блокировал М3-рецепторы во время провокации аллергеном и тем самым предупреждал последующий бронхоспазм, вызываемый блуждающим нервом.

Тиотропий также уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц, блокировал активную продукцию Th2-цитокинов и легочную эозинофилию при провокации аллергеном.

Как предположили авторы, при провокации аллергеном тиотропий влиял не только на эозинофильное воспаление. В последующих исследованиях у мышей ими было показано, что тиотропий продемонстриро-

вал уменьшение продукции цитокинов и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [8].

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и противовоспалительный эффект применения длительно действующего бронхолитика (Тиотропия бромид Респимат) при лечении atopической бронхиальной астмы (АБА) у курящих подростков.

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 12 от 12.07.2017 г.) и проводилось на базе отделения иммунологии и аллергологии Больницы ПНЦ РАН в течение 24 месяцев. Все родители подписывали информированное согласие. На первом этапе было проанализировано 286 историй болезней детей в возрасте от 14 до 18 лет, с верифицированным диагнозом atopической бронхиальной астмы согласно рекомендациям GINA-17 [4]. Далее было отобрано 36 активно курящих подростков. Средний возраст их, составил – $14,8 \pm 1,4$ лет; мальчиков было – 22, девочек – 14. Стаж курения – $4,4 \pm 0,6$ года. Все подростки имели отягощенный аллергологический анамнез, одного или двух курящих родителей (то есть с детства подвергались и пассивному курению), повышенный уровень общего IgE ($348,5 \pm 31,4$ МЕ/мл), при исследовании причинно значимых аллергенов путем постановки кожных проб и определения сывороточных специфических иммуноглобулинов класса E. Положительные кожные пробы и четвертый класс sIgE методом ImmunoCap определялся у 22 детей из 36 (61,1%) к клещам домашней пыли, к пыльцевым аллергенам у 12 (33,3%), к эпидермальным – у 5 (13,8%), к 2 и более аллергенам у 17 детей (47,2%). Анализ течения бронхиальной астмы до включения их в исследование характеризовался частыми вирус-индуцированными обострениями до $4,7 \pm 0,9$ раз в год, недостаточным контролем над симптомами бронхиальной астмы. Астма-тест (АСТ) был равен 16–17 баллам, использовались чаще β -2 агонистов короткого действия, в среднем $3,7 \pm 1,1$ раза в сутки, отсутствием регулярного применения препаратов базисной терапии. В среднем до установления диагноза бронхиальной астмы проходило $4,2 \pm 1,3$ года. Все подростки имели сопутствующие аллергические заболевания кожи и/или верхних дыхательных путей, хроническую патологию ЛОР-органов и желудочно-кишечного тракта. Во время обострения им назначались антибиотики, чаще пенициллинового ряда, бронхолитики короткого действия и глюко-

кортикостероиды через небулайзер, непродолжительными курсами в 5–7 дней. Методом простой рандомизации подростки были распределены на две группы, сравнимые по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания, продолжительности курения. 1 гр. ($n = 16$) – стали получать монтелукаст 5–10 мг×1 р/день + БДД (Тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг×2 вд.×1 р/д) и БКД (сальбутамол 100 мкг/доза) по потребности, но не более двух раз в сутки и рекомендацией срочного обращения к врачу; 2 гр. ($n = 20$) – комбинированные и ГКС (будесонид/формотерол 4,5/160 1–2 р/д) + БКД (сальбутамол 100 мкг/доза) по потребности, но не более 2-х раз в сутки и рекомендацией срочного обращения к врачу. Все подростки и родители получили консультацию психолога о необходимости и способах отказа от курения и консультацию о подготовке к АСИТ с причинно значимым аллергеном через год базисной терапии и стабилизации аллергического воспаления. Подростки, включенные в исследование наблюдались в отделении в течение 12 месяцев с контрольным осмотром через 2 и 4 недели от начала терапии, через 3–6 и 12 месяцев. Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивали в динамике по опроснику АСТ (астма-тест), осмотру, исследованию ФВД.

При очередном медицинском осмотре анализировались дневники пациентов, результаты мониторингирования пиковой скорости выдоха (ПСВ), проводилась спирометрия на портативном спирометре Spirodoc MIR (Италия) и в отделении функциональной диагностики Б ПНЦ РАН, с использованием компьютерной программы фирмы «Валента» С.-Петербург, проверялась техника ингаляции. Значения ОФВ₁ до и после бронхолитика (Вентолина 400 мкг) оценивались для анализа обратимости бронхов и эффективности проводимой терапии. Клинический анализ крови, исследование Риноцитогаммы и индуцированной мокроты с подсчетом % эозинофилов и нейтрофилов в мазке из 100 клеток проводились по стандартным методикам в клинико-диагностической лаборатории Б ПНЦ РАН. До начала терапии и через 12 месяцев изучался цитокиновый статус (IL-4, IL-10, IL-17A, и INF- γ) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализатора MULTISKAN FC (Thermo Scientific Microplate Reader, США) по методике, прилагаемой к тестовым системам производства ООО «Цитокин» (С.-Петербург) и ООО «Вектор» (Новосибирск). Контролем служила сыворотка практически здоровых подростков ($n = 10$), того же возраста, не курящих и не подвер-

гавшихся пассивному курению, не имеющих клинико-лабораторных признаков аллергического заболевания.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8.0. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществлялся с вычислением коэффициента Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В подростковом возрасте может меняться тяжесть течения БА: у одной группы подростков приступы становятся чаще и протекают тяжелее, у других вообще проявляются впервые, а у части симптомы заболевания существенно уменьшаются. Весьма часто приступы провоцируются психоэмоциональными факторами. В связи с этим до начала базисной терапии и при каждом контрольном осмотре всем подросткам проводилась коррекция питания, с исключением причинно значимых аллергенов и триггеров, беседа о необходимости постепенного отказа от курения, по показаниям беседа с психологом для коррекции поведенческих привычек. Через 2 недели от начала терапии отметили улучшение 14 детей 1 гр. (87,5%) и 17 детей 2 гр. наблюдения (85%). Сократилась частота ночных приступов до $0,30 \pm 0,11$ у детей 1 гр. и соответственно до $0,34 \pm 0,23$ у детей 2 гр., потребность в β -2 агонистах короткого действия до $0,31 \pm 0,24$ в сутки в 1 и 2 группах наблюдения, АСТ с 16–17 баллов увеличился до 18–19 баллов. Через 3 месяца от начала базисной терапии снизился процент эозинофилов и нейтрофилов в риноцитогамме и индуцированной мокроте ($p < 0,05$), что указывало на снижение активности воспаления. Через 12 месяцев снизилась частота вирус-индуцированных обострений БА, которые требовали назначения антибиотиков и применения системных ГКС у подростков 1 гр. с $3,9 \pm 0,6$ до $1,4 \pm 0,7$ и у подростков 2 гр. с $3,5 \pm 1,4$ до $1,6 \pm 0,9$, что объясняется противовоспалительным эффектом базисной терапии, регулярностью использования ингаляторов. В период обострения у всех подростков 1 и 2 групп наблюдения регистрировалось снижение показателей функции внешнего дыхания.

У детей 1 гр. ОФВ₁ снижался до $74,8 \pm 3,6\%D$ и во 2 гр. до $73,4 \pm 2,5\%D$ ($p < 0,002$), показатели ПСВ также имели тенденцию к снижению ($p < 0,003$). В периоде ремиссии у подростков 1 гр. наблюдения показатели ОФВ₁ составили $80,7 \pm 2,4\%D$ и во 2 группе – $81,1 \pm 1,6\%D$. Через 12 месяцев терапии ОФВ₁ у подростков 1 гр. воз-

рос до $82,5 \pm 3,2\%D$ ($+1,8\%$) и у подростков 2 гр. до $82,2 \pm 2,4\%D$ ($+1,1\%$). Разброс ПСВ в течение суток до начала терапии $> 30\%$ был установлен у 12 (75%) подростков 1 группы и у 16 (80%) – 2 группы. Через 3 месяца суточный разброс более 30% оставался у 6 подростков 1 группы (37,5%) и 8 во 2 группе (40%), что указывало на сохранение гиперреактивности бронхов на фоне проводимой базисной терапии. Через 12 месяцев соответственно у 4 (25%) и 6 (30%). Нежелательных реакций на лекарственные препараты у подростков 1 и 2 гр. наблюдения зарегистрировано не было.

Цитокиновый статус играет значительную роль в развитии аллергического воспаления, но до настоящего времени нет четких данных об их вкладе в развитие воспаления у курящих детей/подростков, о влиянии лекарственной терапии на баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Т-хелперы 1 класса (Th1) продуцируют интерферон-гамма (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF- α) и др. цитокины, координируют клеточный иммунный ответ. Т-хелперы 2 класса (Th2) координируют в основном гуморальный иммунный ответ, продуцируя IL-4, – IL-13, IL-10 и другие цитокины.

У подростков 1 группы наблюдения до и после лечения уровень IL-4 и IL-10 оказался ниже по сравнению с пациентами 2 гр. наблюдения и контроля. Полученные нами результаты доказывают значимость IL-4 в поддержании персистенции воспаления, что согласуется с литературными данными [13, 14]. Уровень IL-10 и IL-17A был выше у подростков 2 группы наблюдения как до, так и после лечения, по сравнению с показателями у подростков 1 гр. ($p < 0,005$). Уровень IFN- γ оказался сниженным у детей 1 и 2 групп наблюдения по сравнению с контролем, что объясняет повышенную частоту вирус-индуцированных обострений БА. Через 12 месяцев от начала лечения у пациентов 1 группы уровень IFN- γ повысился в 5,8 раза и был выше по сравнению с показателями 2 группы ($p < 0,005$). Данные исследования показали, что до изменения терапии у курящих подростков с АБА при исследовании цитокинового профиля было выявлено преобладание продукции цитокинов сочетанного Th2 и Th17 типов клеток, угнетение продукции IFN- γ , что предрасполагало к частым вирус-индуцированным обострениям.

Уровень цитокинов в сыворотке крови до и через 12 месяцев после терапии у пациентов 1 и 2 гр. наблюдения

Группы наблюдения	IL-4 пкг/мл		IL-10 пкг/мл		IL-17A пкг/мл		IFN- γ пкг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
1 гр. (n = 16)	$11,4 \pm 3,5$	$12,8 \pm 2,6$	$8,1 \pm 2,7$	$8,2 \pm 3,1$	$19,2 \pm 1,3$	$21,8 \pm 9,8$	$0,5 \pm 0,03$	$2,9 \pm 1,3^*$
2 гр. (n = 20)	$18,4 \pm 2,9^*$	$15,1 \pm 3,1$	$11,5 \pm 3,6^*$	$10,8 \pm 2,7$	$26,8 \pm 8,8^*$	$22,1 \pm 2,8$	$0,9 \pm 0,04$	$2,1 \pm 0,9^*$
Контроль (n = 10)	$13,3 \pm 2,8$ * $p < 0,005$		$8,6 \pm 2,6$		$29,5 \pm 3,6$ * $p < 0,005$		$1,8 \pm 0,3$	

Одним из главных биологических свойств IL-4 является его способность стимулировать продукцию активированными В-лимфоцитами иммуноглобулина Е (IgE) [9, 10].

Интерферон гамма (IFN- γ) продуцируется Th1-лимфоцитами, и если IL-4 активирует продукцию IgE, то IFN- γ ингибирует его синтез [11].

IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам и снижает активность макрофагов, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов [12].

IL-17A относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих реакциях иммунного ответа. Он стимулирует продукцию хемокинов, которые повышают миграцию нейтрофилов к месту воспаления [12].

Через год у подростков 1 гр. повысился уровень противовоспалительных цитокинов. Коэффициент IFN γ /IL-4, отражающий соотношение продукции цитокинов Th1 к Th2, до начала лечения был $0,04 \pm 0,01$ и повысился до $0,22 \pm 0,09$ через 12 месяцев терапии ($p < 0,01$). У подростков 1 гр. снизилась частота обострений, появилась приверженность к терапии. Установлена прямая корреляция между показателями IL-4, IL-10 и частотой обострения ($r = 0,51216$ и $0,61821$), что дает возможность использовать их в качестве маркеров оценки активности воспаления и эффективности проводимой терапии.

Заключение

В настоящее время доказано, что табакокурение негативно влияет на течение БА

у подростков. Возникают дополнительные проблемы при выборе тактики лечения, так как подростки чаще склонны отказываться от регулярного приема лекарства, от каких-либо ограничений в поведении. Кроме того, у курящих подростков с БА раньше развивается ремоделирование дистальных дыхательных путей, что предъявляет повышенные требования к аэродинамическим характеристикам частиц ингаляционных препаратов. Этим требованиям отвечает Тиотропия бромид Респимат, механизм действия которого при БА заключается не только в блокаде М3-холинорецепторов в дыхательных путях, в расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в изменении цитокинового баланса в сторону Th-1 иммунного ответа, в повышении уровня провоспалительных цитокинов. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид оказывает топический эффект на бронхи, имеет высокое сродство к рецепторам и медленную диссоциацию препарата из связи с ними, что обеспечивает выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект, необходимый для контроля над симптомами БА [15, 16]. Тиотропия Бромид Респимат позволил лучше контролировать симптомы БА у курящих подростков и обосновать показание к назначению у них длительно действующих бронхолитиков.

Работа выполнена без финансовой поддержки компании-производителя.

Список литературы

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
2. Козырев А.Г., Суховская О.А. Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой // Болезни органов дыхания. 2009. № 1. С. 18–22.
3. Cerveri I., Cazzoletti L., Corsico A.G., Marcon A., Nini-ano R., Grosso A., Ronzoni V., Accordini S., Jan-son C., Pin I., Siroux V., de Marco R. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 158. № 2. P. 175–183.
4. Gina Global Strategy For Asthma Management And Prevention / Gina. *Glob. Initiat. Asthma* 2017. 132 p.
5. Price D., Kaplan A., Jones R., Freeman D., Burden A., Gould S., von Ziegenweidt J., Ali M., King C., Thomas M. Long-acting muscarinic antagonist use in adults with asthma: real-life prescribing and outcomes of add-on therapy with tiotropium bromide. *J. Asthma Allergy* 2015. Vol. 8. P. 1–13. DOI: 10.2147/JAA.S76639.
6. Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Wata-nabe Y., Minoguchi K., Ohnishi T., Hirose T., Nagase H., Ohta K., Adachi M. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010. Vol. 40 (8). P. 1266–1275.
7. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165 (5). P. 1501–1514.
8. Wollin L., Pieper M.P. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23(4). P. 345–354.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
10. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 15. no. 7 (8). P. 2286–2291.
11. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. М.: Фолиант (мед), 2018. 512 с.
12. Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Баранова Н.И., Левашова О.А. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17 А и ФНО-α у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14. № 1. С. 5–9.
13. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 1. С. 65–72.
14. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 15. no. 7 (8). P. 2286–2291.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива Респимат. [Электронный ресурс]. URL: https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/spiriva_respimat_29-05-2017.pdf (дата обращения: 15.09.2019).
16. Vogelberg C. et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respiratory research.* 2015. P. 16–20. [Electronic resource]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331449/pdf/12931_2015_Article_175.pdf (date of access: 15.09.2019).

УДК 611.311-053.2

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БУККАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**¹Куркин А.В., ²Рыбалкина Д.Х., ¹Барышев Б.Б.***¹Медицинский университет Астана, Нур-Султан;**²Медицинский университет Караганды, Караганда, e-mail: alexandr194126@inbox.ru*

Для идентификации стадий дифференцировки буккальных эпителиоцитов у детей разного возраста проведен денситометрический анализ оптической плотности ядер клеток в мазках окрашенных азур-эозином и оптической плотности содержания гликогена в цитоплазме эпителия в препаратах окрашенных шифф-реактивом. Показано, что независимо от возраста ребёнка с увеличением степени дифференцировки эпителиоцитов в них уменьшаются показатели ядерно-цитоплазматического отношения, увеличивается показатель оптической плотности ядра, падает средняя оптическая плотность и среднее количество гликогена. Возрастные особенности заключаются в большем содержании среднего количества гликогена в цитоплазме клеток 3-й, 4-й и 5-й стадий дифференцировки в период первого детства и достоверно меньших значений площадей клеток и ядер эпителиоцитов всех стадий дифференцировки у подростков. Анализ корреляционных связей показал, что между стадией дифференцировки клеток и оптической плотностью ядер эпителиоцитов, между стадией дифференцировки клеток и оптической плотностью и содержанием гликогена имеются прямые сильные связи. Таким образом, к критериям идентификации клеток эпителия полости рта наряду с визуальной оценкой следует отнести денситометрическое определение оптической плотности ядер эпителиоцитов и содержания в цитоплазме клеток гликогена.

Ключевые слова: оптическая плотность ядра, оптическая плотность гликогена, буккальные эпителиоциты, дети

DENSITOMETRIC CHARACTERISTICS OF BUCCAL EPITHELIAL CELLS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES**¹Kurkin A.V., ²Rybalkina D.Kh., ¹Baryshev B.B.***¹Astana Medical University, Nur Sultan;**²Karaganda Medical University, Karaganda, e-mail: alexander194126@inbox.ru*

To identify the stages of differentiation of buccal epithelial cells in children of different ages, a densitometric analysis of the optical density of the nuclei of cells in smears stained with azure-eosin and the optical density of glycogen content in the cytoplasm of the epithelium in preparations stained with cipher-reagent was carried out. It was shown that, regardless of the age of the child, with an increase in the degree of differentiation of epithelial cells in them, the indicators of the nuclear-cytoplasmic ratio decrease, the index of the optical density of the nucleus increases, the average optical density and the average amount of glycogen fall. Age features consist in a higher content of the average amount of glycogen in the cytoplasm of cells of the 3rd, 4th and 5th stages of differentiation during the first childhood and significantly lower values of cell areas and epithelial cells of all stages of differentiation in adolescents. Analysis of correlations showed that there are direct strong connections between the stage of differentiation of cells and the nucleus optical density of epithelial cells, between the stage of differentiation of cells and optical density and glycogen content. Thus, the criterion for the identification of cells of the epithelium of the oral cavity along with a visual assessment should include the densitometric determination of the optical density of epithelial cells and the content of glycogen cells in the cytoplasm.

Keywords: optical density of the nucleus, optical density of glycogen, buccal epithelial cells, children

Буккальный эпителий является традиционным объектом цитологического исследования, преимуществом которого является неинвазивное для исследуемого взятие материала с приготовлением мазков и отпечатков. Он играет важную роль в диагностике социально значимых заболеваний [1, 2]. Буккальные эпителиоциты могут быть индикатором местных и общих нарушений гомеостаза у взрослых и детей [3–5]. Для идентификации стадий дифференцировки буккальных эпителиоцитов необходимо учитывать их характерные цитологические особенности: форму и размеры клеток, интенсивность окраски цитоплазмы и ядра. Находит применение морфометрическое исследование площа-

дей ядра и цитоплазмы, определение ядерно-цитоплазматического отношения, денситометрическое исследование клеток для дифференцировки эпителиоцитов. Этот метод основан на избирательном поглощении различными веществами лучей строго определенной длины волны. Интенсивность поглощения света зависит от концентрации вещества. Наши исследования показали, что у детей при оптической плотности ядра от 0,004 усл. ед. и ниже в основном встречаются эпителиоциты 3-й стадии развития, оптической плотности от 0,06 до 0,10 усл. ед. содержатся клетки 4-й стадии. И при значениях показателя от 0,14 и выше определяются клетки 5-й стадии дифференцировки [6, 7].

Цель исследования: изучение и сопоставление денситометрических параметров оптической плотности ядра и оптической плотности содержания гликогена в цитоплазме эпителиоцитов разной стадии дифференцировки у детей различного возраста.

Материалы и методы исследования

В период первого детства (от 4 до 7 лет) было обследовано 56 здоровых детей, во втором детстве изучены мазки 67 детей. В пубертатный период (13–16 лет) исследование проведено на 39 подростках. До забора материала дети прополаскивали ротовую полость физиологическим раствором. Соскоб эпителия получали пластиковым шпателем со слизистой щеки. Мазки эпителия переносили на предметные стёкла, высушивали и фиксировали в спиртацетоне (1:1) в течение 5 мин окрашивали метиленовым синим (15 мин), затем азуэрозином в течение 30 мин. Для изучения содержания в цитоплазме клеток гликогена мазки окрашивались шифф-реактивом. В мазках определяли в процентах клетки различных стадий дифференцировки на 1000 клеток. Для морфоденситометрического исследования использован комплекс: микроскоп, видеокамера и компьютер. В каждой возрастной группе получали черно-белые изображения эпителиоцитов каждой стадии дифференцировки в формате JPG. Всего цитометрическому и денситометрическому исследованию подвергнуто более 10000 эпителиальных клеток. Затем определяли площади клеток, их ядер в $\mu\text{м}^2$ и ядерно-цитоплазматическое отношение. Затем денситометрически исследовали среднюю плотность и содержание гликогена в цитоплазме. Для изучения тинкториальных свойств ядер эпителиоцитов разной стадии дифференцировки определяли оптическую плотность интерфазного ядра. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью профессионального пакета статистических программ Statsoft «Statistica-6», методами вариационной статистики. При корреляционном анализе применяли коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди буккальных эпителиоцитов во всех возрастных группах детей в норме в соскобе различают клетки 3-й, 4-й, 5-й и 6-й стадий дифференцировки. Они отличаются процентным содержанием, формой, размерами, площадью ядра и цитоплазмы.

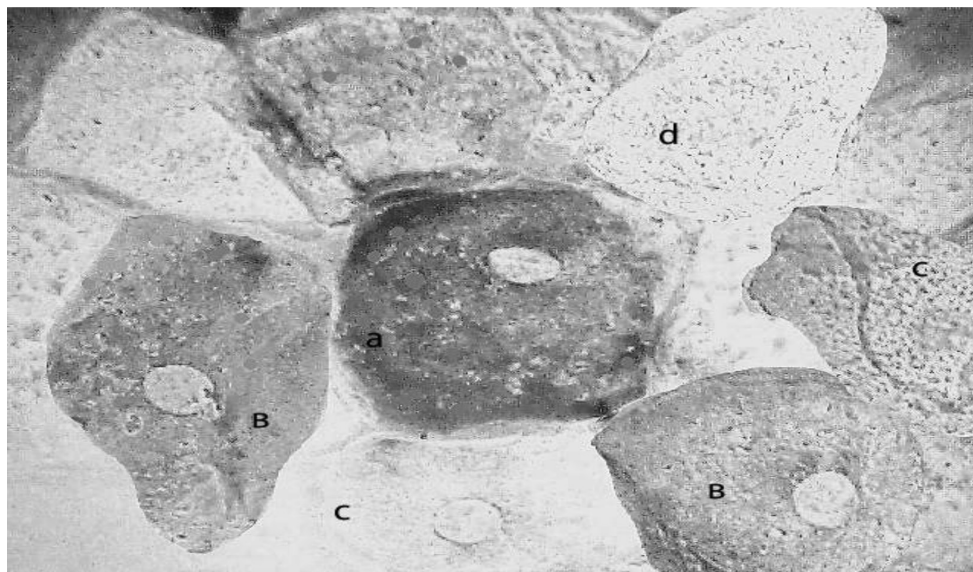
В период первого детства содержание клеток 3-й стадии дифференцировки в цитограмме незначительно и составляет $2,7 \pm 0,53\%$. Число эпителиоцитов 4-й

стадии равно $31,1 \pm 1,70$, клеток 5-й стадии превалирует и составляет $58, \pm 2,35$. С повышением степени кератинизации поверхностные клетки превращаются в безъядерные – 6-й стадии дифференцировки. Процент клеток 6-й стадии в цитограмме равен $2,1 \pm 0,27$. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 3-й стадии равняется $0,05 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,03 \pm 0,001$ усл. ед.

В клетках 3 стадии дифференцировки содержится большое количество гранул гликогена, которые заполняют всю цитоплазму, окрашивая её в пурпурный цвет. Наблюдается тенденция к формированию конгломератов. Средняя оптическая плотность гликогена в клетках равна $0,244 \pm 0,0197$ усл. ед. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 4-й стадии равняется $0,04 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,08 \pm 0,002$ усл. ед. Цитоплазма клеток 4-й стадии сохраняет положительную реакцию на гликоген, но интенсивность окраски по сравнению с клетками 3-й стадии уменьшается, гранулы гликогена диффузно рассеяны по всей цитоплазме. Оптическая плотность гликогена клеток 4-й стадии дифференцировки существенно уменьшается ($p < 0,001$) и имеет значение $0,07 \pm 0,009$ усл. ед. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 5-й стадии равняется $0,03 \pm 0,001$.

Оптическая плотность ядер составляет $0,18 \pm 0,004$ усл. ед. Гликоген в эпителиальных клетках 5-й стадии дифференцировки выявляется в незначительном количестве, цитоплазма имеет бледнорозовый цвет. Средний денситометрический показатель гликогена в эпителиоцитах 5-й стадии равен $0,03 \pm 0,004$ усл. ед., интенсивность окрашивания по сравнению с предшествующей стадией продолжает снижаться ($p < 0,01$). Безъядерные пластинки бедны гликогеном, а некоторые клетки лишены его (рисунок). Средняя оптическая плотность гликогена в роговых чешуйках равна $0,01 \pm 0,002$ усл. ед. это минимальный показатель из всех стадий дифференцировки ($p < 0,001$). Анализ средней оптической плотности гликогена показывает, что в процессе дифференцировки эпителиоцитов чётко прослеживается снижение содержания гликогена в клетке ($p < 0,001$).

В период второго детства количество клеток 3-й стадии дифференцировки в цитограмме невелико ($2,5 \pm 0,46\%$), доля эпителиоцитов 4-й стадии дифференцировки равняется $24,0 \pm 1,83\%$, клетки 5-й стадии составляют $64,4 \pm 2,87\%$. Процент безъядерных пластинок в цитограмме равен $2,5 \pm 0,09\%$. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 3-й стадии равняется $0,05 \pm 0,001$.



Фрагмент мазка щеки здорового ребёнка. ШИК-реакция, $\times 630$. Гликоген в эпителиоцитах:
а – 3-й, в – 4-й, с – 5-й, d – 6-й – стадий дифференцировки

Денситометрические показатели буккальных эпителиоцитов у детей разного возраста

Стадии эпителиоцитов	Возраст детей	ЯЦО	оптическая плотность ядра	оптическая плотность гликогена
3	первое детство	$0,05 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,001$	$0,24 \pm 0,019$
	второе детство	$0,05 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,003$	$0,21 \pm 0,015$
	подростки	$0,05 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,002$	$0,19 \pm 0,011$
4	первое детство	$0,04 \pm 0,001^*$	$0,08 \pm 0,002^*$	$0,07 \pm 0,009^*$
	второе детство	$0,04 \pm 0,001^*$	$0,08 \pm 0,002^*$	$0,06 \pm 0,008^*$
	подростки	$0,04 \pm 0,001^*$	$0,08 \pm 0,002^*$	$0,05 \pm 0,003^*$
5	первое детство	$0,03 \pm 0,001^*$	$0,18 \pm 0,004^*$	$0,03 \pm 0,004^*$
	второе детство	$0,03 \pm 0,001^*$	$0,19 \pm 0,004^*$	$0,02 \pm 0,005^*$
	подростки	$0,03 \pm 0,001^*$	$0,17 \pm 0,003^*$	$0,02 \pm 0,005^*$
6	первое детство			$0,01 \pm 0,002^*$
	второе детство			$0,01 \pm 0,002$
	подростки			$0,01 \pm 0,001$

Оптическая плотность ядер составляет $0,03 \pm 0,003$ усл. ед. Средний денситометрический показатель гликогена в клетках 3-й стадии равен $0,21 \pm 0,015$ усл. ед. Показатели не имеют существенной разницы при сравнении с детьми 3–7 лет. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 4-й стадии равняется $0,04 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,08 \pm 0,002$ усл. ед. Денситометрический параметр гликогена клеток 4-й стадии в сравнении с 3-й стадией дифференцировки значимо снижается ($p < 0,001$) и имеет значение $0,06 \pm 0,008$ усл. ед., при этом достоверно не изменяясь с предыдущим возрастным периодом. Ядерно-цитоплазматическое

отношение эпителиоцитов 5-й стадии равняется $0,03 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,19 \pm 0,004$ усл. ед. Средний денситометрический показатель гликогена в эпителиоцитах 5-й стадии равен $0,02 \pm 0,005$ усл. ед. Интенсивность окрашивания в клетках по сравнению с предшествующей стадией дифференцировки и предшествующим периодом детства снижается ($p < 0,05$).

Средняя оптическая плотность гликогена в роговых чешуйках равна $0,01 \pm 0,002$ усл. ед. без достоверной разницы между клетками 5-й стадии дифференцировки и безъядерными пластинками периода первого детства.

У подростков содержание клеток 3-й стадии дифференцировки в цитограмме незначительно и составляет $1,9 \pm 0,48\%$. Число эпителиоцитов 4-й стадии равно $19,4 \pm 1,47$, клеток 5-й стадии превалирует и составляет $69,8 \pm 3,12$. Процент клеток 6-й стадии в цитограмме равен $4,9 \pm 0,47$.

Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 3-й стадии равняется $0,05 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,03 \pm 0,002$ усл. ед. Эпителиоциты при гистохимической реакции на гликоген визуально сохраняют тинкториальные свойства. Оптическая плотность гликогена в клетках 3-й стадии составляет $0,19 \pm 0,011$ усл. ед., что не имеет существенной разницы при сравнении с детьми 8–12 лет. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 4-й стадии равняется $0,04 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,08 \pm 0,002$ усл. ед. Оптическая плотность гликогена эпителиоцитов 4-й стадии в сравнении с 3-й стадией дифференцировки снижается ($p < 0,001$) и имеет значение $0,05 \pm 0,003$ усл. ед., при этом достоверно не изменяясь с предыдущим возрастным периодом. Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 5-й стадии равняется $0,03 \pm 0,001$. Оптическая плотность ядер составляет $0,17 \pm 0,003$ усл. ед. Денситометрический показатель гликогена эпителиоцитов 5-й стадии равен $0,02 \pm 0,005$ усл. ед., что существенно не изменяется по сравнению с 3-й стадией и с периодом второго детства. Средняя оптическая плотность гликогена в роговых чешуйках равна $0,01 \pm 0,001$ усл. ед. без достоверной разницы между клетками 5-й стадии дифференцировки и безъядерными пластинками периода второго детства.

Заключение

Независимо от возраста ребёнка с увеличением степени дифференцировки эпителиоцитов в них уменьшаются показатели ядерно-цитоплазматического отношения, увеличивается показатель оптической плотности ядра, падает средняя оптическая плотность и среднее количество гликогена. Однако цитометрический способ по значениям ядерно-цитоплазматического значения не позволяет дифференцировать эпителиоциты 3-й и 4-й стадий. Денситометрический способ повышает качество диагностики стадий буккального эпителия.

Возрастные особенности заключаются в большем содержании среднего количества гликогена в цитоплазме клеток 3-й, 4-й и 5-й стадий дифференцировки в период первого детства и достоверно меньших значений площадей клеток и ядер эпителиоцитов всех стадий дифференцировки у подростков. Анализ корреляционных связей показал, что между стадией дифференцировки клеток и оптической плотностью ядер эпителиоцитов, между стадией дифференцировки клеток и оптической плотностью и содержанием гликогена, между оптической плотностью ядер и оптической плотностью гликогена в цитоплазме эпителиоцитов имеются прямые сильные связи. Таким образом, к критериям идентификации клеток эпителия полости рта наряду с визуальной оценкой следует отнести денситометрическое определение оптической плотности ядер эпителиоцитов и содержания в цитоплазме клеток гликогена.

Список литературы

1. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Линькова Н.С., Костылев А.В. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № 4. С. 18–23.
2. Полякова В.О., Пальцева Е.М., Крулевский В.А. Буккальный эпителий. Новые подходы к молекулярной диагностике социально значимой патологии. СПб.: Изд-во Н-Л, 2015. 128 с.
3. Юй Р.И. Цитологический анализ слизистой оболочки полости рта как достоверный критерий оценки её гистофизиологии, патологии и эффективности лечения // Вестник КазНМУ. 2006. № 1. С. 299–314.
4. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.И., Ивченко Л.Г. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом // Научно-практический журнал Института стоматологии. Сентябрь, 2017. № 3 (76). С. 74–77.
5. Мейер А.Б. Генотоксические и цитотоксические в буккальных эпителиоцитах детей, проживающих в экологически различающихся районах Кузбасса // Цитология. 2010. Т. 52. № 4. С. 305–310.
6. Куркин А.В., Рыбалкина Д.Х. Способ определения стадий дифференцировки буккальных эпителиоцитов в мазке слизистой оболочки полости рта // База патентов Казахстана № патента 21838, автор. свидет. на изобрет. от 16.11.2009. бюл. № 11 (72).
7. Куркин А.В., Рыбалкина Д.Х. Морфоденситометрические параметры в оценке стадий дифференцировки буккальных эпителиоцитов у детей // Астана медицинский журнал. 2010. № 4 (62). С. 128–131.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА В ГЕНЕЗЕ НЕОПЛАЗМ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

¹Насыров М.В., ²Бакиева К.К.

¹Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: kalyska_92@mail.ru

Вопросы диагностики и лечения хронического тонзиллита и неоплазм небных миндалин представляют собой важнейшую проблему, решение которой выходит за рамки узкой специальности и понятий о сугубо локальных патологических изменениях организма. Во всем мире генез неоплазмы миндалин на фоне хронического тонзиллита детально не изучен. Многие научные данные косвенно отрицают взаимосвязь тонзиллита с развитием новообразований в данной зоне. Неоплазмы небных миндалин могут иметь доброкачественную или злокачественную природу. Вторая разновидность образований диагностируется реже. В связи с тем, что ротоглотка имеет богатую лимфатическую систему, почти в половине случаев при первичном обращении пациенты со злокачественными опухолями миндалин имеют метастазы в регионарных лимфатических узлах. Несмотря на разные факторы, обнаружение какой-либо неоплазмы в организме подлежит своевременному гистопатологическому исследованию, в случае операбельности – соответствующему хирургическому или же химиолучевому лечению. В статье изложены данные исследования больных, обратившихся с подозрением на неоплазму небных миндалин и взаимосвязь хронического тонзиллита в их патогенезе. Выявлено, что из 51 пациента с предварительной неоплазмой в 35% случаев выявлялся хронический тонзиллит. Исходя из этого можно прийти к выводу, что патологоанатомически и патофизиологически ткань миндалин может измениться вследствие рецидивирующих воспалительных процессов, но развитие онкопатологии маловероятно.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, неоплазма, патофизиология, небная миндалина, ротоглотка, опухоль

PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC TONSILLITIS IN THE GENESIS OF NEOPLASM OF THE PALATINE TONSILS

¹Nasyrov M.V., ²Bakieva K.K.

¹Kyrgyz Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek;

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: kalyska_92@mail.ru

The issues of diagnosis and treatment of chronic tonsillitis and neoplasms of the tonsils are a major problem, the solution of which goes beyond the narrow specialty and concepts of purely local pathological changes in the body. Worldwide, the genesis of neoplasm of the tonsils against the background of chronic tonsillitis has not been studied in detail. Many scientific data indirectly deny the relationship of tonsillitis in the development of neoplasms. Palatine tonsil neoplasms can be benign or malignant. The second type of formations is diagnosed less frequently. Due to the fact that the oropharynx has a rich lymphatic system, in almost half of the cases during initial treatment, patients with malignant tumors of the tonsils have metastases in the regional lymph nodes. Despite various factors, the detection of any neoplasm in the body is subject to timely histopathological examination, in case of operability to the appropriate surgical or chemoradiation treatment. The article presents the data from a study of patients with suspected neoplasm of the tonsils and the relationship of chronic tonsillitis. It was revealed that out of 51 patients with preliminary neoplasm in 35% of cases had chronic tonsillitis. Based on this, it can be concluded that pathologically and pathophysiologically tonsil tissue may change subsequently recurrent inflammatory processes, but the development of oncopathology is unlikely.

Keywords: chronic tonsillitis, neoplasm, pathophysiology, palatine tonsil, oropharynx, tumor

Тонзиллярная патология и гетерогенные неоплазмы на сегодняшний день в пике актуальности, что составляет 12% среди заболеваний ЛОР-органов [1, 2]. Чаше этиология появления гетерогенных новообразований небных миндалин остается невыясненной. Но предрасполагающим фактором могут быть различные причины, такие как рецидивирующие вирусно-бактериальные заболевания по типу вируса папилломы человека (HPV), экологические факторы, также предраковые состояния (эритролейкоплакия). Вдобавок имеется другая патогенетическая теория, которая свидетельствует о том, что хронический воспалительный процесс в лимфоидных скопле-

ниях и связанная с ней обструкция сосудов вызывают перегрузку слизистой оболочки, а затем гиперплазию ткани миндалин и зарождение неоплазм [1, 3]. Однако эта теория маловероятна, поскольку хронический тонзиллит встречается гораздо чаще, чем разнообразные неоплазмы небных миндалин, а также потому, что у большинства пациентов, подвергнутых опухоли, нет в анамнезе рецидивирующего тонзиллита [3, с. 2]. По частоте встречаемости той или иной формы неоплазм в регионе тонзиллярной ниши, больше приходится на доброкачественные опухоли. Последние не склонны к метастазированию и злокачественному росту, ограничиваются пределами небной миндалины,

могут вызвать определенные симптомы в случае его увеличения в размерах. Среди них выделяют аденому, липому, нейрофибром, папиллому, тератому, ангиомы, плазмодитому и кисты [3, 4].

Злокачественные формы неоплазм тонзиллярной области встречаются довольно редко. Во многих случаях выявляется плоскоклеточный неороговевший или ороговевающий рак и его разновидности с инфильтративно-язвенным ростом [5, с. 170]. Метастазами раньше всего поражаются регионарные лимфатические узлы. В зависимости от гистологического строения выделяют разнородные формы рака миндалин: лимфосаркома, эпителиома, лимфоэпителиома, ретикулосаркома, саркома [5, 6].

В процессе своего появления чрезмерный рост тканей опухоли может спровоцировать нарушение глотания, дыхания за счет компрессии окружающих органов, может прорасти в полость гортани и полость носа, также в любую может привести к озлокачествлению и метастазированию [6, с. 347]. Поэтому неоплазму миндалин важнее всего своевременно диагностировать и иссекать до поражения окружающих органов. Кисты, фибромы и нейрогенные опухоли иссекаются одним блоком с основания, через который вылучивается неоплазма вместе с капсулой. Кисты на миндалинах бывают ретенционные и дермоидные. Ретенционные кисты имеют тонкие гладкие оболочки, которые могут легко повреждаться и вскрываться с излитием кистозного содержимого наружу, большинство из них имеют круглую, овальную форму, легко смещаются в сторону. Дермоидные кисты, более плотные по консистенции, бывают преимущественно врожденными [7, 8].

При тератомах миндалин изначально перевязывается основание образования, а затем оно иссекается. Кандиломы удаляются конхотомом, раневая поверхность прижигается гальванокаустикой. При папилломе небной миндалины (рис. 1) применяется криодеструкция или расширенная тонзиллэктомия. В случае наличия ангиоангиоматозной опухоли выполняется склерозирование, диатермокоагуляция или тонзиллэктомия. Обширное разрастание опухоли является показанием к выполнению оперативного вмешательства через боковую фаринготомию, мандибулотомию при переходе к языку и другие хирургические доступы и способы. Успешность лечения зависит от ранней диагностики новообразований, поэтому с целью их профилактики необходимо ежегодно проходить плановые обследования [9, с. 16].

Преимуществом для постановки диагноза тех или иных форм неоплазм является то, что их визуализация не вызывает затруднений, обнаруживается сразу же при фарингоскопии. Главным образом, для диагностической тактики везде принято взять морфологического образца кусочек подозреваемой ткани с целью патоморфологической верификации, также выполнение сонографических и радиологических исследований данной области (КТ, МРТ) и др. Способ лечения зависит от гистологической формы неоплазм, генерализации и обширности [9–11].

Цель исследования: изучить патогенез неоплазм лимфоидной ткани при различных формах хронического тонзиллита на основании комплексных клинических, лабораторно-гистологических исследований.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты (51 чел.), поступившие в отделение оториноларингологии, хирургии головы и шеи НГМЗ КР в период с 2014 по 2019 г. с подозрением на неоплазму небных миндалин с различных регионов КР. Распределение по полу почти в равных соотношениях. Возраст пациентов варьировался от 14 до 80 лет (средний возраст = 36,63 года). В большинстве случаев пациенты были в возрасте 25–40 лет.

Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке через поликлинику Национального госпиталя. Диагностика неоплазм небных миндалин осуществлялась оториноларингологом или онкологом.

При сборе анамнеза пациентов обращали внимание на предрасполагающие факторы (наследственность, вредные привычки, профессия), стандартные данные за хронический тонзиллит (ревмотесты, ЭхоКТ, мазок из зева), также специфические жалобы, клинические анализы. При обследовании большая часть неоплазм были односторонними и чаще возникали из верхнего полюса. Поверхность образований визуализировалась гладкой, бугристой, овальной, круглой, в виде лепестка с узким удлинненным стеблем, багрово-красного, серо-грязного, бледно-розового цвета и др. Всем пациентам для диагностики проводились морфологический анализ образца ткани опухоли, забор которого осуществляется с помощью биопсии. Продолжительность болезни варьировалась от нескольких месяцев до нескольких лет — минимум два месяца, максимальная продолжительность была 3 года. Удивительно отметить, что нет определенных отношений между размером опухоли и продолжительностью болезни, также хронического тонзиллита с частотой эпизодами рецидива.

Количественные данные неоплазм

№ п/п	Форма неоплазмы	Количество пациентов	В процентах
1	Гемангиома	5	9,8%
2	Лимфангиома	2	3,9%
3	Гетерогенные кисты, полипы	12	23,5%
4	Липома	1	1,9%
5	Папиллома	9	17,6%
6	Гиперплазия лимфоидной ткани	17	33,3%
7	Плоскоклеточный неороговевающий канцер	4	7,8%
8	Лимфома	1	1,9%
ИТОГО		51	100%

Диагностическими находками, определяющими принятие решения о методе и объеме лечения, были следующие: размер первичной опухоли, распространение на тонзиллярную нишу, спаянность с дужками миндалин, поражение мягкого неба, распространение опухоли через среднюю линию и на контралатеральный сосудисто-нервный пучок, поражение языка и его протяженность, инвазия надгортанника и преднадгортанниковой клетчатки, инвазия парафарингеального пространства, распространение на подвисочную, крылонебную ямку, инвазия превертебральных мышц, регионарные и отдаленные метастазы и их распространенность.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем пациентам проводилось хирургическое вмешательство в орофарингеальной области, выбор оперативного вмешательства был направлен на радикальное удаление опухоли. Преимущественно операция осуществлялась посредством внутриглоточного доступа, в основном применялась местная анестезия. В 49,5% случаев проводилась традиционная тонзиллэктомия (рис. 2) на соответствующей стороне поражения, а также расширенная тонзиллэктомия (44,5%) и тонзиллэктомия (6%) с предварительной перевязкой наружных сонных артерий соответствующей стороны и формированием временной бесканюльной трахеостомы.

Интраоперационно были казуистические случаи, такие как повреждение и вскрытие содержимого кистозных образований наружу с излитием, аномально поверхностно расположенные сосуды и др.

Из 51 пациента с предварительным диагнозом новообразование миндалин лица женского пола составили 27 (52,9%), мужского пола – 24 (47,05%). Наиболее распространенными симптомами были чувство инородного тела в горле (55,5%), в то вре-

мя как на боль в горле предъявляли жалобы в 20% случаев, а в 10,5% случаев имели дисфагию и 10% – бессимптомно. Опухоли были обнаружены случайно, при посещении других специалистов по поводу иного заболевания. В 70% случаев неоплазма исходила из верхнего полюса миндалины. В двух случаях размер неоплазмы был гигантский, что причиняло дискомфорт при акте глотания и дыхании, а остальные были разнокалиберных размеров без препятствия к физиологическим процессам. У двух пациентов были в анамнезе неоднократные эпизоды геморрагии малой интенсивности, в конечном итоге была подтверждена гемангиома.

После хирургического удаления масс наряду с миндалиной рецидивов не было в наблюдении от 6 месяцев до 2–5 лет исключительно злокачественных форм. Хирургическое лечение по поводу рецидивов плоскоклеточного рака миндалин было выполнено двум пациентам после неэффективного курса химиолучевого лечения через 6 месяцев в Национальном центре онкологии.

При патогистологическом исследовании 13,7% были подтверждены сосудистые опухоли – лимф- и гемангиомы, 17,6% были папилломы (рис. 1), 23,5% были доброкачественными полипами и кисты (дермоидные и ретенционные), 19,5% были реактивная гиперплазия на фоне хронического тонзиллита и 33,3% лимфома и плоскоклеточный канцер миндалины (представлены в таблице).

В настоящем исследовании редкость доброкачественных новообразований тонзиллярной области наблюдалась в течение 5 лет. Представленные жалобы были очень похожи на те, которые описаны многими авторами, разница в том, что ни одна из наших нозологий не вызывала тризм жевательной мускулатуры. В данном исследовании в двух случаях из 51 неоплазма была твердой консистенции, слизистая изъязвленная.



Рис. 1. Папиллома небной миндалины справа



Рис. 2. Миндалина после удаления

В свою очередь, из 51 пациента только у 19 были в анамнезе частые ангины в детстве, из метатонзиллярных осложнений у одного пациента был паратонзиллярный абсцесс, местные признаки хронического тонзиллита (признаки Зака, Гизе, Преображенского) были слабовыраженными.

При исследовании хронического тонзиллита, как фактора возникновения неоплазм, значительной специфической взаимосвязи не выявлено. При сборе анамнеза, анализе клиничко-лабораторных данных и локального статуса были выявлены косвенные критерии хронического тонзиллита. Исходя из вышеизложенного и по общеизвестным научным данным при хроническом тонзиллите происходят патоморфологические, патофизиологические нарушения за счет блока микроциркуляции: склерозирование, утолщение эпителиального слоя или, наоборот, истончение или отсутствие его на отдельных участках, слушивание, лейкоцитарная инфильтрация, а иногда замена покровного эпителия рубцовой тканью, за счет чего граница его с подлежащей лимфоидной тканью становится неразличимой (рис. 3).

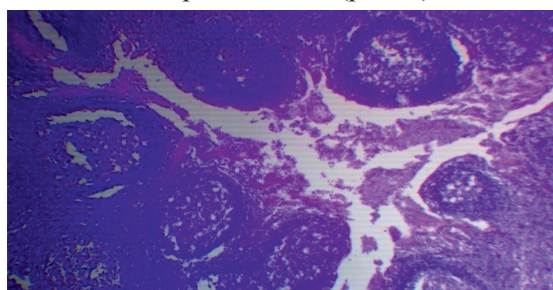


Рис. 3. Микрофото строения небной миндалины. Многослойный плоский эпителий местами истончен, инфильтрирован лимфоцитами, сегментоядерными лейкоцитами и плазматическими клетками

Все вышеперечисленные явления вызывают больше морфологические изменения, что отражается анатомическими изменениями ткани лимфоидных скоплений, вызывая ятрогенные сомнения. В связи с чем чаще при гистологической экспертизе подтверждается гиперплазия ткани миндалин, свойственная для тонзиллита, чем атипичные онкологические клетки.

В нашей практике внешне изменённые миндалины при первичном осмотре служили подозрением на неоплазму, вследствие чего из 51 пациента у 17 выявили неоплазму, и в 17 случаях выявлена гиперплазия лимфоидной ткани с хроническим воспалением ткани.

Как основной метод лечения неоплазм небных миндалин применялось хирургическое удаление. В нашем исследовании проводилось удаление миндалин по общеизвестной методике, описанной в руководствах Я.С. Темкиным и А.А. Горлиновой, данный способ тонзиллэктомии явился адекватной альтернативной методикой, так как характеризуется приемлемыми функциональными результатами. Хотя существуют многогранные способы тонзиллэктомии с помощью современных аппаратов (лазерная, холодноплазменная коблация), однако традиционные методы также представляются перспективными.

Заключение

Таким образом, неоплазмы в тонзиллярной зоне довольно редко встречаемая нозология. И в практике, и в исследовательских источниках сообщается об ограниченном числе случаев. Вследствие чего в науке нет достаточно аргументирующих доказательств клинических и гистопатологических сведений о новообразованиях и их патогенетической взаимосвязи с хроническим

тонзиллитом. Но тем не менее любая аномальная анатомическая структура в регионе ЛОР-органов должна вызвать ятрогенную онкологическую настороженность со стороны врача-оториноларинголога, чтобы вовремя диагностировать и лечить.

Список литературы

1. Туаева И.Б., Бадоева З.А., Габараева Л.Н., Гудцова А.П., Чехоева А.Н., Сафарова З.Г. Современное состояние онкологической заболеваемости в республике Северная Осетия – Алания // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 4. С. 140–144.
2. Ястремский А.П., Рудзевич А.В., Колчанова В.К., Коротчаева Л.П. Редкий случай локализации гемангиомы глотки // Медицинская наука и образование Урала. 2012. Т. 13. № 3–1 (71). С. 123–124.
3. Насыров М.В., Бакиева К.К. Сосудистая опухоль тонзиллярной области // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 2. С. 7.
4. Gillison M.L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin. Oncol.* 2004. V. 31. № 6. P. 744–754.
5. Stone J.H. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol.* 2012. № 2 (4). P. 177.
6. Gunbey E., Gunbey H.P., Dolek Y., et al. A rare cause of dysphagia in children: lymphangiomatous polyp of the palatine tonsil. *J. Craniofac Surg.* 2014. № 25 (4). P. 346–348.
7. Altin G., Sanli A., Erdogan B.A., Paksoy M., Aydin S., Altintoprak N. Huge internal carotid artery aneurysm presenting as tonsillar asymmetry. *J. Craniofac Surg.* 2012. № 23 (5). P. 1565–1567.
8. Шевлюк Н.Н., Долгов В.А., Артамонова Н.Э. Морфофункциональная характеристика небных миндалин у детей по результатам тонзиллотомии // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7. № 2. С. 99–102.
9. Vourexakis Z. Images in clinical medicine. Tonsillar asymmetry from a parotid tumor. *N. Engl. J. Med.* 2014. № 13. P. 20.
10. Lorincz B.B., Knecht R. Transoral robotic total laryngectomy and neck dissection: the concept of robotic combo surgery. *Laryngorhinootologie.* 2013 № 92 (9). P. 585–588.
11. Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Чуманихина Н.С., Ломтева Е.Ю., Лаврова М.В., Костова М.Г., Николаева О.М. Хирургический подход к лечению местнораспространенного рака ротоглотки // Опухоли головы и шеи. 2018. Т. 8. № 3. С. 37–45.

УДК 618.146-001.5-007.57:611.663;616-001.1

АКУШЕРСКАЯ ТРАВМА ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

¹Самигуллина А.Э., ²Акматабекова Н.Р.¹НЦОМид МЗ КР «Национальный центр охраны материнства и детства» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: samigullina.68@mail.ru;²КНЦРЧ МЗ КР «Кыргызский научный центр репродукции человека» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек

Учитывая высокую медицинскую и социальную актуальность акушерского травматизма шейки матки, обусловленную высокой частотой встречаемости (до 70,0%), ролью в развитии патологии репродуктивной функции женщин, риском восходящей инфекции (до 69,9%) и недостаточной эффективностью существующих методов лечения, для врачей практического здравоохранения исследования, позволяющие выявить значимые факторы риска данной патологии, остаются приоритетными. На базе КРД НЦОМид проведено ретроспективное исследование с целью оценки обуславливающей значимость факторов риска возникновения разрывов шейки матки и осложнений послеродового периода при случившейся акушерской травме. В ходе исследования установлено, что фактором риска с полной степенью обусловленности является индукция родов окситоцином (RR = 11,8, AR = 5,4, EF = 91,5), высокой: амниотомия (RR = 2,3, AR = 2,4, EF = 57,2), длительность родов более 12 ч (RR = 2,6, AR = 12,9, EF = 60,8) и хориоамнионит (RR = 5,0, AR = 2,0, EF = 80,0), средней: анемия средней и тяжелой степени (RR = 1,6, AR = 8,2, EF = 37,3), индукция родов препидил-гелем (RR = 1,9, AR = 2,4, EF = 47,1) и родостимуляция окситоцином (RR = 1,6, AR = 0,3, EF = 37,5), малой степени обусловленности обладают: ранние и преждевременные роды (RR = 1,5, AR = 2,1, EF = 31,3) и преждевременное излитие околоплодных вод (RR = 1,5, AR = 19,5, EF = 32,4). Случившаяся акушерская травма шейки матки, в свою очередь, выступает фактором риска с плотной степенью обусловленности развития: субинволюции матки с формированием лохиометры (RR = 5,5, AR = 10,8, EF = 81,8) и гематометры в раннем послеродовом периоде (RR = 1,5, AR = 1,5, EF = 100,0), высокой: кровопотери 500,0–1000,0 мл (RR = 2,2, AR = 1,7, EF = 54,8) и кровопотери 300,0–500,0 мл (RR = 2,6, AR = 14,1, EF = 60,8) и кровопотери 1000,0 мл и более (RR = 1,1, AR = 0,1, EF = 6,7) и послеродового эндометрита (RR = 1,4, AR = 1,2, EF = 26,1). Внедрение в практическое здравоохранение таблицы предиктивной значимости факторов риска развития разрывов шейки матки в родах позволит своевременно формировать группы риска и нивелировать возникновение данной патологии с помощью индивидуально ориентированной специализированной медицинской помощи, а таблица прогностической значимости акушерской травмы шейки матки в развитии послеродовых осложнений позволит снизить уровень материнской заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: акушерская травма шейки матки, факторы риска, оценка рисков, осложнения, роды

OBSTETRIC INJURY OF THE CERVIX UTERI FROM THE POSITION OF ASSESSMENT AND RISK MANAGEMENT

¹Samigullina A.E., ²Akmatbekova N.R.¹National Center for Maternal and Child Welfare of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: samigullina.68@mail.ru;²Kyrgyz Research Center for Human Reproduction of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

Given the high medical and social relevance of obstetric cervical injury, due to the high incidence (up to 70,0%), the role in the development of pathology of the reproductive function of women, the risk of ascending infection (up to 69.9%) and the insufficient effectiveness of existing treatment methods for doctors Practical health research to identify significant risk factors for this pathology remains a priority. A retrospective study was conducted on the basis of the National Center for Maternal and Child Welfare of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic with the aim of assessing the underlying significance of the risk factors for cervical rupture and complications of the postpartum period with an obstetric injury. The study found that the risk factor with a full degree of conditionality is the induction of labor by oxytocin (RR = 11.8, AR = 5.4, EF = 91.5), high: amniotomy (RR = 2.3, AR = 2.4, EF = 57.2), the duration of labor is more than 12 hours (RR = 2.6, AR = 12.9, EF = 60.8) and chorioamnionitis (RR = 5.0, AR = 2.0, EF = 80.0), moderate: moderate to severe anemia (RR = 1.6, AR = 8.2, EF = 37.3), induction of labor with prepidyl gel (RR = 1.9, AR = 2.4, EF = 47.1) and rhodostimulation with oxytocin (RR = 1.6, AR = 0.3, EF = 37.5) with a small degree of conditionality: early and premature births (RR = 1.5, AR = 2.1, EF = 31.3) and premature discharge of amniotic fluid (RR = 1.5, AR = 19.5, EF = 32.4). The obstetric injury of the cervix, in turn, acts as a risk factor with a dense degree of development: subinvolution of the uterus with the formation of lochiometers (RR = 5.5, AR = 10.8, EF = 81.8) and hematometres in the early postpartum period (RR = 1.5, AR = 1.5, EF = 100.0), high: blood loss 500.0-1000.0 ml (RR = 2.2, AR = 1.7, EF = 54.8) and blood loss of 300.0-500.0 ml (RR = 2.6, AR = 14.1, EF = 60.8) and small: blood loss of 1000.0 ml or more (RR = 1.1, AR = 0.1, EF = 6.7) and postpartum endometritis (RR = 1.4, AR = 1.2, EF = 26.1). The introduction of a table of predictive significance of risk factors for the development of cervical rupture in childbirth into practical health care will allow timely formation of risk groups and leveling the occurrence of this pathology using individually oriented specialized medical care, and a table of prognostic significance of obstetric cervical injury in the development of postpartum complications will reduce the level of maternal morbidity and mortality.

Keywords: obstetric cervical injury, risk factors, risk assessment, complications, childbirth

Актуальность акушерского травматизма шейки матки обусловлена высокой частотой встречаемости данной патологии (до 70,0%) и его ролью в развитии патологии репродуктивной функции женщин, риском восходящей инфекции (до 69,9%)

и недостаточной эффективностью существующих методов лечения [1].

Среди факторов риска, способствующих возникновению разрывов шейки матки, ученые выделяют: первые роды, осложненный инфекцией гинекологический анамнез, аномалии родовой деятельности, нерациональное ведение родов и другие [2].

Мировые тенденции, учитывающие рекомендации ВОЗ, привели к тому, что шейка матки не осматривается после родов и при выписке женщин из акушерского стационара без признаков кровотечения, что в свою очередь приводит к запоздалой диагностике и отсутствию первичной хирургической помощи родильницам [3].

Принимая во внимание, что процесс родов в настоящее время становится все более управляемым, проблема травм шейки матки стала как никогда актуальной на фоне снижения общих показателей здоровья, тенденции к увеличению числа тяжелых травм промежности в родах и числа повторнородящих, имеющих акушерскую травму в прошлом [4].

Поэтому исследование, посвященное изучению возможных факторов риска возникновения разрывов шейки матки и осложнений послеродового периода при случившейся акушерской травме, с позиций оценки и управления рисками для Кыргызской Республики представляется весьма актуальным.

Цель исследования: оценить значимость факторов риска возникновения разрывов шейки матки и осложнений послеродового периода при случившейся акушерской травме.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе клинического родильного дома Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики в 2018 г.

Дизайн исследования – ретроспективное когортное исследование.

Были проанализированы истории самостоятельных родов, произошедших в 2011 г.

Объект исследования – 334 родильницы, из них основная группа – 118 родильниц с разрывами шейки матки I–II степени и контрольная – 216 родильниц без разрывов шейки матки.

Проведена оценка рисков путем вычисления относительных величин, RR – относительного риска, AR – доли добавочного риска, EF – этиологической доли, регрессионного анализа моделирования влияния предикторов на исход.

Статистическую обработку цифровых показателей проводили после предвари-

тельного анализа всех параметров, полученных в процессе исследования. Все количественные характеристики изученных показателей были обработаны методами статистического анализа на компьютере IBM-P166 с использованием стандартного пакета программ.

Результаты исследования и их обсуждение

Ранее в исследовании были рассмотрены возможные факторы риска возникновения акушерских травм шейки матки. Установлено, что статистически значимыми факторами риска являются: индуцированные роды в доношенном сроке с длительностью, превышающей 12 ч, $p < 0,001$, первые роды, $p < 0,05$, анемия средней и тяжелой степени, $p < 0,05$ и преждевременное излитие околоплодных вод, $p < 0,001$ [5].

Полученные данные легли в основу ранжирования прогностической значимости выявленных факторов риска. Как видно из табл. 1, предполагаемые факторы риска имеют различную степень обусловленности.

Для выявления возможного воздействия изучаемых факторов риска на возникновение акушерской травмы шейки матки нами был рассчитан относительный риск (RR). Установлено, что полностью отсутствует предиктивная значимость таких факторов риска, как вторые и более роды ($RR = 0,6–0,7$), эктопия шейки матки ($RR = 0,6$), длительность родов до 12 ч ($RR = 0,9$) и быстрые роды ($RR = 0,4$) в развитии разрывов шейки матки.

Остальные рассматриваемые факторы риска имеют доказанную предиктивную значимость в развитии данной патологии, однако их обусловленность в развитии акушерской травмы шейки матки различна. Малой степенью обусловленности обладают: отсутствие дородового ухода за женщиной ($RR = 1,2$), первые роды ($RR = 1,2$), преэклампсия ($RR = 1,2$) и стремительные роды ($RR = 1,1$). Рассчитанный нами атрибутивный риск, для выявления меры воздействия обусловленности, данных факторов риска на развитие разрывов шейки матки во время родов, который возможно предотвратить устранением риск-фактора, составил для отсутствия дородового ухода за женщиной ($AR = 9,2$), первых родов ($AR = 11,4$), преэклампсии ($AR = 1,4$) и стремительных родов ($RR = 0,2$). Мера причастности или этиологическая доля данных факторов риска в развитии разрывов шейки матки также имеет малую степень обусловленности, которая составила при отсутствии дородового ухода за женщиной ($EF = 18,1$), первых родах ($EF = 14,8$), преэклампсии ($EF = 15,1$) и стремительных родах ($EF = 5,9$).

Таблица 1

Прогностическая значимость факторов риска возникновения разрывов шейки матки в родах

Риск-фактор	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Отсутствие дородового ухода	50,9	41,7	1,2	9,2	18,1
Первые роды	77,1	65,7	1,2	11,4	14,8
2–4 роды	21,2	31,5	0,7	–10,3	–48,6
5 и более родов	1,7	2,7	0,6	–1,0	–58,8
Эктопия шейки матки	4,2	7,4	0,6	–3,2	–76,2
<i>Анемия средней и тяжелой степени</i>	<i>22,0</i>	<i>13,8</i>	<i>1,6</i>	<i>8,2</i>	<i>37,3</i>
Преэклампсия	9,3	7,9	1,2	1,4	15,1
Хориоамнионит	2,5	0,5	5,0	2,0	80,0
Ранние и преждевременные роды	6,7	4,6	1,5	2,1	31,3
Преждевременное излитие вод	60,2	40,7	1,5	19,5	32,4
Индукция родов окситоцином	5,9	0,5	11,8	5,4	91,5
<i>Индукция родов препидил-гелем</i>	<i>5,1</i>	<i>2,7</i>	<i>1,9</i>	<i>2,4</i>	<i>47,1</i>
<i>Родостимуляция окситоцином</i>	<i>0,8</i>	<i>0,5</i>	<i>1,6</i>	<i>0,3</i>	<i>37,5</i>
Амниотомия	4,2	1,8	2,3	2,4	57,2
Длительность родов до 12 ч	72,0	80,1	0,9	–8,1	–11,3
Длительность родов более 12 ч	21,2	8,3	2,6	12,9	60,8
Стремительные роды	3,4	3,2	1,1	0,2	5,9
Быстрые роды	3,4	8,3	0,4	–4,9	–144,1

Кроме того, оценка рисков выявила среднюю степень количественной обусловленности ранних и преждевременных родов ($RR = 1,5$) и преждевременного излития околоплодных вод ($RR = 1,5$), однако неоднозначна мера причастности этих факторов, для ранних и преждевременных родов выявлена малая причастность ($AR = 2,1$), а для преждевременного излития околоплодных вод она средняя ($AR = 19,5$). Тем не менее этиологическая доля, обусловленная воздействием данными факторами, имеет малую степень (ранние и преждевременные роды – $EF = 31,3$, преждевременное излитие околоплодных вод $EF = 32,4$).

Средней степенью обусловленности в нашем исследовании стали такие факторы риска, как анемия средней и тяжелой степени ($RR = 1,6$, $AR = 8,2$, $EF = 37,3$), индукция родов препидил-гелем ($RR = 1,9$, $AR = 2,4$, $EF = 47,1$) и родостимуляция окситоцином ($RR = 1,6$, $AR = 0,3$, $EF = 37,5$).

Неблагополучными по предиктовой значимости развития акушерской травмы шейки матки с высокой степенью обусловленности стали амниотомия ($RR = 2,3$, $AR = 2,4$, $EF = 57,2$), длительность родов более 12 ч ($RR = 2,6$, $AR = 12,9$, $EF = 60,8$) и хориоамнионит ($RR = 5,0$, $AR = 2,0$, $EF = 80,0$).

Полной степенью обусловленности разрывов шейки матки в нашем исследо-

вании стала индукция родов окситоцином ($RR = 11,8$, $AR = 5,4$, $EF = 91,5$).

Полученные данные легли в разработку таблицы предиктовой значимости риск-факторов в развитии разрывов шейки матки в родах (табл. 2). Как видно из таблицы, нами была выделена обуславливающая значимость факторов. Для возникновения акушерской травмы шейки матки достаточно одного фактора риска с полной или высокой степенью обусловленности или двух факторов со средней степенью или сочетание из трех факторов с малой степенью обусловленности. Данная таблица может стать инструментом прогнозирования разрывов шейки матки в родах для врачей акушеров-гинекологов практического здравоохранения, кроме того возможно ее использование для внутреннего и внешнего аудита при оценке качества оказания специализированной медицинской помощи в акушерских стационарах.

Для врачей практического здравоохранения также интересна роль самих акушерских травм шейки матки в развитии ближайших и отдаленных осложнений, обусловленных разрывами органа, а также возможность своевременной оценки и управления рисками, что позволяет нивелировать последствия разрывов и своевременно оказывать качественную квалифицированную медицинскую помощь.

Таблица 2

Степень обусловленности фактора риска в развитии разрывов шейки матки в родах

Риск-фактор	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Полная степень обусловленности					
Индукция родов окситоцином	5,9	0,5	11,8	5,4	91,5
Высокая степень обусловленности					
Хориоамнионит	2,5	0,5	5,0	2,0	80,0
Длительность родов более 12 ч	21,2	8,3	2,6	12,9	60,8
Амниотомия	4,2	1,8	2,3	2,4	57,2
Средняя степень обусловленности					
Индукция родов препидил-гелем	5,1	2,7	1,9	2,4	47,1
Родостимуляция окситоцином	0,8	0,5	1,6	0,3	37,5
Анемия средней и тяжелой степени	22,0	13,8	1,6	8,2	37,3
Малая степень обусловленности					
Преждевременное излитие вод	60,2	40,7	1,5	19,5	32,4
Ранние и преждевременные роды	6,7	4,6	1,5	2,1	31,3
Отсутствие дородового ухода	50,9	41,7	1,2	9,2	18,1
Преэклампсия	9,3	7,9	1,2	1,4	15,1
Первые роды	77,1	65,7	1,2	11,4	14,8
Стремительные роды	3,4	3,2	1,1	0,2	5,9

Поэтому следующим этапом исследования стала оценка рисков самой травмы шейки матки на развитие ближайших послеродовых осложнений. В проведенном ранее исследовании доказано, что разрывы шейки матки являются фактором риска пограничной кровопотери, $p < 0,001$ и задерживают нормальное сокращение матки с формированием лохиометры, $p < 0,001$ [6].

В данном исследовании рассмотрена роль разрывов шейки матки в родах с позиции оценки рисков, в табл. 3 представлены данные полученных расчетов.

Нами не выявлена этиологическая значимость разрыва шейки матки только в развитии гипотонии матки в раннем послеродовом периоде ($RR = 0,6$, $AR = -0,6$, $EF = -75,0$).

Малая степень обусловленности установлена для развития кровопотери 1000,0 мл и более ($RR = 1,1$, $AR = 0,1$, $EF = 6,7$) и послеродового эндометрита ($RR = 1,4$, $AR = 1,2$, $EF = 26,1$).

Однако выявлено, что разрыв шейки матки имеет высокую степень обусловленности в развитии кровопотери 500,0-1000,0 мл ($RR = 2,2$, $AR = 1,7$, $EF = 54,8$) и кровопотери 300,0-500,0 мл ($RR = 2,6$, $AR = 14,1$, $EF = 60,8$).

Кроме того доказано, что плотной степенью обусловленности акушерская травма шейки матки выступает в развитии таких грозных осложнений послеродового периода, как субинволюция матки с формированием лохиометры ($RR = 5,5$, $AR = 10,8$,

$EF = 81,8$) и гематометры в раннем послеродовом периоде ($RR = 1,5$, $AR = 1,5$, $EF = 100,0$).

Полученные данные легли в разработку таблицы прогностической значимости разрывов шейки матки в развитии осложнений в послеродовом периоде (табл. 4). Как видно из таблицы, разрыв шейки матки выступает значимым фактором риска развития послеродовых осложнений, при этом для врачей акушеров-гинекологов наличие разрыва должно стать обоснованием для включения женщин в группу высокого риска для предупреждения гнойно-септических осложнений.

Полученные в исследовании данные подчеркивают необходимость обязательного осмотра шейки матки после родов, особенно у женщин, включенных в группу риска по степени обусловленности выявленных факторов риска. В свою очередь своевременно выявленные разрывы шейки матки после родов являются методом прогнозирования и профилактики послеродовых гнойно-септических осложнений.

Использование в практической деятельности акушерских стационаров представленных таблиц: прогностической значимости факторов риска и степени обусловленности уже случившегося разрыва шейки матки позволит своевременно не только оценить риски, но и управлять ими с целью снижения уровня материнской заболеваемости и смертности.

Таблица 3

Прогностическая оценка разрывов шейки матки в родах
как риск развития ближайших последствий

Последствия	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Кровопотеря 300,0–500,0 мл	23,2	9,1	2,6	14,1	60,8
Кровопотеря 500,0–1000,0 мл	3,1	1,4	2,2	1,7	54,8
Кровопотеря 1000,0 мл и более	1,5	1,4	1,1	0,1	6,7
Гипотония матки в раннем послеродовом периоде	0,8	1,4	0,6	–0,6	–75,0
Гематометра в раннем послеродовом периоде	1,5	–	1,5	1,5	100,0
Субинволюция матки с формированием лохиометры	13,2	2,4	5,5	10,8	81,8
Послеродовый эндометрит	4,6	3,4	1,4	1,2	26,1

Таблица 4

Прогностическая значимость разрывов шейки матки
в развитии осложнений в послеродовом периоде

Последствия	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Плотная степень обусловленности					
Гематометра в раннем послеродовом периоде	1,5	–	1,5	1,5	100,0
Почти плотная степень обусловленности					
Субинволюция матки с формированием лохиометры	13,2	2,4	5,5	10,8	81,8
Высокая степень обусловленности					
Кровопотеря 300,0–500,0 мл	23,2	9,1	2,6	14,1	60,8
Кровопотеря 500,0–1000,0 мл	3,1	1,4	2,2	1,7	54,8
Малая степень обусловленности					
Послеродовый эндометрит	4,6	3,4	1,4	1,2	26,1
Кровопотеря 1000,0 мл и более	1,5	1,4	1,1	0,1	6,7

Выводы

Таким образом, оценка роли факторов риска и обуславливающей значимости акушерской травмы в развитии послеродовых осложнений установила, что:

1. Индукция родов окситоцином является фактором риска с полной степенью обусловленности развития акушерских травм шейки матки (RR = 11,8, AR = 5,4, EF = 91,5), с высокой степенью обусловленности: амниотомия (RR = 2,3, AR = 2,4, EF = 57,2), длительность родов более 12 ч (RR = 2,6, AR = 12,9, EF = 60,8) и хориоамнионит (RR = 5,0, AR = 2,0, EF = 80,0).

2. Средней степенью обусловленности стали: анемия средней и тяжелой степени (RR = 1,6, AR = 8,2, EF = 37,3), индукция родов препидил-гелем (RR = 1,9, AR = 2,4, EF = 47,1) и родостимуляция окситоцином (RR = 1,6, AR = 0,3, EF = 37,5).

3. Малой степенью обусловленности обладают: ранние и преждевременные роды (RR = 1,5, AR = 2,1, EF = 31,3) и преждевременное излитие околоплодных вод (RR = 1,5, AR = 19,5, EF = 32,4).

4. Внедрение в практическое здравоохранение таблицы предиктивной значимости

факторов риска развития разрывов шейки матки в родах позволит своевременно формировать группы риска и нивелировать возникновение данной патологии с помощью индивидуально ориентированной специализированной медицинской помощи для женщин.

5. Акушерская травма шейки матки выступает фактором риска с плотной степенью обусловленности развития: субинволюции матки с формированием лохиометры (RR = 5,5, AR = 10,8, EF = 81,8) и гематометры в раннем послеродовом периоде (RR = 1,5, AR = 1,5, EF = 100,0), высокой степенью обусловленности: кровопотери 500,0–1000,0 мл (RR = 2,2, AR = 1,7, EF = 54,8) и кровопотери 300,0–500,0 мл (RR = 2,6, AR = 14,1, EF = 60,8) и малой степенью обусловленности: кровопотери 1000,0 мл и более (RR = 1,1, AR = 0,1, EF = 6,7) и послеродового эндометрита (RR = 1,4, AR = 1,2, EF = 26,1).

6. Внедрение таблицы прогностической значимости разрыва шейки матки в развитии послеродовых осложнений позволит врачам акушерских стационаров снизить уровень материнской заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. Бадретдинова Ф.Ф., Глебова Н.Н., Короткова Л.А., Хасанов А.Г., Трубин В.Б. Акушерская травма и рубцовая деформация шейки матки: некоторые спорные вопросы проблемы (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 5. С. 23–30.
2. Ячменев Н.П. Состояние шейки матки после ее разрыва в родах: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 149 с.
3. Линева О.И. От агрессии к безопасному материнству // Status Praesens. 2012. № 3. С. 28–31.
4. Трубина Т.Б., Трубин В.Б., Глебова Н.Н. Акушерские травмы шейки матки: факторы риска фоновых и предраковых заболеваний // Генитальные инфекции и патология шейки матки: материалы 1 Российского Конгресса. М., 2004. С. 80–81.
5. Акматбекова Н.Р. Факторы риска возникновения разрывов шейки матки в родах // Здоровоохранение Кыргызстана. 2012. № 3–4. С. 12–14.
6. Акматбекова Н.Р., Рыскельдиева В.Т. Разрывы шейки матки как фактор риска возникновения послеродовых осложнений // Центральнo-Азиатский медицинский журнал. 2012. Т. ХУІІІ. № 3. С. 294–295.

УДК 614

**МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ.
ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ВЛИЯНИЮ И ОТДАЛЁННЫМ РЕЗУЛЬТАТАМ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ХЛОРЕЛЛОВЫХ
НАПИТКОВ НА ОРГАНИЗМ ПРИМАТОВ**

¹Туманова А.Л., ²Миквабия З.Я., ²Ахуба Л.О., ²Пачулия Е.Р.

¹НИМЦ «Экологии и здоровья человека», Сочи, e-mail: tymanova@mail.ru;

²НИИ ЭПуТ АНА, Сухум, e-mail: niiepit@rambler.ru

Проведен анализ влияния факторов экологического неблагополучия и наиболее опасных для человека изменений среды природы обитания на качество жизни и здоровья и статистику аналогичных нарушений у приматов. Разработан новый методологический подход, основанный на механизмах экологической адаптации к среде обитания путём фитоэндоэкологического оздоровления, посредством профилактических хлорелловых напитков, на основе одноклеточной водоросли, направленных на своевременную коррекцию нарушений здоровья с учётом причинных механизмов и соматических предрасположенностей на доклиническом уровне. Представлены первичные результаты по мерам профилактики и предупреждения внутренних (нозокомиальных) инфекций в питомниках, в том числе и для улучшения репродуктивных функций приматов, и эффективность воздействия разработанных рецептур профилактических хлорелловых напитков на инфекционный и иммунорезистентный факторы, играющие высокую роль в этиопатогенезе возникновения и развития заболеваемости. Представлены первичные результаты по изучению разработанных рецептур профилактических хлорелловых напитков и отдалённых результатов их влияния на организм приматов в максимально приближенных к социуму «вольерных» экспериментах. В связи с полученными результатами эффективности применённых рецептур и отсутствию токсичности принято решение о расширении эксперимента по нозологиям.

Ключевые слова: профилактика, здоровье, экологическая адаптация, фитоэндоэкологическое оздоровление, хлорелловые напитки, производные фитопродуктов, биологически активные вещества, добавки

**MEDICAL AND ENVIRONMENTAL FACTORS OF POPULATION HEALTH
AND INNOVATIVE METHODS OF THEIR PREVENTION. EXPERIMENT
ON THE INFLUENCE AND LONG-TERM RESULTS OF APPLICATION
OF PREVENTIVE CHLORELLA DRINKS ON THE PRIMATES**

¹Tumanova A.L., ²Mikvabiya Z.Ya., ³Akhuba L.O., ⁴Pachuliya E.R.

¹Medical Research Center «Ecology and human health», Sochi, e-mail: tymanova@mail.ru;

²Research Institute experimental pathology and pathology Academy of Sciences of Abkhazia, Sukhum, e-mail: niiepit@rambler.ru

The analysis of the influence of factors of environmental ill-being and the most dangerous changes in the environment for humans on the quality of health and statistics on similar disorders in primates is carried out. A new methodological approach has been developed, based on mechanisms of environmental adaptation to the environment through phytoendoecological improvement, through preventive chlorella drinks aimed at timely correction of health disorders, taking into account causal mechanisms and somatic predispositions at the preclinical level. First of all, for the prevention and prevention of internal (nosocomial) infections in pets, including for improving the reproductive functions of primates, as well as the effectiveness of their effects, prescription and preventive chlorella drinks are produced for infectious and immunoresistant factors. Primary results are presented on the study of the developed formulations of prophylactic chlorella drinks and the long-term results of their influence on the primate organism in «open-air» experiments as close as possible to society.

Keywords: prevention, health, environmental adaptation, phytoendoecological rehabilitation, chlorella drinks, derivatives of herbal products, biologically active substances, additives

Литературные данные и мировая статистика подтверждают, что на рубеже XX и XXI вв. как в мире, так и в России произошел резкий всплеск частоты и масштабов проявления опасных природных процессов, аварий и катастроф в техногенной сфере, крупных загрязнений окружающей природной среды, опасных социально значимых, инфекционных заболеваний и эпидемий. Возникла реальная угроза деградации и депопуляции населения, так как во многих

регионах уже произошли необратимые нарушения в окружающей среде, что и стало заметно сказываться на экологической безопасности, массово влияющей на здоровье людей. Соответственно, возрастает и роль регионального медико-экологического и эндоэкологического мониторинга в прогнозировании наиболее актуальных средств профилактики и реабилитации, акцентированных на специфику территориальных адаптационных механизмов со-

хранения здоровья человека [1]. Следует также отметить, что в связи с нарастающей лекарственной непереносимостью у современного населения неуклонно растет интерес к использованию биологически активных добавок, в том числе растительного происхождения для профилактики соматических расстройств, сохранения физической работоспособности и неспецифических адаптационных реакций организма человека [2–5]. В поиске альтернативы синтетическим фармацевтическим средствам, особенно при лекарственной непереносимости, важен ряд преимуществ препаратов растительного происхождения и БАВ, таких как – возможность длительного использования, малая токсичность, хорошая переносимость, отсутствие опасности развития побочных явлений, что и актуализирует дальнейшие исследования препаратов и продуктов на основе микроводоросли хлореллы и разработку на их основе эффективных средств для профилактики [6, 7]. Обоснованность применения БАД на основе микроводоросли *Chlorella vulgaris* (штамм ИФР С № 111) уже доказана её питательностью и химическим составом [8] и подтверждена собственными, приоритетными для человека многолетними исследованиями [9, с. 289]. Данный факт с успехом внедрен и используется в агросекторе – птицеводстве, животноводстве и др.

Анализ результатов на доклиническом и клиническом этапе исследований по эффективности и безопасности БАД на основе использования производных микроводоросли «Живая хлорелла» и непатогенных штаммов «Живых пробиотиков» показал актуальность проведения последующих экспериментальных исследований, так как складываются реальные возможности потенцирования высокого оздоровительного эффекта при совмещении концентрата композиций БАД на основе производных микроводоросли «Живая хлорелла» с непатогенными штаммами «Живых пробиотиков» *Enterococcus faecium* L-3. Анализируемые данные показали также очевидную возможность потенцирования эффективности таких сред путём совмещения с БАВ и фитопродуктами, задавая акценты в соответствии с необходимой соматической направленностью [10].

В рамках пилотного исследования в 2018 г. эксперимент по изучению свойств планктонного штамма микроводоросли *Chlorella vulgaris* ИФР № С-111 и её производных на состояние здоровья приматов разного возраста совместно с НИИЭПТ АНА в Абхазии. Определены возрастные особенности физиологических, эндогенных и гематологических индикаторов реагирования организма и перспективные направ-

ления разработки БАД и технологий безопасного питания. Полученные результаты данного исследования доказали актуальность проведения дальнейших исследований в следующих направлениях: создание БАД и фармсредств на основе производных хлореллы в комбинации с фитопродуктами соматической направленности; создание экологически чистых, безотходных хлорелловых агротехнологий, для обеспечения населения безопасным питанием [11].

Основная цель данного эксперимента – определить факторы экологического неблагополучия и наиболее опасных для человека изменений среды обитания, влияющих на качество здоровья и статистику аналогичных нарушений у приматов и разработать меры профилактики и предупреждения внутренних (нозокомиальных) инфекций в питомниках, в том числе и для улучшения репродуктивных функций приматов, и оценить эффективность разработанных рецептур профилактических хлорелловых напитков на инфекционный и иммунорезистентный факторы.

Материалы и методы исследования

Для дальнейших исследований на базе НИИ ЭПТ АНА совместно с НИМЦ «Экологии и здоровья человека» уже запущено собственное экспериментальное производство суспензии микроводоросли хлореллы и продолжены исследования на приматах и других животных питомника по эффективности применения продуктов на основе микроводоросли хлореллы в профилактике и лечении социально значимых заболеваний и созданы экспериментальные группы. Предварительно были определены факторы экологического неблагополучия и наиболее опасных для человека изменений среды обитания, влияющих на качество здоровья и статистику аналогичных нарушений у приматов и определены диагностические критерии оценки результатов, на основании определённых ранее индикаторов реагирования, включающих в себя стандартные параметры внешнего осмотра, физиологические параметры, общие и клинические анализы крови и др. Эксперименты были настроены в соответствии с разработанным нами на предыдущих этапах исследований, новым методологическим подходом, основанным на механизмах экологической адаптации к среде обитания путём фитоэндоэкологического оздоровления, посредством профилактических хлорелловых продуктов и напитках, направленных на своевременную коррекцию нарушений здоровья с учётом причинных механизмов и соматических предрасположенностей на доклиническом уровне. На настоящем этапе можем предста-

вить первичные результаты по применению разработанных рецептур профилактических хлорелловых напитков в запланированных экспериментальных исследованиях по проверке отдалённых результатов их влияния на организм приматов в максимально приближенных к социуму «вольерных» экспериментах, основывающиеся прежде всего на статистике заболеваемости в питомнике, сравнительной и аналитической обработке полученных в экспериментах данных. Общая заболеваемость приматов разного пола, возраста и видовой принадлежности имела сезонность, усиливаясь в то время года, когда животным было недостаточно добавленного рациона к обычному гранулированному корму, либо из-за качества самого поставляемого корма. Возможными факторами, способствующими развитию болезней, могли быть также климатические факторы, predisposing к заболеваемости (температура и влажность воздуха в местах содержания, содержание в неволе).

Для определения наиболее актуальных нозологий для питомника была изучена статистика заболеваемости по отчётным данным НИИ ЭПИТ АНА, на основании которых были выделены наиболее актуальные направления для изучения причин возникновения заболеваемости у животных в питомнике и разработке методов их профилактики и реабилитации. Одной из самых распространённых инфекций, по статистике питомника являются гастроэнтероколиты, энтероколиты, токсические дистрофии печени, что в целом соответствует статистическим данным других питомников, в связи с чем их можно назвать внутривитомниковыми или

по аналогии с внутрибольничными нозомиальными. Это подтверждается наиболее характерными для ряда таких заболеваний патологических изменений обнаруживаемых при осмотре и вскрытии умерших животных – отсутствие трупного окоченения, серозный покров пищеварительного тракта с признаками выраженного воспаления, слизистая желудка тёмно-красного цвета, отёчная, с кровоизлияниями, местами с цианотичной окраской. Патологоанатомические изменения в тонком и толстом отделе кишечника характерны для эрозивно-язвенного энтероколита, который проявлялся сильной гиперемией с кровоизлияниями, мутным видом серозного покрова, иногда сопровождался накоплением в брюшной полости прозрачного выпота с ниточками фибрина, что подтверждалось гистологическими исследованиями микроскопической картины слизистой оболочки желудка и характеризовалось воспалением, с выпотеванием жидкостной части крови, десквамацией покровного и железистого эпителия с образованием эрозий и язв, застойной гиперемией кровеносных сосудов. Также наблюдалась дезорганизация соединительной ткани, отечность волокнистых структур, нервных стволов, пучков интрамуральных ганглиев. Таким образом, можно выстроить этиопатогенетическую цепь – продукты воспаления и токсины, которые, вероятней всего, поступали с пищей, попадая в пищеварительный тракт, вызывали общую интоксикацию организма. В органах возникали застойные явления. По воротной вене кровь с токсинами попадала в печень и вызывала в ней развитие дистрофических процессов.

Таблица 1

Отчетные данные по заболеваемости в НИИЭПИТ АНА за 2018 г.

Заболевание	Макака резус	Павиан гамадрил	Макак яванский	Макак японский	Павиан анубис
ГЭК	14	1	4		
Гастроэнтерокалит					
Токсическая дистрофия печени	8	3		3	
Пневмония	3	1		2	
Травмы		6	2		
Затрудненные роды					1
Общее кол-во	24 (12%)	11 (7%)	6 (22,2%)	5 (31,2%)	1 (12,5%)

Таблица 2

Рождаемость приматов за 2018 г.

Вид примата	Кол-во родившегося приплода	Кол-во мертворожденных	Кол-во аборт	Кол-во выживших	Кол-во погибших до 1 мес.
Макака резус	21	5	—	13	3
Павиан гамадрил	40	5	1	27	7
Макака яванский	7	1	—	6	—

В результате печень при патологоанатомических исследованиях чаще увеличена в объеме, с притуплёнными краями, капсула напряжена, паренхима мягкой дряблой консистенции, от серовато-коричневого до кирпичного цвета. Статистически вскрытия умерших животных показывают причину смерти от гастроэнтерита и дистрофии печени.

Были запланированы два направления экспериментальных исследований.

Эксперимент 1. (приматы) – Экологические основы питания для предупреждения и профилактики внутренних инфекций в питомниках и Эксперимент 2. (кролики) – определение эффективности биологически активных добавок на основе производных микроводоросли хлореллы и непатогенных штаммов лактобактерий в предупреждении нарушений здоровья животных.

Для эксперимента была разработана рецептура, на основе суспензии микроводоросли хлорелла (*Clorella vulgaris* ИФР № С-111), произведённой уже на установленном в НИИ ЭПит АНА экспериментальном биореакторе. Оптимальные дозировки и рецептура разработаны с добавлением в неё непатогенных ламинарелл с фитосинергистами соматической направленности. В эксперименте участвовали двадцать два примата, которые были разделены на пять групп наблюдения, одна из которых была контрольной, и двадцать кроликов весом от 2 до 6 кг, разного возраста и пола, поделенные на пять групп, одна из которых также была контрольной. Кролики были выбраны как наиболее подходящие подопытные из мелких животных, как сельскохозяйственных, так и наиболее часто в последнее время используемых для научных экспериментов, благодаря их быстрому метаболизму и более скорому проявлению реакций. Для сравнительной оценки результатов эффективности применённых рецептур и дозировок, продолжалось наблюдение за группой из девяти приматов пилотного эксперимента 2018 г. Животные после проведения фоновых исследований рандомизированы в группы и начато их выпаивание. Через две недели были проведены первичные контрольные исследования в соответствии с протоколом исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наружного осмотра испытуемых кроликов показали следующие отклонения от нормы: 55% испытуемых кроликов имеют температуру тела ниже нормы (норма – 38,8–39,5), 45% имеют проблемы

с шерстным покровом (патологическая линька, перхоть, очаговые облысения) при отсутствии эктопаразитов, у четверых подопытных (20%) увеличены лимфоузлы, у четверых (20%) подопытных отмечается наличие пододерматита, у троих (15%) кроликов были обнаружены очаги мокрой экземы. Проведено первичное контрольное взвешивание. В течение эксперимента за состоянием подопытных велось регулярное наблюдение, отдельно отмечалось состояние стула при уборке клеток. Через 2 недели, в соответствии с протоколом исследований был проведен контрольный осмотр, для выявления изменений в соответствии с протоколом исследований до начала опыта. Все четыре опытных группы показатели значительную разницу в сравнении с группой контрольной (плацебо). Средняя прибавка веса в опытных группах выше, чем прибавка веса в контрольной группе, на 85; 84; 89 и 90% соответственно и колеблется от минимальных (50 гр.) в контрольной группе до максимальных (248 гр.) в опытных, следует также отметить, что разница с весом у беременных самок (310 гр.) свидетельствовала о благоприятном развитии приплода. Сократилось количество животных в опытных группах с температурой тела ниже 38,8°C с 60% до 20% от общего числа. В норме у кроликов температура тела колеблется от 38,8°C до 39,5°C, понижается до 37°C при понижении температуры окружающей среды и хронических вялотекущих инфекциях. Температурный фактор окружающей среды исключается, так как эксперимент проводится в тёплое время года, следовательно, отмечается положительная динамика в воздействии на хронические инфекции. По состоянию шерстного покрова и кожи также отмечена динамика улучшения. Проблемы с шерстью уменьшились с 45% от всего числа подопытных до 15%, из которых 10% приходится на сильную линьку, но не являющуюся патологией, и 5% приходится на очаговое облысение. Проблемы с кожей уменьшились с 50% от общего числа подопытных до 20%, 15% приходится на пододерматит, 5% на мокрую экзему. Мокрые экземы во всех опытных группах под влиянием выпаиваемого раствора подсохли, покрылись корочками и демонстрируют начальную стадию заживления. Очаговые облысения в группах № 3, 4, 5 также демонстрируют начальную стадию регенерации, на чистой коже очагов обнаружены зоны роста коротких новых шерстинок. В группе № 2 подобного результата достигнуто не было, что, возможно, является следствием низкой концентрации лактобактерий в вы-

паиваемом растворе, либо очаговое облысение в конкретном случае не связано с неполноценностью рациона и стрессами. Пододерматит, напрямую не связанный с неполноценностью рациона и недостатком веществ, на испытываемый раствор почти никак не отреагировал. Определенные изменения в сторону излечения были отмечены только в группе № 5, где концентрация лактобактерий была наиболее высокой. Проблемы со слизистыми ротовой полости снизились с 35% от общего числа подопытных до 10%. Полностью исчезли проблемы с ротовой полостью у подопытных групп № 2, 3, 5, что указывает на применимость нарастающих дозировок лактобактерий и дифференциации оптимальных доз от профилактики до лечения проблем со слизистыми. Лишь у одного животного (из четверых) лимфоузлы пришли в норму, а у второго слегка уменьшились в размерах. Данные животные относились к группе № 5 с самой высокой дозировкой лактобактерий, что может на данном этапе эксперимента лишь косвенно свидетельствовать о малых сроках наблюдения. Объясняется это, на наш взгляд тем, что стойкое увеличение лимфоузлов без ярко выраженных клинических симптомов болезни обычно указывает на длительные вялотекущие инфекционные хронические заболевания, возникающие при понижении резистентности организма. Показатели аппетита подопытных и состояние стула также показали положительную динамику от начала эксперимента, проблемы с аппетитом (15%) и со стулом (25%) подопытных полностью исчезли. В контрольной же группе никаких значимых изменений в состоянии животных от фоновых показателей не выявлено.

Этапная сравнительная оценка первичных результатов в максимально приближенных к социуму «вольерных» экспериментах также показывает явные улучшения как в анализах крови, так и по результатам оценки физиологических параметров и внешнего осмотра приматов – улучшилось состояние шерсти, повысился аппетит (при его снижении), стабилизировался стул (при его нарушениях), возросла активность, снизились проявления агрессии и т.д.). Почти 90% всех внутрипитомниковых инфекций имеют бактериальное происхождение, иногда создавая порочный круг с вирусными, грибковыми возбудителями, реже с простейшими. Даже при строгом соблюдении ветеринарных требований и противоэпизоотических мер защиты комплексов от заноса возбудителей инфекционных болезней, т.е. роль экзогенного характера распространения внутри питомников, инфекции име-

ют и эндогенный характер. Разработанная рецептура на основе суспензии микроводоросли хлорелла (*Chlorella vulgaris* ИФР № С-111) с ламиналактоном в сочетании с концентратами фитосинергистов соматической направленности показала достаточно высокий процент улучшения показателей по отношению к фону (83%) уже через 2 недели от начала эксперимента. Также следует отметить, что у испытываемых животных отсутствовали признаки токсичности.

Выводы

Полученные результаты этапного наблюдения показывают целесообразность введения разработанной нами рецептуры в рацион животных, для профилактики заболевания животным, как содержащимся в закрытых питомниках, так и в агросекторе. Полученные результаты наших исследований в целом подтвердили безопасность и совместимость БАД на основе суспензии микроводоросли хлорелла и биоламиналактонов, непатогенных штаммов *Enterococcus faecium* L-3 и их клиническую эффективность в использовании данного БАД при мультирезистентных инфекциях смешанной этиологии, в том числе и как метод выбора при лекарственной непереносимости. Открываются широкие перспективы к комплексному использованию композиций БАД на основе производных суспензии микроводоросли хлорелла и биоламиналактонов, непатогенных штаммов *Enterococcus faecium* L-3 микроводоросли для предупреждения и профилактики нозокомиальных инфекций и улучшения репродуктивных функций [12]. В настоящее время эксперимент продолжается для получения отдаленных результатов воздействия микроводоросли хлорелла на организм примата и человека. Разработаны новые формы минеральных хлорелловых напитков с использованием коллекции наиболее актуальных в соматической направленности минеральных вод Абхазии. В связи с полученными результатами эффективности примененных рецептур и отсутствием токсичности принято решение о расширении эксперимента по нозологиям. Результаты следующих этапов экспериментов будут представлены в следующих публикациях.

Список литературы

1. Гусев Н.Ф., Филиппова А.В., Петрова Г.В., Немешина О.Н. Перспективы использования лекарственных растений в современной России // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. Биологические науки. 2014. № 2. С. 167–170.
2. Лин А.А., Соколов Б.И., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: сегмент биологически активных добавок // Экономика и управление в сфере услуг. 2014. С. 297–302.

3. Кемертелидзе Э.П., Музашвили Т.С., Бенидзе М.М., Царук А.В., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. Химический состав и фармакологическая эффективность листьев *Ruscus Colchicus* P.F. Yeo // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46. № 6. С. 45–48.
4. Петренко А.С., Суханов Б.П. Практика использования биологически активных добавок к пище в зарубежных странах (на примере США) // Вопросы питания. 2011. Т. 80. № 1. С. 56–63.
5. Тетерина Л.А. Особенности изменения кишечного микробиоценоза у больных хроническими заболеваниями печени с проявлением латентной печеночной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013. 21 с.
6. Минюк Г.С., Дробецкая И.В., Чубчикова И.Н., Терентьева Н.В. Одноклеточные водоросли как возобновляемый биологический ресурс: обзор // Морской экологический журнал. 2008. Т. VIII. № 2. С. 5–23.
7. Петраков Е.С., Лукьянов В.А., Наумов М.М., Овчарова А.М., Софронова В.Г., Полякова М.Л., Петракова Н.С. Применение добавки на основе микроводорослей *Chlorella vulgaris* в кормлении цыплят-бройлеров // Проблемы биологии продуктивных животных. 2016. № 1. С. 96–104.
8. Топилин С.В. Заключение по результатам химического исследования Центр химических исследований, № 04-03/16 от 04 апреля 2016 г. [Электронный ресурс]. URL: http://chlorella.me/wp-content/uploads/2016/05/chlorella_me_composition_analysis.pdf (дата обращения: 15.09.2019).
9. Туманова А.Л. Применение пищевого концентрата «Живая хлорелла»: методические рекомендации. М., 2016. 32 с.
10. Туманова А.Л., Агрба В.З. Доклинические исследования препарата на основе производных микроводоросли «Живая хлорелла», «живых непатогенных пробиотических продуктов» и фитопродуктов Черноморского побережья Кавказа // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 7 С. 73–77.
11. Ахуба Л.О., Миквабия З.Я., Туманова А.Л. Результаты пилотного исследования влияния производных микроводоросли *Chlorella vulgaris* на состояние здоровья приматов / Молодые ученые в биологии и медицине: международная научно-практическая конференция (Сочи, 18–19 апр. 2019 г.). Сочи: ФГБНУ «НИИ МП», 2019. 215 с.
12. Ermolenko E., Gromova L., Borschev Y., Voeikova A., Karaseva A., Ermolenko K., Gruzdkov A., Suvorov A. Influence of Different Probiotic Lactic Acid Bacteria on Microbiota and Metabolism of Rats with Dysbiosis. Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2013. Vol. 32 (2). [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4034318> (date of access: 15.09.2019).

ОБЗОРЫ

УДК 618.145

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**Колесниченко А.А., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: arinakolesnichenko666@yandex.ru*

Одним из наиболее важных аспектов женского здоровья является репродуктивная функция, подразумевающая наличие способности к производству потомства. Нарушения данной составляющей здоровья лиц женского пола приводят к бесплодию, что означает невозможность зачатия ребёнка фертильной парой при систематичной половой жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России около 8% женщин не могут выносить ребёнка вследствие нарушения репродуктивной функции. 10% из них являются следствием хронических воспалительных заболеваний половых органов. К числу таких заболеваний, которые приводят к невынашиванию (самопроизвольное прерывание беременности в промежутке времени от зачатия до 37 недель) беременности, относится хронический эндометрит (ХЭ). Это клинико-морфологический синдром, при котором постоянное и прогрессирующее повреждение слизистой оболочки матки инфекционным агентом приводит к возникновению большого количества вторичных морфофункциональных изменений. Данная проблема является актуальной ввиду низкой эффективности лечебно-профилактических мероприятий в данное время, что связано с недостаточным представлением о ключевых аспектах генеза ХЭ. В связи с этим интерес к данной проблеме только возрос за последнее десятилетие и многие ее аспекты изучаются.

Ключевые слова: хронический эндометрит, воспаление слизистой оболочки матки, невынашивание беременности, репродуктивная функция, инфекционные агенты

CHRONIC ENDOMETRITIS AND MISCARRIAGE**Kolesnichenko A.A., Petrov Yu.A.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: arinakolesnichenko666@yandex.ru*

One of the most important components of women's health is reproductive function, that is, the ability to reproduce offspring. Violations of this aspect of women's health leads to infertility, which means the inability of a couple in child-bearing age to conceive a child with regular sex life. According to the World Health Organization (WHO), in Russia about 8% of women cannot bear a child due to a violation of reproductive function. 10% of them are the result of chronic inflammatory diseases of the genital organs. Among the diseases that lead to miscarriage (spontaneous abortion in the period from conception to 37 weeks) of pregnancy is chronic endometritis (CE). This is a clinico-morphological syndrome, in which permanent and progressive damage to the uterine mucosa by an infectious agent leads to a large number of secondary morphofunctional changes. This problem is relevant, due to the low effectiveness of treatment and preventive measures at this time, which is associated with an insufficient understanding of the key aspects of the genesis of CE. In this regard, interest in this issue has only increased over the past decade, and many aspects of it are being studied.

Keywords: chronic endometritis, inflammation of the mucous membrane of the uterus, miscarriage, reproductive function, infectious agents

Бесплодный брак в нашей стране остается важнейшей социальной проблемой [1]. Одной из причин относительного бесплодия является ХЭ, который не только возможно, но и необходимо профилактировать.

Цель работы: анализ литературы, посвященной современным представлениям о корреляции наличия ХЭ с невынашиванием беременности. Раскрытие роли изменений при ХЭ в нарушении адгезии и имплантации бластоцисты.

Триггером ХЭ является инфекционный агент, который может быть как вирусной, так и бактериальной этиологии. Наиболее частой причиной является небрежность по отношению к микробиоценозу влагалища и его изменения вследствие антибиотикотерапии, которая в настоящее время получила широкое применение. Необоснованное

применение данных лекарственных средств увеличило количество воспалительных заболеваний, являющихся результатом перехода условно-патогенной микрофлоры в патогенную, зачастую при наличии сниженного местного иммунитета (в слизистой оболочке В-лимфоциты вырабатывают антитела класса А). К числу факторов, входящих в совокупность иницирующих воспаление слизистой оболочки матки, относится её травмирование, которое может быть как на этапе планирования беременности, например при биопсии эндометрия, так и при проведении искусственного абортирования (прерывание беременности). Помимо вышеперечисленного, ношение внутриматочной спирали также может спровоцировать нарушение архитектоники слизистой оболочки матки [2]: склерозирование стенок сосудов,

образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий, что приводит к ишемии (недостаточное кровоснабжение) слизистой оболочки матки. В числе факторов, являющихся причиной травматизации эндометрия инвазивные диагностические мероприятия, такие как гистероскопия, диагностические выскабливания, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), инсеминация [3, 4]. Травмированная поверхность эндометрия является входными воротами для инфекции и благоприятной средой для адгезии (прилипание) и пенетрации (проникновение) микроорганизмов в ткани органа. Причиной эндометрита могут быть как бактериальные инфекции, так и вирусные. Среди бактериальных инфекций выделяют таких возбудителей, как хламидии, микоплазмы, уреаплазмы. В числе вирусных – генитальный герпес, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Помимо вышеперечисленных, инфекционными агентами могут быть грибки (кандиды), протозойные (токсоплазма, шистосома). Часто эндометрит возникает на фоне сниженной реактивности организма. Снижение устойчивости организма может быть результатом раннего первого полового акта, нерациональной контрацепции, экстрагенитальной отягощённости, отягощённого гинекологического анамнеза. В этом случае организм не может справиться с выведением патогенного агента при переохлаждениях, при психоэмоциональных нарушениях, стрессе. К факторам риска возникновения эндометрита относят отсутствие барьерной контрацепции во время полового акта, что приводит к инфицированию генитального тракта, иммунную недостаточность, сниженную резистентность (устойчивость к патогенным микроорганизмам) [5–7].

Многие авторы полагают, что данная патология является результатом недолеченного острого эндометрита, вследствие чего происходит персистенция возбудителя во внутреннем слое матки. ХЭ характеризуется волнообразным и прогрессирующим течением. Вследствие продолжительного промежутка времени, в течение которого происходит постоянная активизация иммунокомпетентной системы, в частности Т-лимфоцитов, антигеном происходит исчерпание всех функциональных резервов, результатом чего становится развитие аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительные дефекты в ткани. Следствием морфофункциональных изменений являются нарушения циклических биотрансформаций в эндометрии и рецепторного аппарата. Данное заболевание поражает оба слоя слизистой оболочки матки: функциональ-

ный и базальный (камбиальный). Переход к хроническому течению воспалительного заболевания происходит из-за отсутствия завершённости регенерации, то есть пролиферативной фазы воспаления. Таким образом, в тканях эндометрия формируются множественные нарушения тканевого гомеостаза (постоянство внутренней среды). Необходимо отметить тот факт, что само воспаление является защитной реакцией организма, целью которой является элиминация патогенного агента из организма. При хронизации воспаление перестаёт иметь такую сущность, поскольку вредоносный агент остаётся в организме. Из-за невозможности полностью ликвидировать патоген, анатомофункциональное восстановление ткани не является возможным [8–10].

Выделяют три морфологических формы ХЭ: атрофический, характеризующийся атрофией желёз, фиброзом эндотелия (замещение соединительной тканью), инфильтрацией лимфоидными элементами; кистозный, при котором соединительная ткань сдавливает протоки желёз, их содержимое концентрируется и образует кисты; гипертрофический тип, при котором происходит гиперплазия слизистой оболочки [11].

Существует представление о формировании автономных патогенетических вариантов ХЭ: гиперпластический, гипопластический, смешанный. Если рассматривать конкретно характер иммунных реакций у женщин с эндометритом различного генеза, то можно отметить, что при гипопластическом макротипе данного заболевания преобладают гиперреактивные изменения, которые сопровождаются увеличением частоты инфицирования ассоциациями условно-патогенных бактерий (иммунодефицитное состояние), при гиперпластическом – гиперреактивности, определяющей развитие аутоиммунных процессов. У каждого из самостоятельных патогенетических вариантов ХЭ имеются сходные и различные черты характера и выраженности иммунных сдвигов на системном уровне [12].

Вследствие персистирования патогенного агента в организме больной, происходит повреждение эндотелия сосудов, что приводит к усиленной выработке эндотелинов и тромбосана, увеличивающих свёртываемость крови, что может привести к тромбозам [13].

В патогенезе ХЭ одну из наиболее важных ролей играет дисбаланс антиоксидантной системы, которая включает в себя следующие ферменты: супероксиддисмутазу, глутатион-редуктазу и пероксидазу. Функцией антиоксидантной системы является

предупреждение образования свободных радикалов, то есть активных форм кислорода, повреждающих белки ДНК и активизирующих систему перекисного окисления липидов. Последняя разрушает мембраны клеток воспалённого органа. Следует отметить то, что при воспалении отмечается снижение количества и активности ферментов антиоксидантной системы. Из деструктурированных клеток интенсивно происходит выход ионов натрия, кальция, калия и различных анионов, что приводит к повышению осмотического давления в месте поражения [14].

Говоря о патогенезе ХЭ, необходимо сказать, что в области хронического воспаления возникает венозная гиперемия, что сопровождается снижением интенсивности метаболизма в тканях [15]. Вследствие наличия хронического воспалительного процесса в матке развивается ряд нарушений, которые препятствуют адгезии и имплантации бластоцисты, а также впоследствии развития трофобласта. Патологические микроорганизмы и агенты, являющиеся причиной ХЭ, персистируя, снижают местный иммунитет матки, среди которых особенно значимым является угнетение Т-супрессоров. Поскольку для предупреждения отторжения наполовину чужеродного плода и его имплантации в слизистую оболочку матки необходимо состояние иммунной супрессии в эндометрии. В здоровом организме это осуществляется за счет белка, синтезируемого активированными посредством прогестерона Т-лимфоцитами. Данный иммуноглобулин отвечает за обеспечение цитопротективного характера иммунного ответа и защиту трофобласта. При этом у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов превалирует повышение количества и активности Т-киллеров и макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины, в числе которых фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкины-1 и интерлейкины-6. Избыточное количество данных веществ приводит к интенсивному синтезу простагландинов Е, являющихся стимулятором сократительной деятельности миометрия. Таким образом, запускается прерывание беременности [2, 8, 16].

При такой патологии, как ХЭ, в функциональном слое внутренней оболочки матки вокруг желёз появляются локальные воспалительные инфильтраты, представленные лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, плазмócитами. Т-хелперы синтезируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-4, что является показателем активности гуморального иммунитета. Таким образом,

повышается увеличение интенсивности выработки иммуноглобулинов класса А, отвечающих за местный иммунитет, плазмócитами [14, 17]. Иммунологические изменения в эндометрии являются причиной невынашивания беременности. Избыточное образование провоспалительных цитокинов ведёт к активации протромбиназы, что может стать причиной тромбозов, инфарктов трофобласта и его отслойке, что в свою очередь может являться причиной самопроизвольного аборта [16].

При выкидышах, связанных с хроническим эндометритом, наблюдается снижение выраженности металлопротеиназ (ММП) 2 и 9, которые необходимы для инвазии трофобласта в слизистую оболочку матки. ММП локализована в строме клеток ворсин трофобласта в местах контакта с базальной мембраной. ММП 9 высокоактивен в инвазирующем трофобласте. Недостаток ММП может приводить также к отслойке трофобласта или неэффективной инвазии, что может быть одной из причин невынашивания беременности. Помимо этого высок уровень активности тканевых ингибиторов матриксных протеиназ [16–18].

Помимо этого, при ХЭ наблюдается выработка антиспермальных антител. При попадании спермиев во влагалище и продвижении в вышележащие органы женской половой системы они сталкиваются с очагом воспаления, где встречаются с макрофагами и уничтожаются. При этом антиген представляющая клетка представляет частицы спермиев Т-хелперам, те, в свою очередь, активируют В-лимфоциты, которые преобразуются в плазматические клетки и начинают продуцировать антиспермальные антитела. Таким образом, организм запоминает мужские половые клетки как чужеродные и уничтожает их при попадании в женский организм [19].

У женщин с ХЭ в совокупности с невынашиванием беременности в анамнезе в случае наступления беременности наблюдается патология в системе мать – плацента – плод, что проявляется гемодинамическим дефектом в сосудистом бассейне малого таза и сосудах матки. Снижаются гемодинамические показатели в связи с увеличением сосудистого сопротивления кровотоку в результате снижения количества капиллярных сетей, что организм пытается компенсировать извилистостью сосудов. Патология в системе мать – плацента – плод может быть результатом неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии, которая сопровождается возникновением и развитием дисфункцией эндотелиальных клеток сосудов. Последняя приводит к прогресси-

рующим изменениям в сосудах матки, что является причиной патологического обмена веществ у плода вследствие гипоксии. Вышеизложенные изменения во внутреннем слое матки приводят к её ишемии (к уменьшению кровоснабжения органа или его части) и гипоксии (кислородному голоданию ткани). В то же время фагоциты, активность которых инициируется антигеном, в очаге воспаления являются пусковым фактором перекисного окисления липидов, приводящего к образованию и накоплению активных форм кислорода и перекиси водорода, которые в свою очередь разрушают клеточные мембраны. В итоге все вышеописанные процессы приводят к разрастанию соединительной ткани в строме, сопровождающееся склерозом стенок спиральных артерий. В качестве компенсации происходит образование большого количества капилляров [6, 20, 21].

Одной из составляющих репродуктивной функции женщин являются белки, которых насчитывается около тридцати видов, синтезируемые клетками эндометрия. Наиболее изученными являются гликоделин и α -2-микроглобулин фертильности (АМГФ), которые продуцируются эпителиальными клетками маточных желёз. Они же являются главными показателями активности этих морфологических единиц. Помимо этого, гликоделин и АМГФ локально подавляют реакцию материнской иммунной системы на эмбрион, являющийся антигеном чужеродным, способствуя сохранению беременности и её развитию. Выявлена корреляция количественных показателей гликоделина с наличием ХЭ, однако очень мало исследований, направленных на изучение выявления взаимосвязи изменения уровня АМГФ с данным патологическим состоянием [22–24].

При восходящем пути инфицирования при острых и хронических формах эндометрита имеется типичная клиническая картина, однако в настоящее время в последние годы чаще всего встречаются стёртые формы данного заболевания с первично хроническим процессом, что усложняет постановку диагноза на основании клинической картины [25, 26]. Вследствие преобладания стёртых форм ХЭ, данное заболевание является уже на этапах планирования беременности или при поиске причин бесплодия. Наиболее распространёнными симптомами является наличие межменструальных кровотечений, болей во время полового акта (диспареуния), серозные или гнойные выделения из половых путей [27–29].

В диагностику обязательно входят следующие моменты : гистологическое исследование

соскоба эндометрия (при данном методе желательно провести иммуногистохимическое определение рецепторной активности эндометрия и его иммунного статуса), УЗИ органов малого таза, гистероскопия [30].

Заключение

Для планирования беременности при хроническом эндометрите необходимо вначале провести антибактериальную терапию, в ряде случаев при выявлении синехий (соединительнотканых перемычек и полипов) – хирургическое вмешательство (гистерорезектоскопия, выскабливание полости матки). Поскольку проблема, которая была поднята в данной статье, в меньшей степени предупреждается государством каждый врач и пациент должны стремиться к профилактике воспалительных заболеваний посредством эффективного лечения инфекционных заболеваний передающихся половым путём, а так же путём уменьшения количества хирургических аборт, сокращения количества повторных внутриматочных вмешательств, контроля продолжительности использования внутриматочной контрацепции.

Список литературы

1. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета // Валеология. 2016. № 2. С. 31–34.
2. Петров Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и онкологические аспекты применения внутриматочных контрацептивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 1984. 18 с.
3. Аржанова О.Н., Кошелёва Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности. // Оригинальные исследования. 2004. № 1. С. 37–39.
4. Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8–5. С. 727–731.
5. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. С. 9.
6. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011. № 6. С. 110–113.
7. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 3 (158). С. 113–118.
8. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Consilium Medicum. 2007. № 6. С. 25–28.
9. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 44–53.
10. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 69–74.

11. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 13(5). С. 21–27.
12. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 5. С. 243–247.
13. Яковчук Е.К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Дига М.А., Аникин С.С., Симачева С.А. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 5. С. 37–41.
14. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции // Гинекология. 2012. Т. 14. № 4. С. 16–18.
15. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унянян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита // Reproductive Endocrinology. 2012. № 3. С. 60–63.
16. Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Сус Л.А., Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.В. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска // Лечащий врач. 2011. № 11. С. 25–30.
17. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. 2016. № 2. С. 35.
18. Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н., Шабалина Ю.В., Ершова Е.Г., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 5–2 (87). С. 146–149.
19. Униговская М.В., Медведев Б.И., Теплова С.Н. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с бесплодием с разными уровнями антиспермальных антител в крови // Человек. Спорт. Медицина. 2010. № 6 (182). С. 116–118.
20. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Пилипенко М.А., Полторака Е.В., Любавина А.Е., Заводова Н.Б. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 100–106.
21. Балханов Ю.С., Кулинич С.И. Значение гликоделина для прогноза вынашивания беременности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. Т. 83. № 8. С. 49–52.
22. Милованов А.П., Фокина Т.В., Расстригина И.М. Воспалительный фактор в патогенезе неразвивающейся беременности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 24. № 25 (168). С. 97–99.
23. Унянян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // Лечащий врач. 2012. Т. 11. С. 35–40.
24. Рудакова Е.Б., Лихачев А.В., Богданова О.Н., Лужин А.Г. К вопросу диагностики хронического эндометрита // Мать и дитя в Кузбассе. 2006. № 2. С. 11–14.
25. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 1. С. 181–182.
26. Антипов М.С., Засядкина Н.Э., Жаркин Н.А. Прегавидарная подготовка эндометрия при невынашивании беременности (научный обзор) // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009. № 6. С. 85–90.
27. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л., Воробаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия // Уральский медицинский журнал. 2014. Т. 118. № 4. С. 47–52.
28. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 1–11.
29. Bodombossou-Djobo M.M., Zheng C., Chen S., Yang D. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients within endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report. Reprod. Biol. Endocrinol. 2011. V. 9: 122.
30. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. Fertil. and Steril. 2012. V. 98 (1). P. 11–20.

СТАТЬИ

УДК 619:615.33

**ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КРОВИ
И УРОВЕНЬ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЦЫПЛЯТ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИЛОЗИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ****Касьяненко Е.Ф.***Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, Санкт-Петербург,
e-mail: kasyanenko@rambler.ru*

Изучение действия продуктов микробиологического синтеза на физиолого-биохимический состав крови и иммунологический гомеостаз, в частности на неспецифические реакции защиты организма, носит высокоинформативный характер, позволяющий выявить ранние признаки их положительного или отрицательного влияния. Основной задачей исследования являлось выяснение влияния производных макролида тилозина: фармазина-Т, фразидина-50 и фармазина на гематологические, биохимические показатели крови и иммунный статус цыплят в критический период иммунодефицита в возрасте с 5 по 20 день жизни. Изменение показателей крови и факторов естественной гуморальной защиты изучали в динамике. Уровень бактерицидной активности сыворотки крови, бета-лизина и лизоцима использовали как показатель иммунологической реактивности организма. Анализ проведенных исследований подтвердил, что фармазин-Т, фразидин-50 и фармазин в терапевтических дозах в критические дни иммунодефицита цыплят (с 5 по 20 дни жизни) повышали белковый обмен и насыщение крови гемоглобином, оказывали ростостимулирующее действие. Фармазин-Т и фразидин-50 стимулировали естественную резистентность, повышая бактерицидную активность сыворотки крови, лизоцима и бета-лизина. Фармазин влияния на иммунитет не оказывал. В результате проведенных исследований пришли к выводу, что совместное применение иммуностимуляторов с фармазином-Т и фразидином-50 в терапевтических дозах при краткосрочной терапии нецелесообразно.

Ключевые слова: макролиды, тилозиновые антибиотики, иммунологический гомеостаз, цыплята, бактерицидная активность сыворотки крови, лизоцим, бета-лизин

**PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL COMPOSITION OF BLOOD
AND THE LEVEL OF NATURAL RESISTANCE OF CHICKENS DURING
THE USE OF TYLOSIN ANTIBIOTICS****Kasyanenko E.F.***Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, e-mail: kasyanenko@rambler.ru*

The study of the effect of microbiological synthesis products on immunological homeostasis, in particular on the nonspecific reactions of the body protection, is highly informative, allowing to identify early signs of their positive or negative impact. The main objective of the study was to determine the influence of derivatives of the macrolide tylosin: farmazine-T, fradizine-50 and farmazine on hematological and biochemical parameters of blood and on the immune status of the chicks during the critical period of immune deficiency from the 5th to the 20th day of life. Changes in blood counts and in factors of natural humoral protection were studied in dynamics. Bactericidal activity of blood serum, beta-lysine and lysozyme were used as an indicator of immunological reactivity. The analysis of the research showed that farmazine – T, fradizine – 50 and farmazine in therapeutic doses in the critical days of immunodeficiency of the chicks (from the 5th to the 20th day of life) raised protein metabolism and blood saturation with hemoglobin. They had growth effect. Farmazine – T and fradizine – 50 stimulated natural resistance by raising bactericidal activity of blood serum, lysozyme and beta-lisine. Farmazine had no effect on immunity. As a result of the studies concluded that the combined use of immunostimulants with farmazine-T and fradizin-50 in therapeutic doses in short-term therapy is not appropriate.

Keywords: macrolides, tylosin antibiotics, immunological homeostasis, chickens, bactericidal activity of blood serum, lysozyme, beta-lysine

В настоящее время все большее признание получает изучение влияния продуктов микробиологического синтеза на иммунологический гомеостаз, в частности на неспецифические реакции защиты организма, обладающие высокой информативностью показателей и позволяющие выявлять ранние признаки их положительного или отрицательного влияния. Это относится в первую очередь к антибиотикам, так как при действии их на организм зачастую отсутствует токсический эффект даже от приме-

нения больших доз. Среди них выделяется группа макролидов – малотоксичные, высокоэффективные антибиотики, обладающие антимикробным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, более полно изученные в медицине. Установлено, что действие макролидов на иммунную систему зависит от антибиотика, дозы и продолжительности их применения. Они могут усиливать иммунный ответ, а при длительном применении, наоборот, вызывать иммуносупрессию. По одной из теорий

механизм их влияния состоит в способности макролидов к аккумуляции в лейкоцитах (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) и их хемотаксису (миграции лейкоцитов из сосудистого русла) к очагу инфекции [1, 2]. Макролиды стимулируют фагоцитоз, ускоряют и облегчают дифференциацию макрофагов и увеличивают их киллерную активность. Они стимулируют окислительный (респираторный) взрыв в фагоцитах, наступающий после рецепции и захвата микроорганизмов и образования губительных для бактерий метаболитов кислорода и азота. В зависимости от концентрации и длительности терапии макролиды повышают или понижают синтез и поступление противовоспалительных факторов-цитокинов: туморнекротизирующих факторов (TNF) и интерлейкинов (IL) – 1, 6, 8, 10 из лейкоцитов, фагоцитов и клеток дыхательного эпителия. Предположительно, что макролиды влияют на регуляцию экспрессии генов (процесс передачи генетической информации от ДНК), участвующих в синтезе цитокинов в эукариотических клетках [3]. Наибольшая иммуномодуляторная активность обнаружена у широко используемых в медицине – азитромицина и кларитромицина [4]. Исключительно интересным фактом является не только стимуляция иммунной защиты, но и прекращение активации иммунитета по мере стихания инфекционного процесса [5]. По химическому строению антибиотики подгруппы тилозина относятся к макролидам и широко применяются в ветеринарной практике. Структура тилозина представляет собой 16-членный макролид, в состав которого входит тиланолидное кольцо и три сахара: микаминоза, микароза и мициноза. Данные о влиянии тилозиновых антибиотиков на иммунитет ограничены и получены в основном на лабораторных животных: свиньях и собаках. Препараты этой группы широко применяются в птицеводстве. Поэтому изучение влияния на уровень естественной резистентности птиц представляло несомненный интерес.

Естественная резистентность цыплят по данным Л.С. Колабской у молодняка кур мясных и яичных пород с 5- до 20-дневного возраста определяется на низком уровне, так как иммунная система находится в стадии формирования. У цыплят выявлено два критических физиологических периода, связанных с возрастными иммунодефицитами. Первый период – 4–5-й день постнатального развития, когда происходит рассасывание желточного мешка – главного органа кроветворения и лимфопоэза в эмбриональный период развития. Второй период начинается с 14–15 дня жизни,

когда происходит распад овариальных иммуноглобулинов матери [6]. По данным литературных источников период полураспада материнских антител происходит от 5 дня жизни до месяца в зависимости от иммунного статуса родителей [7]. В эти критические моменты жизни организм очень чувствителен к возбудителям болезни, особенно к заражению микоплазмой, так как микроб может распространяться трансовариально [8]. Предложенные для борьбы с микоплазмозом тилозиновые антибиотики особенно актуальны.

Основной задачей эксперимента было изучение влияния производных тилозина: фармазина-Т (Болгария), фармазина (Болгария) и фразидина-50 (Россия) на физиолого-биохимический состав крови и иммунный статус цыплят в критический период иммунодефицита в возрасте с 5 по 20 день жизни при краткосрочном применении. А также целесообразности одновременного применения тилозиновых антибиотиков и иммуномодуляторов.

Материалы и методы исследования

Фармазин-Т (Ф-Т) – техническая форма тилозина фосфата, изготавливаемая путем высушивания культуральной жидкости после ферментации актиномицета, в одном грамме которого содержится 100 мг антибиотика. Кроме АДВ в нем содержится 18,84 % минеральных веществ (CaCO_3 , NaCl и др.), 30 % белков и значительное количество свободных аминокислот: метеонин, аланин, глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты, фенилаланин, лейцин и др. Фразидин-50 (Ф-50) в 1 грамме содержит 50 мг тилозина фосфата и наполнитель, в состав которого входят свободные аминокислоты, витамины, ферменты, макро- и микроэлементы, липиды, в том числе фосфолипидные фракции. Фармазин (Ф) – растворимый 50% порошок тилозина тартрата. Исследование проводили на цыплятах кросса «Бройлер-6» в возрасте от 1 до 20 дней. Бройлеров разделяли на четыре группы по принципу аналогов. Птице первой группы назначали фармазин-Т (Ф-Т) в дозе 10 г/кг корма, второй – фразидин-50 (Ф-50) – в дозе 20 г/кг корма, третьей фармазин (Ф) – в дозе 1 г/л питьевой воды в течение 5 дней. Суточная доза по активно действующему веществу (АДВ) была одинаковой и составляла 80–85 мг/кг. Четвертая группа служила чистым контролем. Через 5, 10 и 20 дней с начала назначения препаратов брали кровь из подкрыльцовой вены и изучали следующие показатели: СОЭ, количество эритроцитов и лейкоцитов, содержание гемоглобина (HGB) и общего белка (Tb), бактерицидную

активность сыворотки крови, активность лизоцима и активность бета-лизуна.

Реакцию СОЭ проводили микрометодом Панченкова, реакцию оценивали через час. Подсчет количества эритроцитов и лейкоцитов проводили в камере Горяева. Из биохимических показателей определяли содержание гемоглобина колориметрическим методом, общий белок в сыворотке крови рефрактометрическим методом по В.В. Рудакову и соавт. Оценку влияния на иммунологический статус проводили по показателям естественной резистентности: бактерицидной активности сыворотки крови, активности лизоцима и бета-лизуна. Бактерицидная активность сыворотки крови (БАС) – свойство свежей сыворотки вызывать гибель в ней бактерий, обусловленный совокупным действием многих факторов, в том числе бета-лизуна и лизоцима. Уровень БАС является показателем активности фагоцитоза, а именно нейтрофилов и моноцитов, определяя антимикробные свойства крови и оценивая состояние иммунной системы. БАС крови устанавливали фотоэлектроколориметрическим методом (ФЭКМ) по О.В. Смирновой и Т.А. Кузьминой в модификации ВНИВИП. Важная роль в естественной резистентности принадлежит лизоциму. Он активизирует как фагоцитоз, так и образование антител, выполняет роль регулятора клеточной дифференциации, а также повышает эффективность системы комплемента и пропердина. Активность лизоцима в сыворотке крови определяли фотоэлектроколориметрическим методом (ФЭКМ) по А.Г. Дорофейчику в модификации ВНИВИП. Бета-лизин – тромбоцитарный катионный белок сыворотки крови, синтезируемый тромбоцитами. Активность В-лизуна в сыворотке крови птиц выясняли

ФЭКМ по О.В. Бухарину и соавт. в модификации ВНИВИП. Изменение параметров естественной гуморальной защиты, изучаемое в динамике, может быть использовано как показатель иммунологической реактивности организма [9]. Падение уровня БАС, лизоцима и бета-лизуна указывает на глубокие нарушения в иммунитете и является неблагоприятным прогностическим признаком. Кроме этого следили за динамикой роста цыплят и рассчитывали коэффициент роста. Коэффициент роста цыплят определяли по формуле

$$K = Wt / Wo,$$

где Wt и Wo – масса соответственно на начало и конец опыта.

Результаты исследований и их обсуждение

В ходе работы выяснили, что ни один из испытуемых антибиотиков не влиял на количество эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ. Эти показатели находились в пределах физиологической нормы и находились на уровне аналогичных референтных показателей. На всех этапах исследований концентрация гемоглобина была наиболее высокой в группах птиц, получавших Ф-Т и Ф-50. Так, на двадцатый день эксперимента под действием Ф-Т уровень HGB составлял $119,3 \pm 0,29$ г/л, что превышало контрольный показатель на 18,9%, под действием Ф-50 – $115,8 \pm 0,14$ г/л, что было выше уровня референта на 15,5%. У цыплят, которым выпаивали фармазин, этот показатель также достоверно превышал контрольные значения на 9,6% и был равен $109,9 \pm 0,24$ г/л. Концентрация гемоглобина во всех группах при этом не выходила за рамки физиологической нормы (рис. 1).

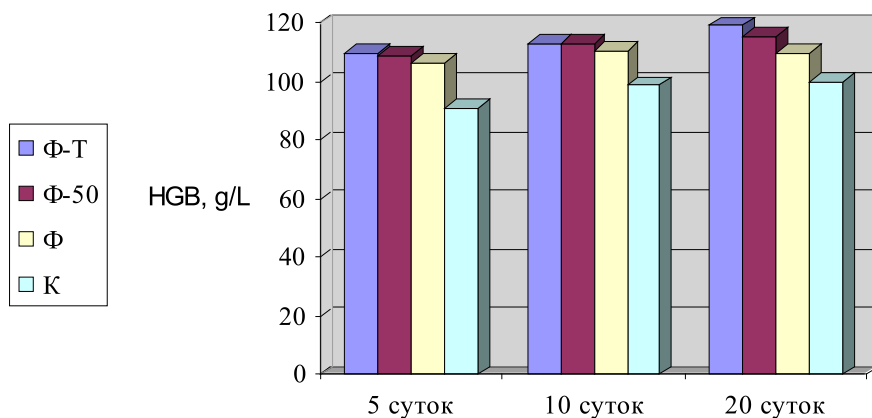


Рис. 1. Уровень гемоглобина в различные сроки после применения фармазина-Т, фразидина-50 и фармазина ($M \pm m$)

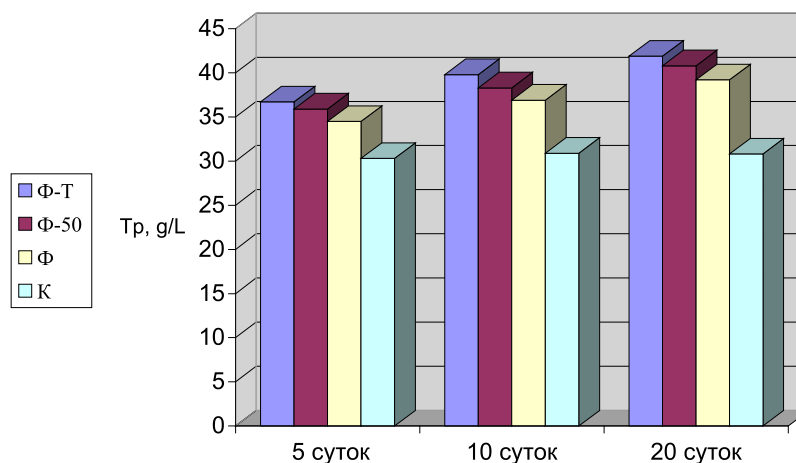


Рис. 2. Уровень общего белка в различные сроки после применения фармазина-Т, фразидина-50 и фармазина ($M \pm m$)

Динамика содержания общего белка представлена на рис. 2. Прослеживается постепенное достоверное повышение его уровня к концу эксперимента. У бройлеров, получавших фармазин-Т, уровень общего белка (Тр) был наиболее высоким через 20 суток – $41,9 \pm 0,06$ г/л и превышал контрольный показатель на 35,7%. К концу исследования под действием фразидина-50 концентрация общего белка была выше контроля на 32,5% и составляла $40,8 \pm 0,14$ г/л, а под действием фармазина – $39,2 \pm 0,25$ г/л, что было выше референта на 27,3%.

При выращивании цыплят мясных пород объективным показателем является динамика роста. Потребность тканей в поступлении кислорода и питательных веществ в ростовой период возрастает. Под действием антибиотиков повышение белкового обмена и уровня гемоглобина коррелировало с более активным наращиванием живой массы. В ходе исследований выяснили, что через 5 дней коэффициент роста бройлеров всех опытных групп был выше – $1,67-1,71$ против контроля $1,56$, но различия были недостоверны. Через 10 суток регистрировали наибольший прирост массы у цыплят, получавших фармазин-Т (коэффициент роста $3,35$) и фразидин-50 (коэффициент роста $3,26$). Птицы, получавшие фармазин, немного отставали (коэффициент роста $3,19$). Цыплята в контрольных группах хуже росли и развивались. Они были менее активны, не так интенсивно оперялись. Через 20 суток различия проявились наиболее ярко. Коэффициенты роста превышали референтный показатель на $56,7-53,7\%$ и составляли для Ф-Т – $6,36$, для Ф-50 – $6,34$, для Ф – $6,24$ против контрольного $4,06$. Помимо тилозина Ф-Т и Ф-50 содержат в составе на-

полнителя другие биологически активные вещества, способствующие улучшению обмена веществ и насыщению необходимыми нутриентами, что необходимо учитывать при анализе ростостимулирующей активности антибиотиков для животных [10]. Поэтому Ф-Т и Ф-50 показали более высокий уровень обмена и наращивание живой массы по сравнению с фармазином и контролем. Анализируя показатели естественной резистентности, отметили повышение активности лизоцима на протяжении всего периода исследования у птиц, получавших фармазин-Т. Активность лизоцима в группах бройлеров, получавших фразидин-50, также превышала контрольный через 10–20 дней. У цыплят, которым выпаивали фармазин, процент лизиса достоверно повышался по отношению к референту только на 20 день исследований. Активность бета-лизина через 5–10 дней изменялась незначительно. Только через 20 дней эксперимента зафиксировали достоверное увеличение этого показателя у птиц получавших Ф-Т на $15,1\%$, а Ф-50 на $12,6\%$. БАС увеличивалась только в группе птиц, получавших Ф-Т в среднем на $12,7-15,4\%$ и Ф-50 – на $11,1-12,5\%$ по сравнению с контролем. Изменения в динамике этого показателя под действием Ф носили недостоверный характер (таблица).

Заключение

Проведенный анализ показал, что под действием фармазина-Т, фразидина-50 и фармазина усиливался белковый обмен, повышалось насыщение крови гемоглобином. Бройлеры лучше росли и развивались. Наибольший ростостимулирующий эффект отметили у фармазина-Т и фразидина-50.

Показатели естественной резистентности в различные сроки применения фармазина-Т, фразидина-50 и фармазина (М ± м)

Показатели	Время, сутки	Фармазин-Т	Фразидин-50	Фармазин	Контроль
Активность лизоцима, % лизиса	5	13,31 ± 1,06*	13,10 ± 1,67	12,98 ± 1,27	11,06 ± 1,08
	10	13,11 ± 0,92*	12,95 ± 0,63*	12,75 ± 0,08	10,54 ± 0,91
	20	13,56 ± 1,36*	12,92 ± 1,15*	12,53 ± 1,04*	10,33 ± 0,16
Активность бета-лизина, % лизиса	5	33,53 ± 2,16	34,64 ± 2,29	33,98 ± 3,12	33,61 ± 1,27
	10	30,96 ± 0,92	31,15 ± 3,08	30,64 ± 2,27	30,29 ± 0,68
	20	32,86 ± 1,57*	32,17 ± 1,56*	31,19 ± 1,91	28,56 ± 1,14
Бактерицидная активность, %	5	21,30 ± 2,72	20,05 ± 0,28	19,98 ± 3,16	19,81 ± 1,34
	10	27,24 ± 0,19*	26,21 ± 1,25*	23,89 ± 1,19	23,60 ± 1,12
	20	33,98 ± 1,64*	33,92 ± 1,79*	32,56 ± 2,21	30,14 ± 0,69

Примечание: * – $P < 0,05$ – рассчитана по сравнению с контролем.

При краткосрочном применении (5 суток) в терапевтических дозах фармазин-Т (10 г/кг корма) и фразидин-50 (20 г/кг корма) обладали иммуностимулирующим действием, повышали естественную резистентность цыплят. В ходе эксперимента наблюдали достоверное увеличение БАС, активности лизоцима и к 20 дню исследований – активности бета-лизина. Фармазин в дозе 1 г/л питьевой воды иммуностимулирующего влияния не оказывал, но и не угнетал естественную резистентность цыплят. По результатам исследования можно сделать вывод. При краткосрочной терапии (5 суток) в терапевтических дозах применение тилозиновых антибиотиков фармазина-Т и фразидина-50 совместно с иммуномодуляторами нецелесообразно. Дальнейшее изучение влияния тилозиновых производных на иммунологический гомеостаз птиц представляет несомненный научный интерес.

Список литературы

1. Bulska Magdalena, Orszulak-Michalak Daria. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of macrolides. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2014. Vol. 27. no. 1. P. 61–64. [Electronic resource]. URL: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/cipms.2014.27.issue-1/cipms-2014-0015/cipms-2014-0015.pdf> (date of access: 15.09.2019).
2. Zarogoulidis P. et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical

practise in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 68. P. 479–503. [Electronic resource]. URL: https://www.researchgate.net/publication/51820039_Macrolides_From_in_vitro_anti-inflammatory_and_immunomodulatory_properties_to_clinical_practice_in_respiratory_diseases (date of access: 15.09.2019).

3. Деблик А.Г. Функциональная морфология периферических органов иммунитета цыплят при применении пробиотиков: автореф. дис. ... канд. ветер. наук: 16.00.02. Уфа, 2007. 18 с.

4. Rubin B.K., Henke M.O. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest*. 2004. Vol. 125. P. 70–78.

5. Карпов О.И. Макролиды как противовоспалительные агенты. *Medi.ru*. 2007. [Электронный ресурс]. URL: <https://medi.ru/info/3512/> (дата обращения: 15.09.2019).

6. Колбаская Л.С., Попова В.Д., Маккаевская Е.А., Колупаева Е.Д. Рекомендации по определению показателей естественной резистентности крови птиц. СПб., 1980. 34 с.

7. Садовников Н.В., Придыбайло Н.Д., Верещак Н.А., Заслонов А.С. Общие и специальные методы исследования крови птиц промышленных кроссов. Екатеринбург – Санкт-Петербург: Уральская ГСХА, НПП «АВИВАК», 2009. С. 6.

8. Черкасова В.В., Зеленский К.С. Гематологические и биохимические показатели крови цыплят-бройлеров в онтогенезе // *Известия Оренбургского аграрного университета*. 2009. № 4 (24). С. 60–63.

9. Балаклиец Н.И. Основы учения об иммунитете // *Очерки по микробиологии. Микроорганизмы: жизнедеятельность, распространение и взаимодействие*. 2011–2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://mikrobio.balakliets.kharkov.ua/contents-3-1-1.html> (дата обращения: 15.09.2019).

10. Радуй А.Л. Содержание общего белка в крови цыплят при разном уровне обеспеченности рациона треонином // *Ветеринария Кубани*. 2012. № 3. С. 27–28.

СТАТЬИ

УДК 551.465

ЦИФРОВАЯ ГОЛОГРАФИЯ И ГИДРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ. ОПЫТ МОРСКИХ РАБОТ

¹Дёмин В.В., ¹Давыдова А.Ю., ^{1,2}Оленин А.Л., ¹Половцев И.Г., ¹Ольшук А.С.

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск;

²Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН, Москва, e-mail: dyomin@mail.tsu.ru,
olenin.al@ocean.ru, polovcev_i@mail.ru

Для замены традиционного забора проб сетями с требуемых горизонтов и исключения рутинной ручной лабораторной обработки в разное время созданы различные экспериментальные приборы для автоматизированного исследования планктона *in situ*, но никакие из них не получили широкого признания у океанологов. Ранее нами было показано, что, несмотря на прямые измерения, разделить различные таксономические группы сообщества (например, фитопланктон от зоопланктона) с помощью устройств подобных ТРАП не представляется возможным. Представлены результаты морских измерений с использованием погружаемой цифровой голографической камеры. Работы выполнены летом 2016 г. в акватории Карского моря с помощью измерительно-технологической платформы с борта НИС «Академик Мстислав Келдыш» (66 рейс). Осуществлены зондирования до 240 м с успешной записью около 100 Гб цифровых голографических кадров с привязкой к глубине и гидрофизическим параметрам *in situ*, что составило фактографический материал настоящей работы. Последующая обработка позволила получить морские данные о планктоне Карского моря (получены *in situ* оценочные морские данные реального времени, характеризующие планктонное сообщество акватории Карского моря) и продемонстрировать возможности цифровой голографии для гидробиологии океана. Обсуждаются перспективы применения технологии для оперативных океанографических измерений.

Ключевые слова: зоопланктон, цифровая голография, мониторинг, биопродуктивность, биоразнообразие, биоиндикация

DIGITAL HOLOGRAPHY AND HYDROBIOLOGICAL MEASUREMENTS. EXPERIENCE OF MARINE WORKS

¹Demin V.V., ¹Davydova A.Yu., ^{1,2}Olenin A.L., ¹Polovtsev I.G., ¹Olshukov A.C.

¹National Research Tomsk State University, Tomsk;

²Institute of Oceanology P.P. Shirshov RAS, Moscow, e-mail: dyomin@mail.tsu.ru,
olenin.al@ocean.ru, polovcev_i@mail.ru

To replace the traditional sampling by networks from the required horizons and to exclude routine manual laboratory processing, various experimental devices for automated *in situ* plankton research were created at different times, but none of them were widely recognized by oceanologists. We previously showed that, despite direct measurements, it is not possible to separate various taxonomic groups of the community (for example, phytoplankton from zooplankton) using devices like TRAP. The results of marine measurements using an immersion digital holographic camera are presented. Registration works were performed in the summer of 2016 in the Kara Sea using the measuring and technological platform from the board of the R / V «Akademik Mstislav Keldysh». Soundings of up to 240 meters were carried out with the successful recording of about 100 GB of digital holographic frames with reference to depth and hydrophysical parameters *in situ*, which constituted the factographic material of the present work. Subsequent processing made it possible to obtain marine data on the plankton of the Kara Sea (real-time estimated marine data obtained *in situ* characterizing the planktonic community of the Kara Sea) and demonstrate the capabilities of digital holography for ocean hydrobiology. The prospects of applying the technology for operational oceanographic measurements are discussed.

Keywords: zooplankton, digital holography, monitoring, bio productivity, biodiversity, bioindication

Для замены традиционного забора проб сетями с требуемых горизонтов и исключения рутинной ручной лабораторной обработки в разное время созданы различные экспериментальные приборы для автоматизированного исследования планктона *in situ*, но никакие из них не получили широкого признания у океанологов. Следует отметить серию гидробиологических измерителей ТРАП разработки ВНИРО [1, 2]. Однако, несмотря на прямые измерения, разделить различные таксономические группы сообще-

ства (например, отделить фитопланктон от зоопланктона) с помощью устройств подобных ТРАП не представляется возможным.

Основные задачи гидробиологических измерений планктона можно сформулировать в виде задач «ЗБ мониторинга»:

– мониторинг (в том числе подспутниковый) биопродуктивности с целью оценки кормовой базы,

– определение динамики развития водоемов посредством мониторинга видового биоразнообразия планктона,

– мониторинг экологической обстановки в водных акваториях с целью предупреждения экологических катастроф посредством биоиндикации.

Здесь понятие «мониторинг» является принципиально важным, поскольку именно постоянное измерение позволяет сделать эти измерения информативными.

Материалы и методы исследования

В Лаборатории радиофизических и оптических методов изучения окружающей среды Национального исследовательского Томского государственного университета (ТГУ) с 2000 г. ведутся работы по разработке методов и созданию цифровых голографических камер для регистрации частиц. Цифровая голографическая камера (DHC – Digital Holographic Camera) для исследования частиц в среде обитания (*in situ*) может стать основой для создания средств измерения – датчиков (сенсоров) морских планктонных частиц, выполняющих функции ЗБ-мониторинга [3–6]. При этом большое значение имеет как техническая реализация самой погружной камеры, так и проблемно ориентированное программное обеспечение DHC-технологии, увязанное с временными процессами объекта измерений, скоростью обмена и передачи информации. Подробнее об использовании цифровой голографии для

исследования частиц в воде можно ознакомиться в [7–11].

В 2016 г. в рамках экспедиции ИО РАН был испытан с борта НИС «Академик Мстислав Келдыш» (66 рейс) аппаратно-программный комплекс (АПК), включающий DHC и другие сенсоры, а также разработанную в ИО РАН систему доставки сенсоров в исследуемый горизонт и передачи информации на борт судна.

Общий вид погружаемого устройства с голографическим модулем линейной компоновки показан на рис. 1. Основные его части – это расположенные в двух прочных глубоководных корпусах с иллюминаторами и разъемами лазерный освещающий блок и регистрирующий блок со смарт-камерой, соединенные линией синхронизации. Один из корпусов (освещающий блок) предназначен для размещения лазера, оптической системы для формирования пучка оптического излучения, устройства управления электропитанием, аккумуляторных батарей. Во втором корпусе (регистрирующий блок) размещается оптическая система для приема оптического излучения, смарт-камера, устройство управления режимами работы, устройство хранения информации (дисковый накопитель), устройство синхронизации. Корпуса электрически соединены между собой и с другими устройствами АПК через герметичные разъемы.

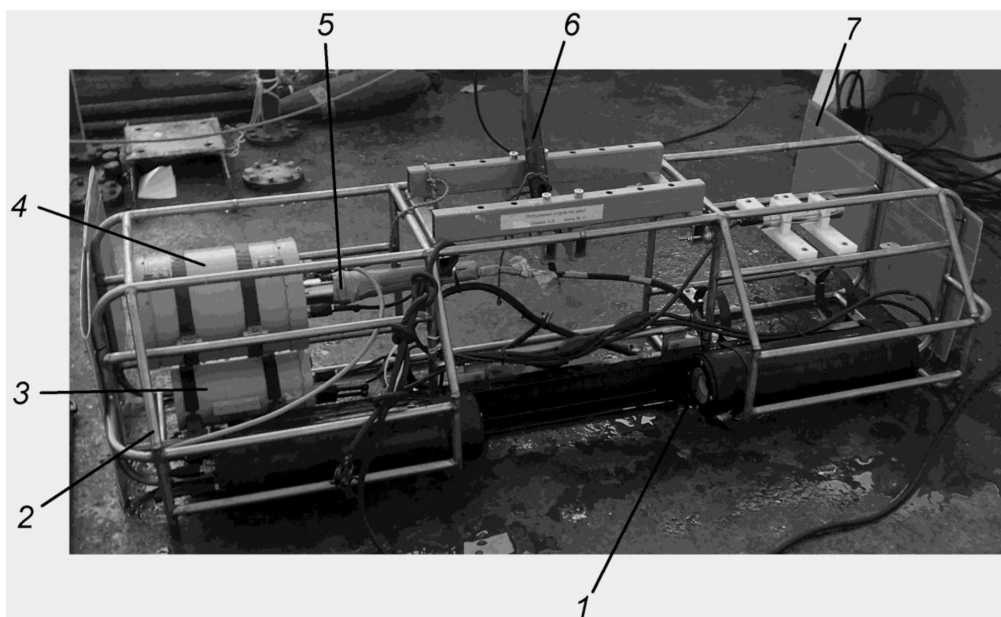


Рис. 1. Общий вид погружаемого устройства с DHC (1 – DHC; 2 – рама; 3 – гидрофизический модуль; 4 – блок связи и питания; 5 – гермоввод кабель-троса; 6 – силовая заделка кабель-троса; 7 – стабилизатор гидродинамический)

Для обеспечения измерений использована измерительно-технологическая платформа (ИТП) разработки ИО РАН [12], обеспечивающая для погружаемого устройства зондирование на глубину до 300 м, канал связи Ethernet 1Gb с судовым блоком, электропитание, измерение гидрофизических условий в точке измерения, возможность наблюдения и записи голографических кадров с заданной глубины и в реальном времени. По линии 1Gb организована прямая связь АПК и судового ноутбука с программным обеспечением для регистрации голограмм. Гидрофизический модуль ИТП организует сбор данных датчиков глубины, давления и проводимости, кроме того, регистрируется электропроводность морской воды другим экспериментальным измерительным датчиком разработки ТГУ – микроволновым датчиком. Таким образом, регистрируются голограммы в привязке к гидрофизическим условиям *in situ*. Электропитание ИТП организовано от корабельной сети 220 В, 50 Гц. На раме, сваренной из титановой трубы, консолю вынесен модуль ДНС. За ним расположены герметичные корпуса гидрофизического модуля, блока связи и питания, датчики давления, температуры и проводимости. Рама подвешивается на кабель-тросе через силовую заделку, оптические и электрические линии кабель-троса подключены к блоку связи и питания через

гермоввод. Подключение всех остальных кабелей выполнено глубоководными разъемами Birns. Расчетная рабочая глубина всех герметичных корпусов 600 м.

Результаты исследования и их обсуждение

Карта района работ представлена на рис. 2, красными точками показаны наиболее информативные места исследования.

В экспедиции были зарегистрированы более 300 голограмм (взяты голографические пробы) в различных географических координатах в различные моменты времени. Голограммы были обработаны в лабораторных условиях с использованием программного обеспечения, основанного на ДНС-технологии.

Ниже представлены результаты этой обработки, показывающие возможности подводной цифровой голографии для гидробиологических исследований в разрезе задач ЗБ мониторинга.

Мониторинг биопродуктивности. Информативной составляющей являются интегральные характеристики планктонных распределений, а именно зависимость биомассы, среднего размер частиц и планктонных концентраций от координаты. Это важно при изучении пищевых цепочек, когда исследуется вопрос о биопродуктивности или кормовой базе в аквакультуре, рыбоводстве или рыболовстве.



а)



б)

Рис. 2. а) Карта морских работ с использованием АПК, проведенных в составе 66 Арктической экспедиции ИО РАН на НИС «Академик Мстислав Келдыш». Красными точками отмечены места регистрации голографических проб; б) АПК на корме НИС «Академик Мстислав Келдыш»:

1 – погружаемый АПК с камерой ДНС, 2 – электрическая лебедка ВОЛС, 3 – кормовая П-рама, 4 и 5 – канифас блоки, 6 – панель управления лебедки

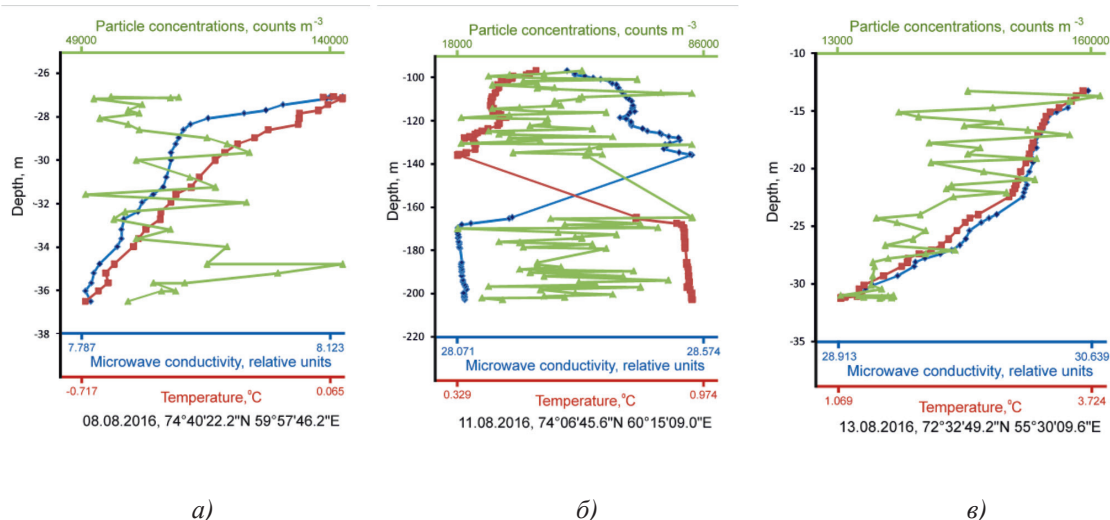


Рис. 3. Профили концентрации планктона (зеленая линия), микроволновой проводимости (синяя линия) и температуры (красная линия) по глубине, зарегистрированные 8 августа 2016 (а), 11 августа 2016 (б) и 13 августа 2016 (в) в акватории Карского моря около Новой Земли

Во время погружения и поднятия ДНС камеры регистрируются видеопоследовательности голограмм и измеряются гидрофизические параметры воды – проводимость и температура. Зарегистрированные цифровые голограммы и измеренные параметры передаются на судовой компьютер для последующей обработки и восстановления голографических изображений планктонных частиц. Обработанные данные по планктону позволяют пересчитать частицы и отобразить информацию в виде пространственно-временных распределений интегральных параметров.

На рис. 3 приведены результаты обработки голографических проб по ДНС технологии, демонстрирующие возможности для решения практических задач, связанных с измерением пространственного распределения планктона с целью оценки кормовой базы в совокупности с данными по гидрофизике (в том числе и для подспутниковой калибровки).

Здесь представлены профили концентрации частиц, температуры и микроволновой проводимости по глубине в акватории Карского моря около Новой Земли для трех стационарных стоянок, разное время (координаты стационарных стоянок корабля: (а) 74°40'22.2"N 59°57'46.2"E, (б) 74°06'45.6"N 60°15'09.0"E, (с) 72°32'49.2"N 55°30'09.6"E). Надежность данных, полученных для концентраций частиц, подтверждается сравнением с данными по гидрофизическим параметрам воды. Коэффициент корреляции голографических

данных и гидрофизических измерений составил 73% по проводимости и 75% по температуре. Это является достаточно хорошим соответствием и свидетельствует о достоверности измеренной информации.

Для оперативных измерений оценим τ_p^{bp} – время получения одного отсчета при мониторинге пространственных распределений интегральных характеристик планктона (мониторинг биопродуктивности). Примем, в качестве исходных данных:

- скорость судовой лебедки 1 м/с (скорость сканирования пространства),
- объем воды, необходимый для формирования 1 отсчета – 10 л/с (для устройств ТРАП имеет место 2–7 л/с),
- объем воды, регистрируемый за одну экспозицию – 1 л (для ДНС).

Тогда необходимое время получения одного отсчета (одной экспозиции) $\tau_p^{bp} = 0,1$ с, а одна точка графика формируется усреднением измерений по десяти таким отсчетам (экспозициям), сделанных на 1 м профиля по глубине (для краткости в дальнейшем будем говорить, что размер одного пикселя профиля по глубине составит $l_{\text{пикс}}^{bp} = 1$ м).

Заметим, что при уменьшении $l_{\text{пикс}}^{bp}$ уменьшится репрезентативность выборки. А в рассматриваемом случае мониторинга биопродуктивности необходимо, чтобы планктонные особи, составляющие выборку (зарегистрированные в пробе), были различными (из неперекрывающихся объемов) в каждом отсчете (кадре). Поэтому размер пикселя профиля по глубине – 1 м представляется наиболее целесообразным.

Мониторинг видового биоразнообразия планктона. Информативной составляющей для этого вида мониторинга является относительное содержание особей различного вида в анализируемом планктонном сообществе, выраженное в виде относительных концентраций или относительных биомасс, т.е. для мониторинга биоразнообразия необходимо в режиме реального времени выполнять классификацию планктона. Это важно при оценке перспектив развития водоема с различными целями: изучение биоразнообразия акватории, оценка биопродуктивности, определение качества воды, экологический мониторинг воздействия антропогенных факторов на акваторию. Отметим, что экологический мониторинг водных объектов предусмотрен законодательством РФ [13, 14].

В настоящей работе реализован предложенный нами ранее алгоритм [4] быстрой классификации планктона до уровня отрядов. На рис. 4 представлено фото, которое иллюстрирует работу алгоритма ДНС по обработке данных одной планктонной пробы с представлением результатов классификации по размерным группам в виде гистограммы.

Для успешной работы алгоритма классификации планктона до уровня отрядов необходима предварительно подготовленная база данных по планктону данной акватории. Для Карского моря на основе

обработанных голограмм была сформирована такая база. Время, затраченное на обработку 300 голограмм для создания такой базы, считая восстановление голографических изображений планктонных частиц, обработку и собственно классификацию, составило ~1,5 ч работы стационарного компьютера.

В качестве одного из таксономических признаков в предлагаемом алгоритме быстрой автоматической классификации используется морфологический параметр, а морские частицы размером более 200 мкм делятся на 7 таксономических групп: *Appendicularia*, *Copepoda*, *Cladocera*, *Rotifera*, колонии и цепочки фитопланктона, другие. Достоверность данных, полученных ДНС-классификацией, подтверждается сравнением с результатами «ручной классификации», выполненной оператором. Правильность классификации составляет 73%. Следует также отметить возможность отделения фитоорганизмов от зоопланктона. Результаты обработки данных для трех станций на карте морских работ вблизи Новой Земли (место выполнения работ на рис 2, а, обведено кругом) приведены на рис. 5. На пяти других станциях концентрации планктона оказались недостаточными для репрезентативного анализа. Здесь представляется интересным неожиданно большое содержание аппендикулярии в планктонных пробах в сравнении с известными данными [15].

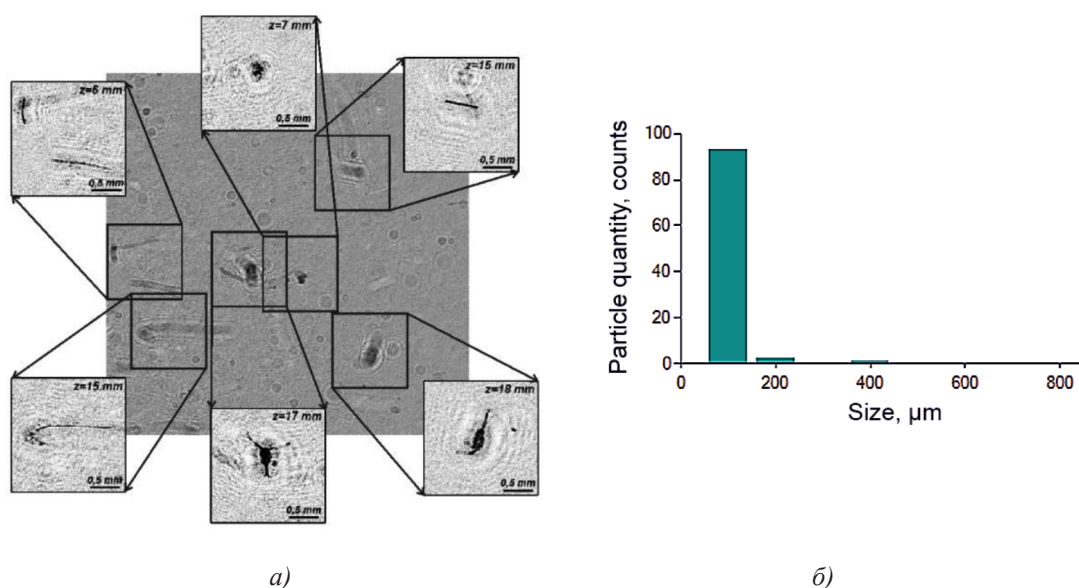


Рис. 4. (а) Цифровая голограмма и восстановленные изображения планктонных частиц, (б) гистограмма распределения планктонных частиц по размерам, зарегистрированная на глубине – 22,12 м в ходе экспедиции в Карском море 13 августа 2016 г. на станции с координатами 72°32'49.2" N, 55°30'09.6" E

Для оценки получения одного отсчета (необходимого для обеспечения мониторинга биоразнообразия планктона, а также для биондикации) примем, что, в отличие от мониторинга биопродуктивности, биоразнообразие является достаточно стационарной величиной, поскольку относительные концентрации планктона обычно могут меняться в течение суток под действием гидрофизических факторов, связанных, например, с приливами и отливами. Иные факторы, влияющие на планктон, имеют заведомо большие длительности, значит, суточный цикл является среди них минимальным по длительности. Поэтому уместно принять максимальное время на получение одного результата по планктонной классификации в одной точке пространства за ~30 мин, для суточного мониторинга достаточно такие отсчеты выполнять через 2 ч, т.е. за сутки получается 10–12 отсчетов. Здесь же следует отметить, что, в отличие от предыдущей задачи, мониторинг биоразнообразия нет смысла выполнять в режиме сканирования пространства, поскольку, ввиду подвижности планктонных особей, достаточно использовать стационарные стоянки прибора, определенные в местах максимальной концентрации планктона, например по результатам изучения с использованием вышеописанной методики мониторинга биопродуктивности.

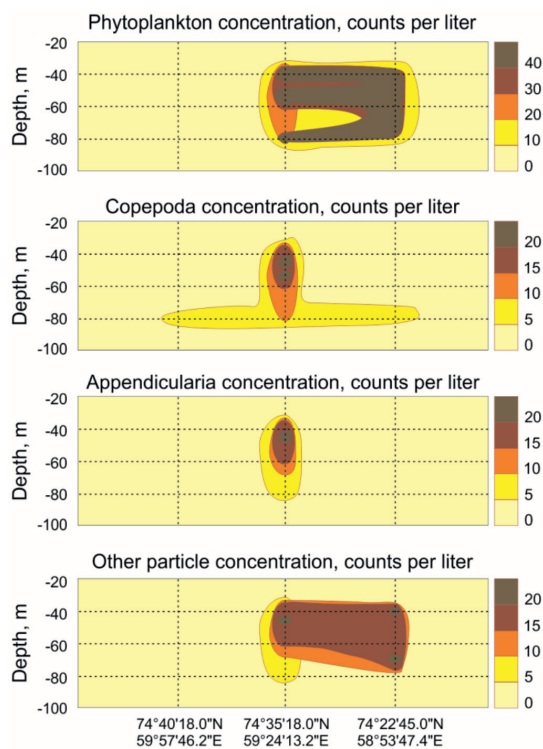


Рис. 5. Карты планктонных концентраций с классификацией по отрядам основных групп планктона

Оценим требуемую производительность канала связи с судном (или береговой станцией). Объем одной цифровой голограммы можно оценить в 1 Гб, поэтому для решения вычислительной задачи на борту судна необходим высокопроизводительный канал связи 10 Гб в с (см. оценки по τ_p^{6n}), достижимый только в технологии ВОЛС. Если вычислительную задачу по цифровой голографии планктона решать на борту погружаемого устройства, то возможно использование традиционных низкоскоростных каналов связи, подобных используемым на CTD-зондах. Это, в сочетании с положительными результатами, полученными по материалам экспедиции, дает основание ставить вопрос о необходимости разработки малогабаритной сетевой версии цифрового голографического датчика планктона с применением спецпроцессоров, реализующих технологию ДНС.

Выводы

1. В ходе морских работ и последующей обработки наглядно продемонстрированы возможности цифровой голографии для гидробиологии океана в задачах ЗБ мониторинга.

2. Использование измерительно-технологической платформы позволило обеспечить эффективный и производительный канал связи для цифровой голографической камеры (ДНС).

3. Получены *in situ* оценочные морские данные реального времени, характеризующие планктонное сообщество акватории Карского моря.

4. Определены технические характеристики цифровых голографических аппаратно-программных комплексов для гидробиологического ЗБ мониторинга.

Исследование выполнено при поддержке программы «Повышение конкурентоспособности Томского государственного университета» в рамках фонда Д.И. Менделеева.

Авторы выражают глубокую благодарность руководителю экспедиции, зам. директора ИО РАН М.В. Флинту за постоянное внимание к исследованиям и полезные обсуждения результатов.

Список литературы

1. Левашов Д.Е. Техника экспедиционных исследований: Инструментальные методы и технические средства оценки промыслово значимых факторов среды. М.: Изд-во ВНИРО, 2003. 400 с.
2. Levashov D.E., Mikheyich P.A., Sedov A.Yu., Kantakov G.A., Voronkov A.P. Laser plankton meter TRAP-7A, a new sensor for CTD probing. *Sea Technology*. 2004. V. 45 (2). P. 61–65.
3. Дёмин В.В., Оленин А.Л., Половцев И.Г., Камнев Д.В., Козлова А.С., Олышук А.С. Морские испытания

цифрового голографического модуля с использованием измерительно-технологической платформы // Океанология. 2018. Т. 58. № 5 С. 817–828.

4. Дёмин В.В., Половцев И.Г., Давыдова А.Ю. Физические основы метода определения геометрических характеристик и распознавания частиц в цифровой голографии // Известия высших учебных заведений. Физика. 2017. Т. 60. № 11. С. 174–176.

5. Dyomin V.V., Olshukov A.S., Davydova A.Y. Data acquisition from digital holograms of particles. Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. 2018. Vol. 10677. P. 106773B-1-106773B-11.

6. Dyomin V., Polovtsev I., Olshukov A., Davydova A. DHC Sensor – A Tool for Monitoring the Plankton Biodiversity in a Habitat. In 2018 OCEANS – MTS/IEEE Kobe Techno-Oceans (OTO) (pp. 1–5). IEEE. (2018).

7. Bochdansky A.B., Jericho M.H., Herndl G.J. Development and deployment of a point-source digital inlineholographic microscope for the study of plankton and particles to a depth of 6000 m in Limnol. Oceanogr.: Methods 11, 28–40 (2013).

8. Hobson P.R., Watson J. The principles and practice of holographic recording of plankton. J. Opt. A: Pure Appl. Opt. 2002. V. 4. P. 34–S49.

9. Liu Z., Watson J., Allen A. Efficient image preprocessing of digital holograms of marine plankton. IEEE Journal of Oceanic Engineering. 2017. Vol. 43(1). P. 83–92.

10. Rotermund L.M., Samson J., Kreuzer H.J. A Submersible Holographic Microscope for 4-D In-Situ Studies of Micro-Organisms in the Ocean with Intensity and Quantitative Phase Imaging. J. Marine. Sci. Res. Dev. 2016. Vol. 6(1). P. 181.

11. Tan S., Wang S. An approach for sensing marine plankton using digital holographic imaging. Optik International Journal for Light and Electron Optics. 2013. Vol. 124. P. 6611–6614.

12. Смирнов Г.В., Матишов Г.Г., Оленин А.Л., Анстов Е.А., Григоренко К.С., Степаньян О.В. Морские испытания многоканальной измерительно-технологической платформы // Вестник южного научного центра. 2014. Т. 10. № 3. С. 54–60.

13. Водный кодекс РФ от 03.06.2006 № 74-ФЗ (ред. от 02.08.2019) [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/12147594/> (дата обращения: 30.10.2019).

14. Федеральный закон «Об охране окружающей среды» от 10.01.2002 № 7-ФЗ (ред. от 27.12.2018) [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/12125350/> (дата обращения: 30.10.2019).

15. Matishov G., Makarevich P., Timofeev S., et al. Biological Atlas of the Arctic Seas 2000: Plankton of the Barents and Kara Seas. International Ocean Atlas Series. 2000. Vol. 2.

УДК 621.438

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УГЛА ПОДАЧИ ТОПЛИВА НА ПРОЦЕССЫ ГОРЕНИЯ ЗА ТУРБИННЫМИ ПРОФИЛЯМИ

Катранова Г.С.*Алматинский университет энергетики и связи, Алматы, e-mail: gaziza.katranova@gmail.com*

В данной статье приведены результаты экспериментального исследования влияния угла φ подачи топлива на профиль лопатки с углом накладки β равным 45° . В рамках данного эксперимента анализировалось, как изменение угла φ подачи топлива воздействует на длину факела, температуры на выходе из камеры сгорания и образование оксидов азота. Рассматривалось три варианта подачи топлива: в первом варианте топливо подавалось под углом $\varphi = 0^\circ$, второй вариант подачи топлива подразумевал изменение угла φ до 15° , в третьем – угол φ подачи топлива на профиль был равным 30° . В результате экспериментов было выявлено, что увеличение угла φ подачи топлива на профиль лопатки приводит к повышению температуры на выходе из камеры сгорания, увеличению длины факела пламени и повышению концентрации оксидов азота. Полученные результаты позволяют подтвердить перспективность применения удобообтекаемых турбинных профилей для создания новых фронтальных устройств, положительное влияние регулируемых накладок на повышение эффективности процесса горения и пределы устойчивости горения, а также влияние изменения угла φ подачи топлива на турбинный профиль на качество перемешивания топлива с воздухом.

Ключевые слова: турбинные профили, оксиды азота, температура, горение

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF THE FUEL SUPPLY ANGLE ON THE COMBUSTION PROCESSES FOR TURBINE PROFILES

Katranova G.S.*Almaty University of Energy and Communications, Almaty, e-mail: gaziza.katranova@gmail.com*

This article presents the results of an experimental study of the influence of the fuel supply angle φ on the blade profile with a lining angle β equal to 45° . In the framework of this experiment, it was analyzed how a change in the fuel supply angle φ affects the length of the flame, the temperature at the outlet of the combustion chamber, and the formation of nitrogen oxides. Three fuel delivery options were considered: in the first embodiment, fuel was supplied at an angle of $\varphi = 0^\circ$, the second variant of fuel supply implied a change in the angle φ to 15° , and in the third, the angle φ of fuel supply to the profile was 30° . As a result of the experiments, it was found that an increase in the angle φ of fuel supply to the blade profile leads to an increase in temperature at the outlet of the combustion chamber, an increase in the length of the flame and an increase in the concentration of nitrogen oxides. The results obtained confirm the promising use of streamlined turbine profiles for the creation of new front-end devices, the positive effect of adjustable plates on increasing the efficiency of the combustion process and the limits of combustion stability, as well as the effect of changing the angle φ of the fuel supply on the turbine profile on the quality of mixing the fuel with air.

Keywords: turbine profiles, nitrogen oxides, temperature, burning

Население нашей планеты, по оценке ООН, в 2019 г. достигло показателя в 7,7 млрд чел. и будет только расти [1]. Такой рост численности человечества не может не влиять на рост производства и масштабов потребления, что оказывает значительное влияние на окружающую среду.

Перед промышленностью остро встает вопрос обеспечения населения необходимым количеством тепловой и электрической энергии, при этом не менее важны вопросы снижения нагрузки на экологию планеты. Поэтому исследования технологий сжигания газообразного топлива в газотурбинных установках изучаются мировым научным сообществом на протяжении многих лет [2, 3] и в современных реалиях не теряют своей актуальности [4–6].

Известно, что процессы подачи и подготовки топлива имеют первостепенное значение для горения и являются важной частью организации рабочего процесса в камерах сгорания. Безусловно, угол пода-

чи топлива также влияет на эффективность горения за профилями, и его выбор важен при разработке новых конструкций микромасштабных устройств.

Ранее автором, совместно с исследовательской группой, было проанализировано влияние угла β между турбинным профилем и накладкой на процессы горения в камере сгорания ГТУ [6]. На основании полученных экспериментальных данных и проведенного анализа было сделано заключение, что с точки зрения оптимизации процесса горения в камере сгорания ГТУ наиболее рационально применять турбинные профили с углом β между профилем и накладкой равным 45° .

Цель исследования: изучение влияния угла φ подачи топлива на турбинный профиль с накладкой в 45° на концентрацию оксидов азота, длину факела, стабилизацию пламени и температуры на выходе из камеры сгорания ГТУ. На рис. 2 представлен общий вид профиля.

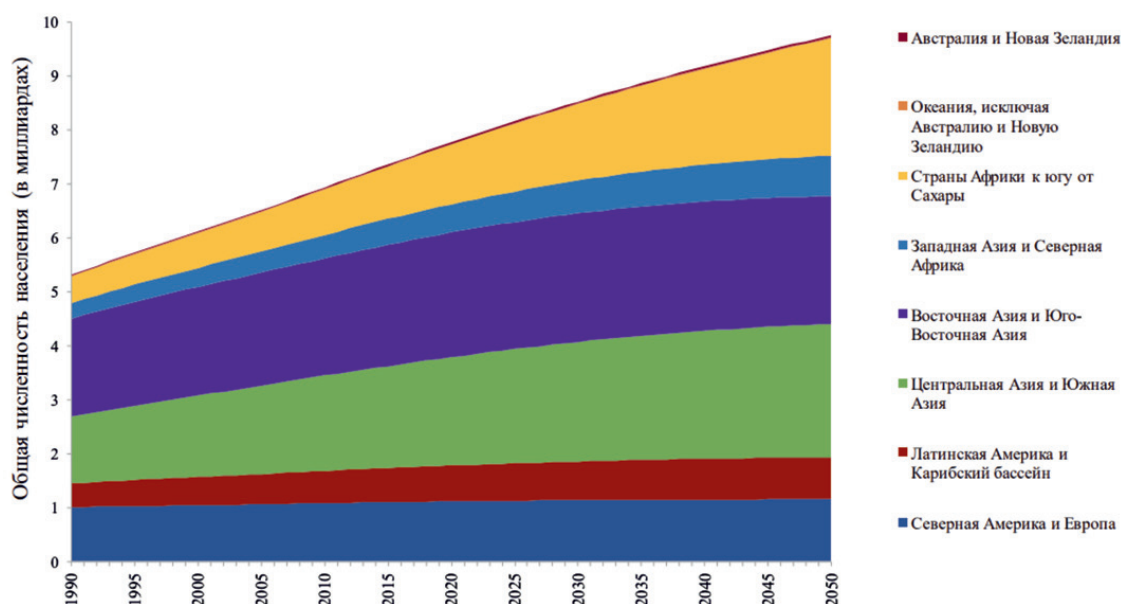


Рис. 1. Население мира по регионам, 1990–2050 гг. [1]

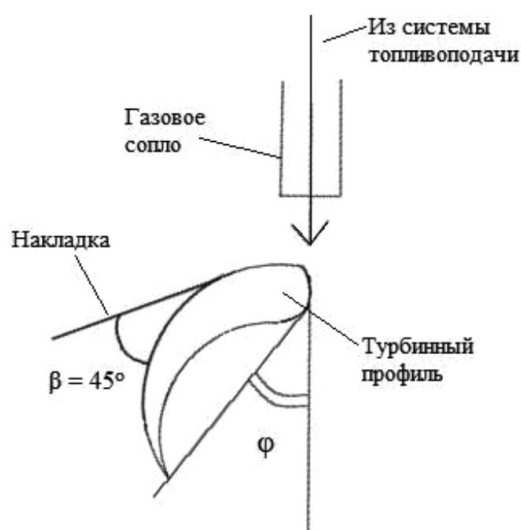


Рис. 2. Общий вид профиля

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования была использована экспериментальная установка. Ее принципиальная схема представлена на рис. 3.

Пропан находится в баллонах. Регулировка давления и расхода топлива осуществлялась клапаном, манометром и клапаном для снижения давления. Электрический расходомер использовался для контроля

расхода топлива, с точностью 1 % по всему диапазону измерений.

В связи с тем, что при проведении эксперимента изучалось неперемешанное (диффузионное) горение, процесс перемешивания топлива с воздухом происходил непосредственно в зоне горения. За профилями установлено зажигание искрового типа, которое использовалось для поджога топлива. Замер температур осуществлялся посредством термопар (хромель-алюмель) диаметрами 0,5 мм, расположенных радиально на выходе из камеры сгорания. Для замеров параметров уходящих газов был использован стационарный газоанализатор с погрешностью 5 %. Снимки производились цифровой фотокамерой с высоким разрешением.

В рамках данного исследования изучалось влияние угла ϕ подачи топлива на турбинный профиль с накладкой в 45° на процессы стабилизации, образования токсичных веществ. Пламя загоралось при отсутствии подачи воздуха, при минимальном расходе топлива, равном 0,0025 кг/с. Следующим этапом постепенно включался вентилятор, в котором с шагом в 1 м/с увеличивалась скорость подачи воздуха. При достижении нужной скорости от 2 до 12 м/с выставлялся максимальный расход топлива, равный 0,0075 кг/с. После этого расход топлива снижался с шагом в 0,0005 кг/с, для определения бедного срыва.

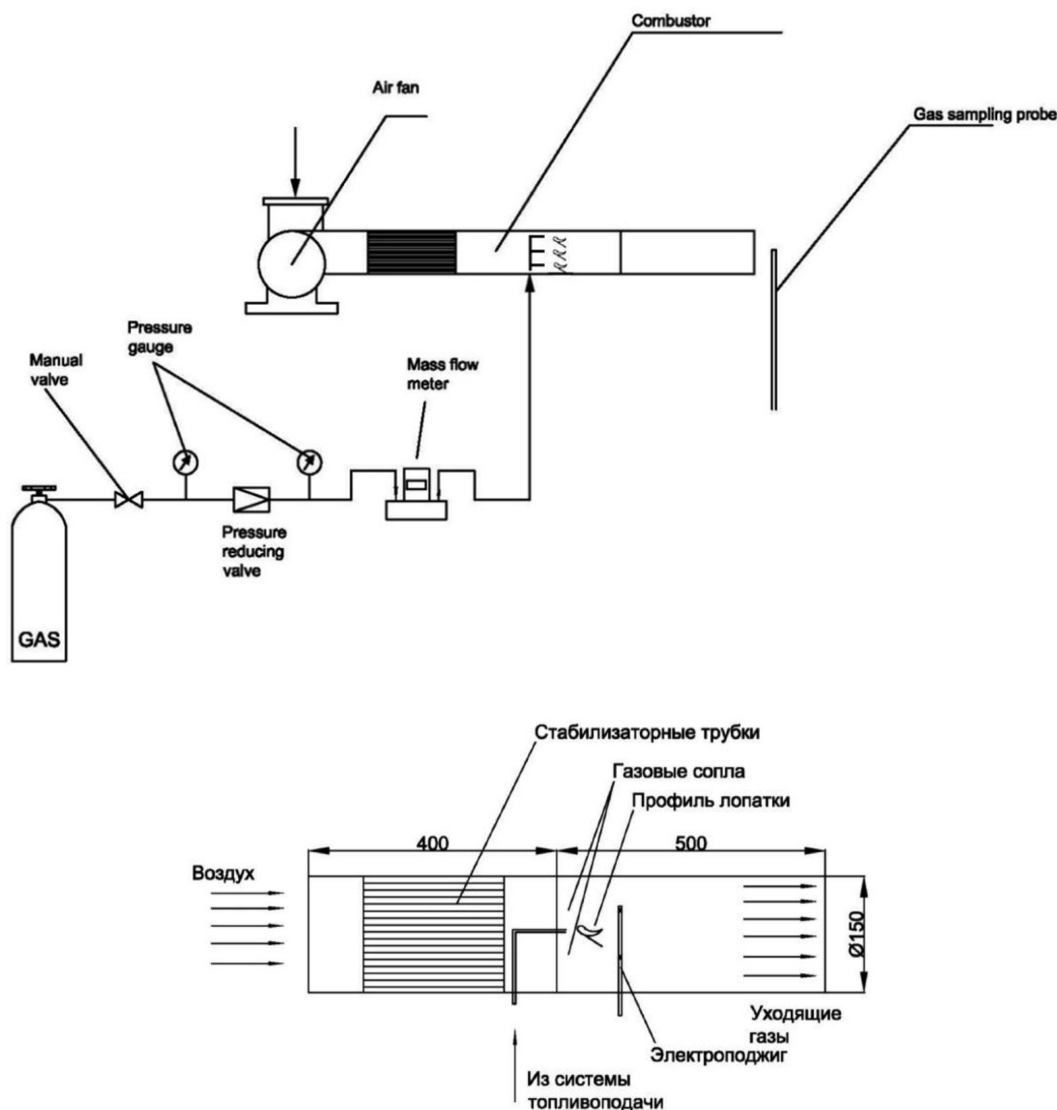


Рис. 3. Принципиальная схема экспериментальной установки

Результаты исследования и их обсуждение

Рис. 4 иллюстрирует зависимость температур на выходе из камер сгорания от скорости подачи воздуха и угла φ подачи топлива на турбинный профиль.

Из графиков видно, что наибольшие показатели температуры на выходе из камеры сгорания мы получаем при скорости потока воздуха 4 м/с, при этом при угле φ подачи топлива на турбинный профиль равном 30° мы наблюдаем максимальное значение этого параметра.

Зависимость длины факела от угла φ подачи топлива и скорости подачи воздуха представлена на рис. 5.

Графики показывают, что чем развитее зоны обратных токов (рециркуляции), тем короче факел: большая часть топлива сжигается в рециркуляционной зоне благодаря большому втягиванию в нее топливно-воздушной смеси.

Одним из важнейших показателей современных газотурбинных установок является их экологичность. Наиболее интересными для нас являются выбросы таких токсичных веществ, как оксид азота и монооксид углерода. Однако последний мы не рассматриваем в рамках данного исследования в связи с тем, что он в основном образуется за счет большого недожога топлива.

На рис. 6 представлены графики зависимости концентрации NO_x от угла φ подачи топлива и скорости подачи воздуха.

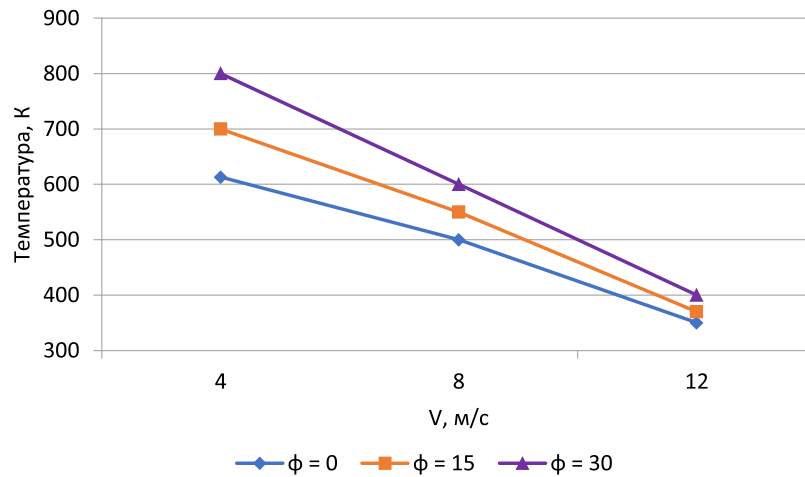


Рис. 4. Зависимость температуры на выходе из камеры сгорания от угла ϕ подачи топлива и скорости подачи воздуха

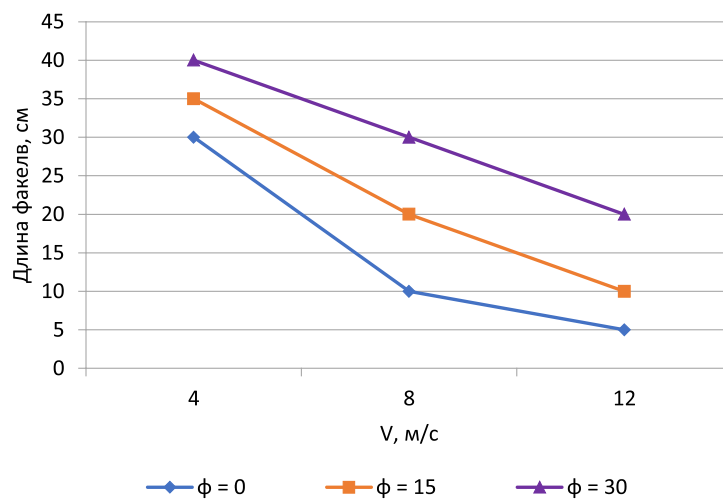


Рис. 5. Зависимость длины факела от угла ϕ подачи топлива и скорости подачи воздуха

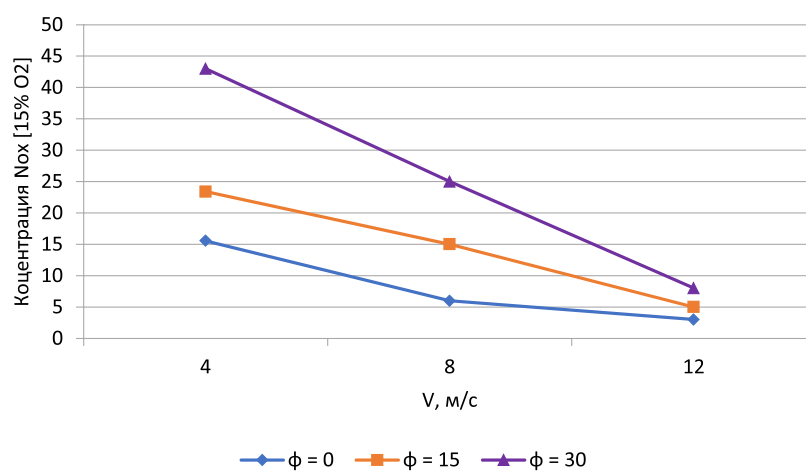


Рис. 6. Зависимость концентрации NOx от угла ϕ подачи топлива и скорости подачи воздуха

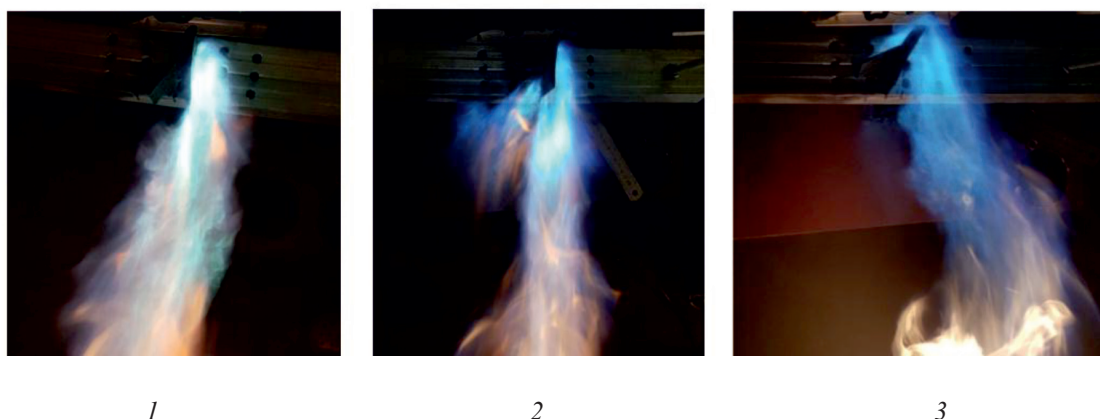


Рис. 7. Фотоснимки факелов за профилями лопаток.
Скорость потока $v = 4$ м/с; 1 – $\varphi = 0^\circ$; 2 – $\varphi = 15^\circ$; 3 – $\varphi = 30^\circ$

Полученные в ходе проведения эксперимента данные демонстрируют нам, что при росте температуры в зоне горения, развитой зоны рециркуляции и увеличения времени нахождения газов в зоне горения растет концентрация оксидов азота.

На рис. 7 представлены фотоснимки факелов за профилями лопаток.

Данные снимки позволяют нам увидеть, что увеличение угла φ подачи топлива на турбинный профиль приводит к уменьшению светимости факела. С точки зрения оптимизации процесса горения, учитывая температуры, концентрации оксидов азота, наиболее оптимальной является подача топлива на профиль с углом $\beta = 45^\circ$ под углом $\varphi = 15^\circ$.

Закключение

Эксперименты позволяют сделать вывод, что применение удобообтекаемых турбинных профилей является перспективным направлением для создания новых фронтных устройств. Регулируемые накладки в целом приводят к повышению эффективности процесса горения и влияют на пределы устойчивости горения, а изменение угла φ подачи топлива на турбинный профиль также влияют на качество перемешивания топлива с воздухом. Показано, что увеличение угла φ приводит к значительному повышению температуры в зоне горения, что

сказывается на росте образования токсичных веществ (оксида азота). Наиболее рациональной с точки зрения оптимизации выглядит подача топлива на профиль с углом $\beta = 45^\circ$ под углом $\varphi = 15^\circ$.

Список литературы

1. Антониу Гутерреш. Обзор и оценка Программы действий Международной конференции по народонаселению и развитию и ее вклада в осуществление последующей деятельности в связи с Повесткой дня в области устойчивого развития на период до 2030 года и проведение обзора хода ее реализации. E/CN.9/2019/2* [Электронный ресурс] URL: <https://undocs.org/pdf?symbol=ru/E/CN.9/2019/2> (дата обращения: 29.08.2019).
2. Lefebre A. Gas turbine combustion. M.: Mir, 1986. P. 566 (in Russian).
3. Khristich V.A., Lyubchik G.N. The influence of gas fuel type of combustion process of jet-stabilizer burners, in: Theory and practice of gas burning. Leningrad. 1972. P. 12–132 (in Russian).
4. Cheon Hyeon Cho, Gwang Min Baek, Chae Hoon Sohn, Ju Hyeon Cho. A numerical approach to reduction of NOx emission from swirl premix burner in a gas turbine combustor. Applied Thermal Engineering. 2013. vol. 59. P. 454–463.
5. Dias R. Umyshev, et al., Experimental investigation of v-gutter flameholders. Thermal Science. 2017. vol. 21 (2). P. 1011–1019.
6. Jianlong Wan, et.al., Experimental and numerical investigation on combustion characteristics of premixed hydrogen/air flame in a micro-combustor with a bluff body. International Journal of Hydrogen Energy. 2012. Vol. 37. P. 19190–19197.
7. Достяров А.М., Умышев Д.Р., Кибарин А.А., Катранова Г.С. Экспериментальное изучение горения за турбинными профилями // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 5. С. 115–121.

УДК 625.768.5

РАЗРАБОТКА УСТАНОВКИ ДЛЯ ПЛАВЛЕНИЯ СНЕЖНЫХ МАСС НА ПРИНЦИПЕ ДИСПЕРГАЦИИ

²Кучин В.Н., ¹Юрченко В.В., ¹Калинин А.А., ¹Никонова Т.Ю.,
¹Кибекко А.С., ¹Иванов С.С.

¹Карагандинский государственный технический университет, Караганда, e-mail: juvv76@mail.ru;

²ТОО «Темир мен мыс», Караганда, e-mail: kuchin-41@mail.ru

Рассмотрены проблемы утилизации снежных масс и обеспечения водными ресурсами моногородов и сел. Рассмотрены достоинства и недостатки существующих установок для уборки снега в мире. Предложена конструкция установки по утилизации снежной массы, которая основана на принципе диспергирования снежной массы и последующего ее нагрева без использования жидкого и газообразного топлива с применением вихревых потоков. В качестве диспергатора используется грохот с двухуровневым набором сит. Для расплавления диспергированной снежной массы используется завихренный горячий поток воздуха из тепловой пушки. Новая схема плавления снежной массы снижает шум установки, увеличивает производительность, пополняет водные ресурсы, дается возможность использования в любых условиях. В статье приведена конструктивная схема установки для утилизации снега. Внедрение предложенной авторами установки утилизации снежных масс и восполнения водных ресурсов позволит улучшить экологическую обстановку как в зимний, так в весенне-осенние периоды, будет являться основой для создания организованных хранилищ и позволит концентрировать запасы воды для собственных нужд моногородов и сел. Ее применение существенно снизит эксплуатационные и энергетические затраты на переработку снежной массы до 50–70% и исключит вредные выбросы в атмосферу.

Ключевые слова: снегоплавильная установка, конструкция, плавление, диспергатор, снежная масса, утилизация

DEVELOPMENT OF AN INSTALLATION FOR MELTING SNOW MASSES ON THE PRINCIPLE OF DISPERSION

²Kuchin V.N., ¹Yurchenko V.V., ¹Kalinin A.A., ¹Nikonova T.Yu., ¹Kibeko A.S., ¹Ivanov S.S.

¹Karaganda State Technical University, Karaganda, e-mail: juvv76@mail.ru;

²Temir men Mys LLP, Karaganda, e-mail: kuchin-41@mail.ru

The problems of utilization of snow masses and provision of water resources for single-industry towns and villages are Considered. The advantages and disadvantages of existing snow removal plants in the world are considered. The design of the snow mass utilization plant is proposed, which is based on the principle of dispersion of snow mass and its subsequent heating without the use of liquid and gaseous fuel with the use of vortex flows. The screen with a two-level set of sieves is used as a dispersant. A swirling hot air stream from a heat gun is used to melt the dispersed snow mass. The new scheme of melting snow mass reduces the noise of the installation, increases productivity, replenishes water resources, it is possible to use in any conditions. The article presents a design scheme of the installation for snow disposal. The implementation of the proposed installation of snow mass utilization and replenishment of water resources will improve the environmental situation both in winter and in spring and autumn, will be the basis for the creation of organized storage facilities and will allow to concentrate water reserves for their own needs of single-industry towns and villages. Its application will significantly reduce the operational and energy costs for processing snow mass up to 50–70% and eliminate harmful emissions into the atmosphere.

Keywords: snow melting machine, construction, melting, dispersant, snow mass, utilization

Уборка снега и его утилизация являются одной из актуальнейших задач в процессе поддержания экологической обстановки в местах проживания человека.

Снег активно впитывает и накапливает загрязняющие вещества в виде аэрозолей, попадающих в него из атмосферы. В выпадающем снеге в сравнении с атмосферой концентрируются загрязняющие вещества выше в 2 или 3 раза [1].

При таянии же снежные массы активно, помимо других источников, загрязняют поверхностные воды. Доля сульфатов, попадающих при таянии в водную систему среднего водоема, может достигать до 15–25%. В зависимости от влияния техногенных объектов и человеческого фактора микроэлементы содержатся в снежной

массе в довольно широких пределах. Состав талой воды может быть различным в зависимости от источника загрязнения. Вблизи промышленных районов происходит насыщение гидрокарбонатно-кальцием или сульфатно-кальцием, гидрокарбонатно-магнием или сульфатно-магнием. В результате возникает слабощелочная реакция при возрастании содержания гидрокарбонатов кальция и магния, сильнощелочная – при интенсивном загрязнении ими. Если в выбросах преобладают кислые продукты от процессов сгорания, в частности сернистый ангидрид, то кислотность снега возрастет. Таким образом, одним из достоверных показателей при оценке загрязнения может являться показатель жесткости pH талых вод.

Первая причина, из-за которой необходимо вывозить снежные массы, возникает по в результате того, что они накапливают все химические элементы и соединения. Вторая причина – это наличие антигололедных покрытий. Третья причина, по которой требуется уборка снежных масс и ее удаление за периферию города, это затопление местности в весенние месяцы из-за интенсивного таяния.

Основываясь на вышеизложенном, не допускается утилизация снежных масс в местах проживания человека и наличия водных надземных и подземных ресурсов. Большие объемы снежных масс недопустимо оставлять в пределах проживания человека, как в крупных городах, так в мелких населенных пунктах. Накопление снега приводит не только к концентрированию техногенных отходов и отходов жизнедеятельности, но и приводит к нарушению транспортной обстановки как для пеших переходов, так и для технических средств перемещения. Интенсивное таяние концентрированных снежных масс приводит к затоплению технически и жизненно важных территорий на продолжительное время, как в городах, так и в сельской местности.

Согласно установленным нормам, механизированное удаление начинают сразу после прекращения снегопада.

Цель исследования: разработка установок для плавления снежных масс на принципе диспергации.

Материалы и методы исследования

Рассмотрены различные методы и способы переработки и утилизации снежных масс. Изучены конструкции, технические и технологические характеристики установок производства США, Канады, России за последние 10 лет. Проведен патентный анализ устройств и способов переработки и утилизации снежных масс. Проработаны различные варианты конструкторских решений и выбрана оптимальная схема.

Результаты исследования и их обсуждение

Для удаления выпавших снежных осадков и наледи применяются определенные процессы, этапы и средства как ручные, так и механизированные. Пешеходные и проезжие дороги для предотвращения возникновения наледи или снижения ее влияния могут покрываться специальными реагентами или песком. Для уборки вручную на площадках с определенным естественным и искусственным покрытием в особенности утрамбованного снега необходимо применять соответствующие орудия труда, что

в итоге приводит к дополнительным физическим, финансовым и временным затратам. Собранные снежные массы транспортируются на специализированные полигоны, где складываются, либо перерабатываются [2].

Для поддержания технического и эксплуатационного состояния пешеходных и проезжих дорог, а также придомовых и приобъектных территорий разработаны соответствующие нормативные документы на проведение очистных работ. Проведение очистных работ связано с продолжительностью снегопада. При затяжном выпадении, а именно более 12 ч, работы выполняются непрерывно.

Уборка снежных масс проводится в большинстве случаев муниципальными организациями. При большом скоплении масс в частном секторе уборка основных и важных территорий может также осуществляться городскими властями. Возможна подрядная организация уборки основных улиц и крупных магистралей на основе государственных контрактов с частными лицами. В частном секторе уборка должна осуществляться собственниками территорий. Для того, чтобы не быть подвергнутым административному воздействию, владельцы частных территорий должны убирать снег в течение суток после окончания снегопада.

Для уборки придомовой и транспортной территории от снега в Исландии используется совершенно экологически чистый способ. Для отопления дорожных покрытий и тротуаров как в городской инфраструктуре, так и в индивидуальном секторе используется геотермальная вода. Природная горячая вода перемещается по трубам, расположенным под улицами города. Таяние снега происходит моментально.

Зимой в г. Нур-Султане (Республика Казахстан) за несколько часов может выпасть месячный объем осадков. Парализуются дороги, останавливается рабочий процесс на промышленных и производственных объектах. Уборка и вывоз снега при любых погодных условиях осуществляется всего за несколько часов. Отлаженная механизированная погрузка и качественная техника обеспечивают ускоренное освобождение проезжих участков.

Климатические и территориальные условия в части наличия водных массивов требуют особого внимания к очистке площадей и утилизации снежных масс. Задержка в уборке или вовсе ее отсутствие приводит к накоплению снежных масс возникновению нежелательных последствий.

Для решения вышеуказанных проблем сегодня применяются снегоплавильные установки (машины). Впервые такие уста-

новки были применены в Канаде в 1970-е гг. в Торонто. Установки являются мобильными, могут перемещаться в места переработки с большим скоплением снежных масс. Для утилизации снежная масса превращается в жидкое состояние с помощью нагреваемой воды, предварительно очищается и затем сливается в канализацию.

Дополнительными преимуществами снегоплавильных машин являются пониженная шумность, легкий доступ к очистительным решеткам, минимальное парообразование и регулируемый дренаж. Конструкцией данных установок предусмотрено облегченное обслуживание и легко заменяющаяся система запчастей.

Снегоплавильная машина осуществляет сбор снега, его очистку и утилизацию. Принципом действия снегоплавильной техники является передача загруженному в контейнер снегу тепла с целью приведения его в состояние воды. Способы нагревания применяются различные. Процесс очистки от снега состоит из измельчения снега, отсеивания мусора, плавления снега, очистки воды с целью отсеивания песка и слива воды в канализационную систему.

В последние годы в связи с необходимостью создания и внедрения новых эффективных технологий и машин для утилизации снежных масс, образующихся при снегоочистке городских автомагистралей и территорий, к проблеме создания и организации производства снегоплавильных установок проявили интерес российские разработчики и промышленные предприятия [3].

Так на основе принципиальной схемы снеготаялки «Snow Dragon, LLC» компания «ВТК-Пром» (г. Красногорск Московской области) разработала и начала выпуск снеготаялки СПУ – 10 [3–5].

В состав установки входит: система нагрева (газовая или дизельная горелка), которая размещена в отдельной части; бункер для загрузки снежной массы; отделение для фильтрации и слива очищенной воды.

Данные снегоплавильные установки имеют конструктивный недостаток – из-за малого промежутка между нагревающими частями в виде труб к последним ограничен доступ, в результате чего под ними накапливается мусор, песок и щебень мелкой фракции, который используется для обработки асфальтовых покрытий дворов, тротуаров и магистралей при выпадении снега или образования ледяной корки. Процесс вызывает большие трудности, и в результате этого большое количество снегоплавильных установок не используется и хранится на территориях соответствующих организаций.

На основе анализа действующих в городе технологических регламентов снегоочистки городских территорий, действующих экологических нормативов, существующих конструкций снегоплавильных установок, выпускающихся ведущими мировыми производителями этой техники институтом ВНИИстройдормаш разработан ряд передвижных снегоплавильных установок, включающий в себя четыре типоразмера по их технической производительности: 20, 60, 100 и 200 м³ (и более) расплавленного снега в час.

Помимо рассмотренных проблем существующие установки имеют такие недостатки, как большой расход топлива и выброс выхлопных газов, высокий уровень шумового загрязнения.

Для решения этих проблем, с учетом отсутствия аналогов, авторами предлагается способ [6] и конструкция установки, на которую получено положительное решение на выдачу патента. Реализация данного предложения коренным образом позволит изменить ситуацию в переработке снега и пополнении водных ресурсов. Утилизация снега будет производиться на основе принципа диспергирования снежной массы и последующего ее нагрева без использования жидкого или газообразного топлива с применением вихревых потоков. Ее применение существенно снизит энергетические затраты на переплавку до 50–70% и исключит вредные выбросы в атмосферу. Предлагаемая конструкция комплекса будет иметь значительно меньшие шумовые характеристики за счет снижения мощности привода, что также позволит устанавливать и проводить очистные работы непосредственно в жилых массивах и в ночное время суток.

Для разработки принципиально новой конструкции установки для плавления снежных масс были определены входные и выходные параметры на основе рассмотрения процессов разрушения снежной массы (диспергации) и снегоплавления. Данные процессы описываются показателями, факторами и величинами, которые в определенной степени влияют на качественные показатели процесса плавления.

Входные параметры – параметры снежной массы: плотность снега; пористость снежного покрова; коэффициент теплопроводности; коэффициент температуропроводности; предельное сопротивление снега сдвигу; вязкость снега; модуль упругости снега; расход снега; площадь очистки снега по одному пути; объем неуплотненного снега, подлежащего уборке с одного пути.

Выходные параметры: объем загрузки и накопления; воздухораспределительная

сеть; система нагрева; диспергация; температура нагрева падающей диспергированной снежной массы.

На основе проведенных расчетов разработана конструкция действующей модели. Конструктивно модель установки состоит из следующих основных элементов: плавильной камеры 1, системы накопления и диспергирования снежной массы 2, изображенных на рис. 1.

Для накопления снежной массы с целью обеспечения непрерывной работы применяется система накопления (бункер) и диспергирования (дробильная установка). Подача горячего воздушного потока происходит от тепловой пушки 6. Пушка размещается в нижней части плавильной камеры.

Диспергатор (рис. 2) состоит из опоры 3, рамы 2, двух сит 4 и 5 с разными по размеру ячейками, двух вибраторов 6. Сита должны обеспечивать дробление снежной массы до состояния, сравнимого с размерами снежинки. Между рамой бункера и диспергатора закрепляется сито с крупной ячейкой (max 5 мм).

Диспергатор устанавливается на амортизационное устройство в виде пружин, как показано на рис. 1.

Камера плавления представляет собой набор концентрично расположенных труб 1, 3, 5 (рис. 3).

На трубах выполнены поперечные прорезы для выхода нагретого воздушного потока. Для создания давления воздушного потока трубы закрыты сверху заглушками

9–11, которые также не дают возможности попадания снежной массы в тепловую пушку. Для сбора водной массы трубы снизу закрыты кольцевыми заглушками соответствующего диаметра 6–8. Слив водной массы в технологическую емкость происходит через врезанную трубу 12.

Направление движения нагретого воздушного потока происходит с помощью раструба, установленного между камерой плавления и тепловой пушкой.

Технологический процесс подготовки установки к плавлению снежной массы осуществляется в следующей последовательности:

- диспергатор устанавливается на плавильную установку на амортизаторы;
- подключается к электросети тепловая пушка и два вибратора, после чего осуществляется их запуск;
- в бункер загружается снежная масса, которая дробится и просыпается сквозь два сита с ячейками различного размера и попадает в камеру плавления;
- проходя вдоль тепловых труб, дробленая масса нагревается горячими воздушными потоками и превращается в водную массу, которая сливается в технологическую емкость.

Для обеспечения непрерывности процесса плавления снежная масса периодически загружается в бункер. На основе проведенных исследований получен патент № 33951 KZ на изобретение «Установка для плавления снежной массы».

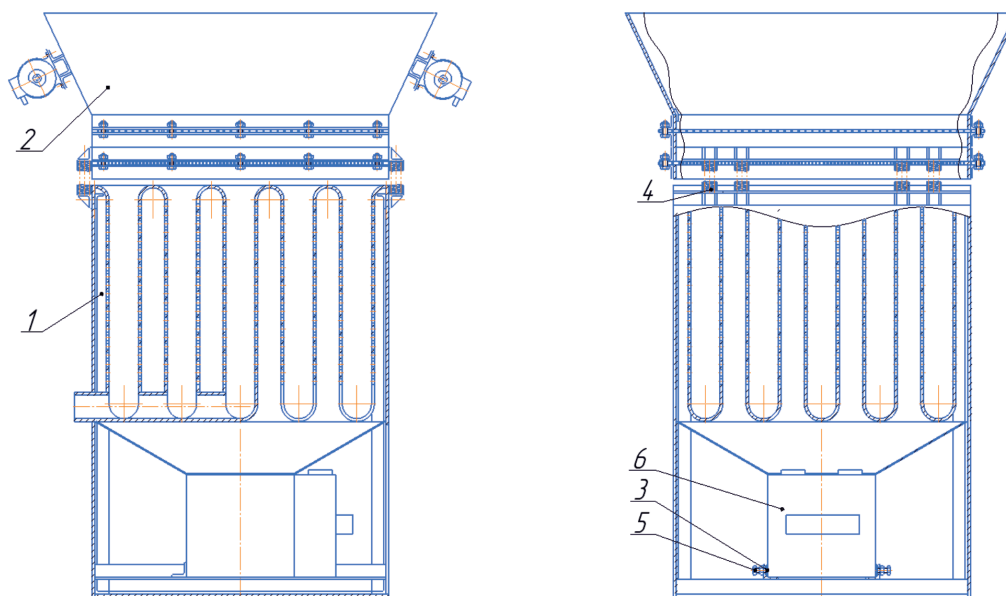


Рис. 1. Конструкция модели плавильной установки: 1 – плавильная камера; 2 – система накопления и диспергирования снежной массы; 3 и 5 – опоры; 4 – амортизационное устройство; 6 – тепловая пушка

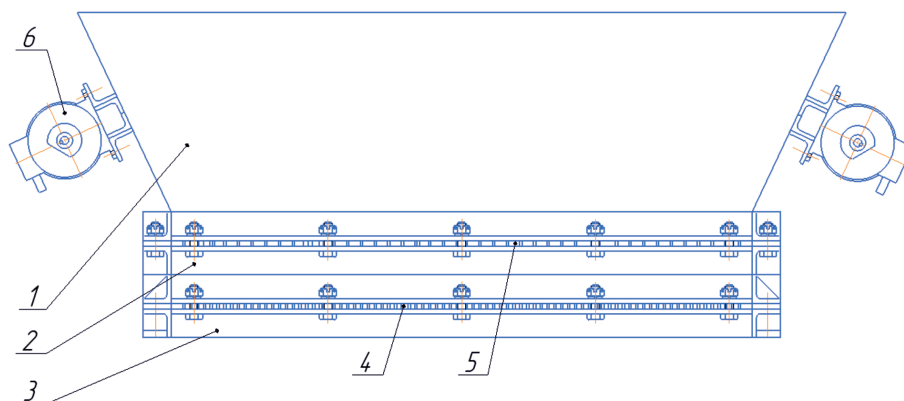


Рис. 2. Диспергатор

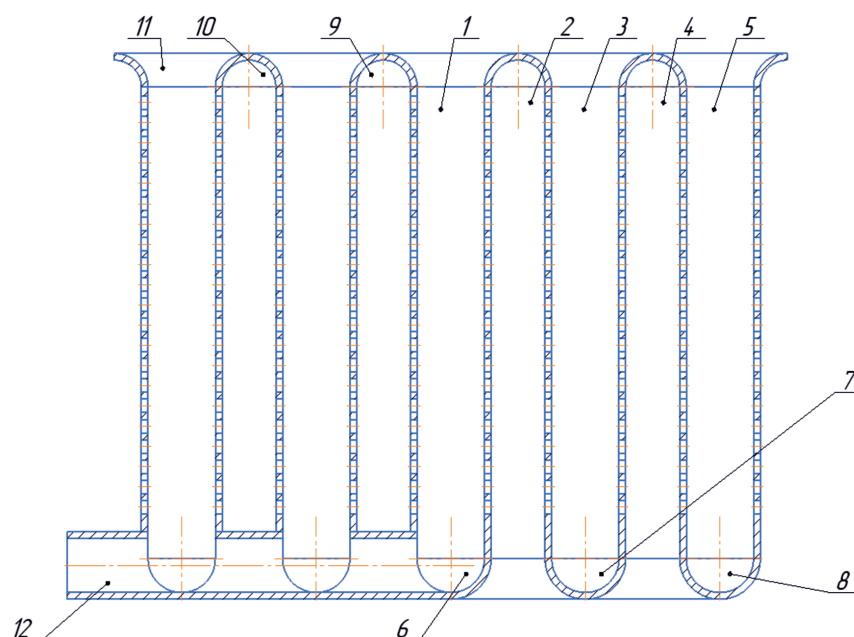


Рис. 3. Камера плавления

Заключение

Внедрение предложенной авторами установки утилизации снежных масс и восполнения водных ресурсов позволит улучшить экологическую обстановку как в зимний, так в весенне-осенние периоды, будет являться основой для создания организованных хранилищ и позволит концентрировать запасы воды для собственных нужд моногородов и сел. Ее применение существенно снизит эксплуатационные и энергетические затраты на переработку снежной массы до 50–70% и исключит вредные выбросы в атмосферу.

Список литературы

1. Соловьева Н.Е., Олькова Е.А., Алябьева А.А., Краева О.В. Исследование талой воды (снега) как показатель за-

грязнения атмосферы урбанизированной среды // Молодой ученый. 2015. № 14. С. 668–672.

2. Очистка дворовых территорий от снега; [Электронный ресурс]. URL: <https://chistodoma.com/uborka-vne-doma/uborka-pridomovoj-territorii-v-zimnij-period.html> дата обращения: 15.09.2019).

3. Твердохлебов В.А. Снегоплавильная установка // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. 2013. № 4. С. 62–67.

4. Борисюк Н.В. Зимнее содержание автомобильных и городских дорог. М.: МАДИ, 2016. 24 с.

5. Гогина Е.С., Дерюшева Н.Л. Основы метода проектирования снегоплавильных сооружений с учётом критериев экологической безопасности // Вода и экология: проблемы и решения. 2016. № 2. С. 58–64.

6. Кучин В.Н., Юрченко В.В., Жаркевич О.М., Иванов С.С. Исследования существующих и разработка принципиально новой системы утилизации снежных масс // Вестник КазНУ. 2018. № 4. С. 412–418.

МОДЕРНИЗАЦИЯ ЦИРКУЛЯЦИОННЫХ НАСОСОВ ТЭЦ ПУТЁМ УСТАНОВКИ ПРЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ЧАСТОТЫ

Лёгкий А.Д., Злобин В.Н., Сорокин А.М.

Институт архитектуры и строительства Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, e-mail: aist@vgasu.ru

Рассмотрен оптимальный метод модернизации насосов подачи циркуляционной воды на охлаждение и циркуляцию ее через основной и встроенный пучок конденсаторов паровых турбин на ТЭЦ. Приведена схема преобразователя частоты, с помощью которого происходит регулирование давления на напоре насоса. Показано увеличение эффективности насоса путем снижения энергопотребления электродвигателя насоса, а также за счет снижения расхода циркуляционной воды через основной и встроенный пучок конденсатора паровых турбин. Найдено, что при данной установке преобразователя частоты повышается надежность и эффективность работы всех теплообменных аппаратов турбинного отделения, а также снижается вероятность порыва циркуляционного водовода излишним давлением, также обеспечивается необходимый расход через основной и встроенный пучок конденсатора паровых турбин. Отпадает необходимость перехода циркуляционными насосами с более мощной производительностью на насосы с меньшей производительностью. В случае нехватки производительности одного насоса или излишней производительностью двух насосов существует возможность полной загрузки одного из насосов регулированием преобразователя частоты другого для обеспечения необходимого расхода через основной и встроенный пучок конденсатора, а также теплообменников вспомогательного оборудования турбинного отделения. Уменьшен избыток давления циркуляционной воды через основной и встроенный пучок конденсатора паровых турбин, а также через масло и газоохладители, что увеличивает надежность протока циркуляционной воды через конденсатор и теплообменники турбинного отделения в целом. Схемы циркуляции охлаждающей воды и преобразователя частоты приведены на рисунках.

Ключевые слова: циркуляционная вода, основной пучок, конденсатор, циркуляционный насос, паровые турбины

MODERNIZATION OF CIRCULATING PUMPS OF THERMAL POWER PLANTS BY INSTALLING A FREQUENCY CONVERTER

Legkiy A.D., Zlobin V.N., Sorokin A.M.

*Institute of Architecture and Construction of Volgograd State Technical University,
Volgograd, e-mail: aist@vgasu.ru*

The optimal method for the modernization of the circulation water supply pumps for cooling and its circulation through the main and built-in bundle of condensers of steam turbines at the thermal power station is considered. The frequency converter circuit with which the pressure at the pump head is regulated is shown. An increase in the efficiency of the pump by reducing the energy consumption of the pump motor, as well as by reducing the flow of circulating water through the main and built-in condenser bundle of steam turbines, is shown. It was found that with this installation of a frequency converter, the reliability and efficiency of all heat exchangers of the turbine compartment are increased, and the likelihood of a rupture of the circulation duct by excessive pressure is reduced, the flow through the main and built-in condenser bundle of steam turbines is also provided. There is no need to switch circulation pumps with more powerful performance to pumps with lower performance. In case of lack of capacity of one pump or excessive performance of two pumps, it is possible to fully load one of the pumps by controlling the frequency converter of the other to ensure the required flow rate through the main and built-in condenser bundles, as well as heat exchangers of auxiliary equipment of the turbine compartment. The excess pressure of the circulation water through the main and built-in condenser bundle of steam turbines, as well as through oil and gas coolers, is reduced, which increases the reliability of the circulation water flow through the condenser and heat exchangers of the turbine compartment as a whole. The cooling water circulation circuit and the frequency converter are shown in the figures.

Keywords: circulation water, main beam, condenser, circulation pump, steam turbines

В настоящее время на ТЭЦ чаще всего устанавливаются 4 циркуляционных насосных агрегата типа Д-12500-24 или же типа Д-5000-34, электродвигатель каждого из которых будет управляться с помощью преобразователя частоты, позволяя регулировать давление на напоре насоса, в зависимости от количества работающих турбоагрегатов и от необходимого расхода циркуляционной воды. Но в большинстве случаев устанавливают насосы с разной производительностью. Однако когда по ряду причин один

насос находится вне резерва или в ремонте, то подключают 2 насоса с разными производительностями. Зачастую они либо не обеспечивают необходимый расход циркуляционной воды через основной и встроенный пучки конденсаторов турбин, при этом снижается вакуум в конденсаторе, либо имеют избыточную производительность, где возникает вероятность порыва основного и встроенного пучка конденсатора, а также приводит к закипанию теплообменников охлаждающей водой, что снижает их эффек-

тивность. В общем и целом, если один из пары насосов выходит из строя, нарушается нормальный режим потока охлаждающей воды, при котором снижается эффективность теплообменников и конденсаторной установки паровых турбин в целом.

Данная работа посвящена возможности установки на электродвигатели однотипных насосов с регулированием их от преобразователя частоты, в зависимости от их конструктивных особенностей.

Насосы типа Д-12500-24 (ЦН-1,4) и Д-5000-34 (ЦН-2,3) – центробежные двустороннего входа, горизонтальные одноступенчатые с двусторонним полуспиральным подводом жидкости к рабочему колесу двустороннего входа и спиральным отводом [1].

Конструктивная особенность данных насосов заключается в преобразовании механической энергии, приводимой рабочими колесами насосного агрегата, в гидравлическую энергию проходящей циркуляционной воды вследствие гидродинамического воздействия рабочего колеса, путем подвода и отвода жидкости [2].

Конструкция данных насосов состоит из самого насосного агрегата и приводимого его в действие электродвигателя, установленных на общей фундаменте и соединенных между собой при помощи соединительной муфты.

Корпус данных насосов изготавливается из чугуновой или стальной отливки, на которой находятся разъемы в горизонтальной плоскости, проходящей через ось ротора.

Входной и напорный патрубок насоса располагаются в нижней части корпуса и направлены в противоположные стороны, вследствие чего возможен разбор и ремонт самого насосного агрегата без расфланцовки патрубков и снятия электродвигателя.

Рабочее колесо – двухпоточного типа, что позволяет осуществлять уравнивание осевых векторов силы. Остаточные векторы осевых сил воспринимаются радиальными или радиально-упорными шарикоподшипниками.

Во избежание протечек циркуляционной воды по рабочему валу в корпусе насоса установлены сальниковые или одинарные торцовые уплотнения.

Циркуляционные насосы типа Д-5000-34 (ЦН-2,3), производительностью 5000 м³/ч, напором 34 м вод. т, с частотой оборотов, равной 730 об/мин, диаметром рабочих колес 700 мм и мощностью электродвигателя в 500 кВт.

Циркуляционные насосы типа Д-12500-24УХЛ4 (ЦН-1,4), производительностью 12500 м³/ч, напором 24 м вод. ст, с частотой оборотов, равной 485 об/мин, диаметром

рабочих колес 985 мм и мощностью электродвигателя в 1000 кВт.

Циркуляционная вода из градирен поступает в аванкамеру, откуда стальными водоводами подводится на всасывающий патрубок циркуляционных насосов ЦН-1:4. Далее работающими циркуляционными насосами вода по напорным циркуляционным водоводам подается в конденсаторы турбин, где проходя внутри трубок конденсационного пучка, нагревается за счет конденсации отработанного пара турбин в межтрубном пространстве конденсатора. Нагретая таким образом вода по обратным циркуляционным водоводам сбрасывается на градирни, где охлаждается вследствие частичного ее испарения на пленочном оросителе [3].

Помимо этого, с напорного патрубка ЦН-1:4 циркуляционная вода подается на всасывающий патрубок насосов газоохладителей турбогенераторов и механизмов, после чего она подается подключенными к напорным циркуляционным водоводам с последующим сбросом в аванкамеры.

Обратные клапаны и затворы на напорных линиях циркуляционных водоводов расположены в камере переключений.

Блок-схема движения циркуляционной воды представлена на схеме (рис. 1).

Назначение частотного преобразователя предназначено для автоматизации рабочего места (АРМ) машиниста для отображения и фиксации рабочих параметров циркуляционных насосных агрегатов, работоспособности программного обеспечения, а также самой системы частотного регулирования, вводимых параметров и значений по технологическим, аварийным показателям, ввода резервного насосного агрегата в самой системе частотного регулирования, в случае отклонения от установленных параметров. Непосредственно само место управления машинистом данными насосами, автоматизировано и выполнено на базе планшетного компьютера.

Автоматизация рабочего места с помощью программы обеспечивает следующие функции [4]:

- вывод технологической схемы циркуляционных насосных агрегатов с отображением текущего давления на всасывающем и нагнетательном патрубках (рис. 2);

- переходом на мнемосхему в части однолинейной схемы РУСН-6кВ, относящейся к системе частотного регулирования циркуляционными насосами (рис. 3);

- открытием журнала сообщений;

- выводом графических трендов заданных и текущих значений по давлению во всасывающем и нагнетательном патрубках насоса, напряжением и току электродвигателя, частоты тока на входе и выходе ПЧ;

- изменением задания частоты вращения электродвигателя в случае его работы от ПЧ;
- изменением задания давления циркуляционной воды на выходе из насоса, в режиме автоматического регулирования давления;

- изменением технологических уставок (коэффициента ПИД регулятора, величиной предела изменения допустимого давления на напоре и параметров управления в режиме автоматического регулирования давления запорной арматурой).

После загрузки программы отображается технологическая схема в соответствии с рис. 2, на ней в соответствии с проектной документацией светло-голубым цветом показаны трубопроводы, в окошках входного и выходного коллектора показаны текущие

значения давления. Положение задвижек, окрашенных в светло-серый цвет, не контролируется. Цвет напорных задвижек и насосных агрегатов меняется в соответствии с их состоянием.

На мнемосхеме технологической схемы приняты следующие цветовые обозначения [5]:

- 1) состояние насосного агрегата:
 - насосный агрегат ОТКЛЮЧЕН – зеленый;
 - насосный агрегат В РАБОТЕ – красный;
- 2) положение напорной задвижки:
 - задвижка ЗАКРЫТА – оба треугольника зеленого цвета;
 - задвижка ОТКРЫТА – оба треугольника красного цвета;
 - задвижка в ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПОЛОЖЕНИИ – верхний треугольник зеленого, нижний оранжевого цвета.

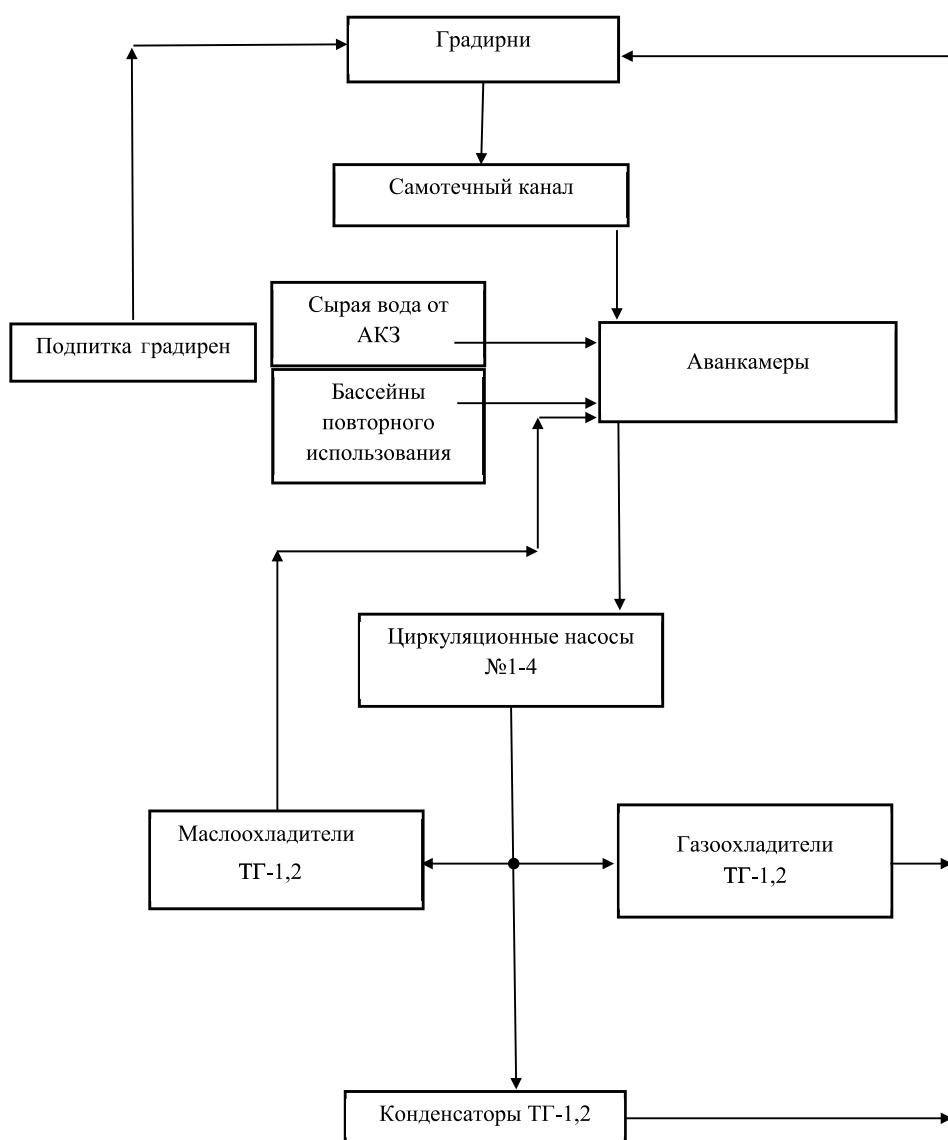


Рис. 1. Блок-схема движения циркуляционной воды

3) состояние СЧР насосного агрегата:
 – система НЕ ГОТОВА – пунктирная рамка вокруг насосного агрегата красная;
 – система ГОТОВА К РАБОТЕ/ПУСКУ – пунктирная рамка вокруг насосного агрегата зеленая.

В верхней части мнемосхемы расположены кнопки [1]:

- Сброс – нажатие на кнопку квитирует аварийное состояние СЧР;
- Синхронизация – нажатие на кнопку устанавливает системное время контроллера;
- Пользователи – вызывает окно смены пользователя;
- Мнемосхема – вызывает окно однолинейная схема РУСН-6кВ;
- Технология – вызывает окно отображения технологической схемы;
- Инфопанель – вызывает окно отображения готовности элементов СЧР;
- Тренды – вызывает окно отображения трендов;
- Уставки – вызывает окно ввода уставок;
- WinPAC – вызывает окно отображения дискретных, аналоговых входов и выходов контроллера;
- Графики – вызывает окно просмотра сохранившихся графиков;
- Сообщения – вызывает окно просмотра сохранившихся на контроллере сообщений;
- Настройки – вызывает окно настроек СЧР;
- Клавиатура – вызывает клавиатуру на дисплее ПК;
- Инфо – вызывает окно информации;
- Выход – выход из программы.

В правой части мнемосхемы отображаются параметры функционирования ПЧ,

напряжения на входе и выходе, входной и выходной ток, задание выходной частоты и фактическая выходная частота ПЧ. Выходные величины ПЧ соответствуют текущим значениям напряжения, частоты и тока электродвигателя [6].

В нижней части экрана выводятся сообщения о зарегистрированных событиях, причем сообщения, относящиеся к аварийной ситуации, окрашены в красный цвет.

Обновление отображаемых элементов мнемосхемы технологической схемы происходит два раза в секунду.

Окно однолинейной схемы РУСН-6кВ осуществляется при нажатии на мнемосхеме кнопки «Мнемосхема», открывается окно с изображением фрагмента однолинейной схемы РУСН-6кВ, относящаяся к СЧР в соответствии с рис. 3. Цветовое оформление идентично технологической схеме. Включенное положение аппаратов и рабочее состояние ПЧ показано зеленым цветом. Состояние готовности элементов к пуску или работе показано зелеными рамками элементов, состояние неготовности – красными рамками.

Режим двигателя в нуле отображается над соответствующим двигателем.

Нажатие на кнопку «Задание» приводит к вызову диалогового окна ввода заданий:

1) частоты вращения электродвигателя при его работе в режиме ручного регулирования давления на напоре;

2) давления циркуляционной воды в напорном коллекторе при его работе в режиме автоматического регулирования давления циркуляционной воды.

Режим регулирования давления «Ручной/Автомат» выбирается в окне «Регулятор».

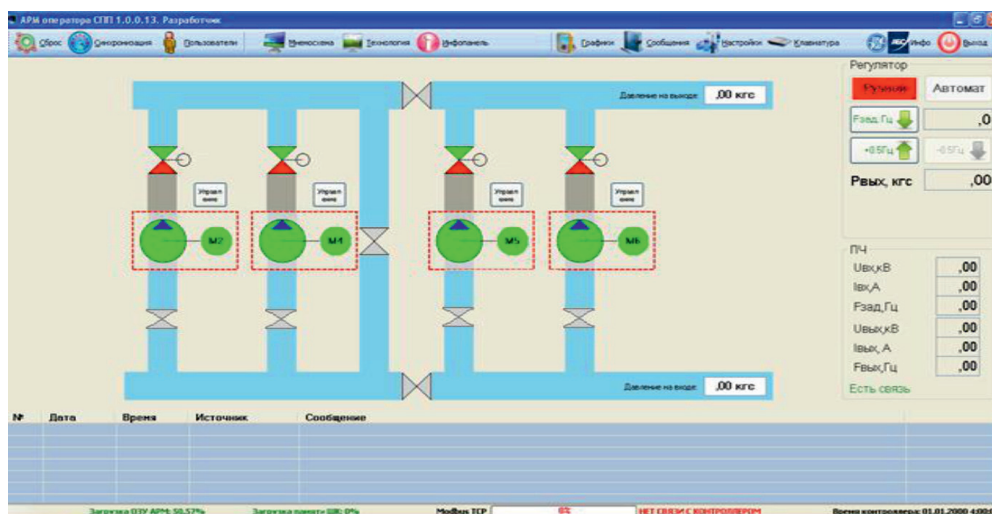


Рис. 2. Технологическая схема

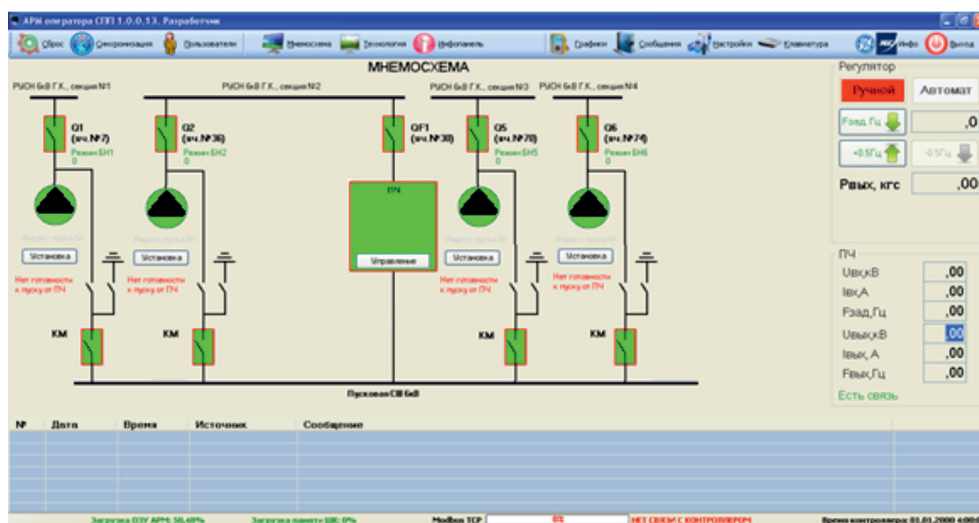


Рис. 3. Однолинейная схема РУОН-6кВ в части частотного управления

Задание частоты вращения или давления осуществляется путем ввода значения. Ввод значения в СИСТЕМУ осуществляется только после нажатия на кнопку «ОК».

Закрытие окна происходит при нажатии на кнопку «ОК» или «Отмена». Процесс сборки схемы, разгона и работы насосного агрегата можно контролировать по мнемосхеме [7].

Подготовка пуска электродвигателей по системе частотного регулирования осуществляется, через преобразователь частоты ABS-DRIVE, напорные задвижки при этом управляются автоматически. Исходное положение переключателей на ТЦУ переключатель режима в положении «0». Контроль состояния переключателя режима отображается на мнемосхеме АРМ оператора. Включены автоматы в ШК, ПЧ, КМ, QF и Q. При этом необходимо нажать на кнопку «Установка», вследствие чего вызывается окно установки индекса очереди пуска циркуляционными насосами. Устанавливается пункт «Запускать первым-(1)», нажимается кнопка «Принять», при этом под насосным агрегатом на мнемосхеме отобразится соответствующая надпись. По мнемосхеме проверяется готовность системы частотного регулирования к пуску циркуляционным насосом – об этом свидетельствует соответствующая надпись под кнопкой «Установка». При необходимости задается частота вращения. Нажать кнопку «Управление» расположенной на элементе ПЧ, при этом вызывается окно управления СЧР. Нажать кнопку «ПУСК».

После нажатия кнопки пуск собирается схема работы электродвигателя циркуляци-

онного насоса через преобразователь частоты ABS-DRIVE.

Процесс сборки схемы, разгона и работы насосного агрегата можно контролировать по мнемосхеме.

Об успешной работе агрегата свидетельствует выход его частоты вращения на величину, заданную перед разгоном (25–50 Гц).

При отсутствии готовности к пуску, назначенному первым циркуляционным насосом, необходимо узнать и устранить причину неготовности, об этом сигнализируют состояния, отображенные красным цветом. При случае, когда первый двигатель уже находится в работе от ПЧ, готовность второго двигателя к пуску формируется, только когда частота на выходе ПЧ достигает 49 Гц.

Запуск следующего ЦН в работу через ПЧ возможен только после проведения процедуры синхронизации с сетью либо после остановки [8].

Перед подготовкой электрической схемы, а также запуском системы безударного пуска и частотного регулирования в работу подготавливается схема запуска и работы насосных агрегатов, а именно:

- включаются автоматические выключатели цепей питания в шкафу управления;
- закрываются двери шкафов управления, разъединители в шкафах включить, а заземлители отключаются;
- включаются автоматические выключатели цепей управления в высоковольтных ячейках РУОН-6 кВ: головной ячейках, рабочих ячейках;
- пусковые ячейки автоматические выключатели цепей управления включены;

- кнопка аварийного стопа на шкафу управления должна быть отключена;
- переключатели выбора режима управления ячеек РУ-6 кВ переводятся в положение ДИСТАНЦИОННОЕ [9].

Заключение

Проведенная модернизация путем установки преобразователя частоты на электродвигатели циркуляционных насосов позволяет регулировать давление циркуляционной воды, для снижения ее расхода через основной и встроенный пучок конденсатора паровых турбин, через масло- и газоохладители, а также для экономии электроэнергии на электродвигателе насоса. Также данная система регулирования позволяет варьировать нагрузку насоса в зависимости от электрической и тепловой нагрузки станции в целом.

Список литературы

1. Бахтиаров К.Н., Шевченко Н.Ю. Электроснабжение промышленного района: учеб. пособие. Волгоград: ВолгГТУ, 2015. 100 с.

2. Грига А.Д., Потапова Г.Б. Основы гидравлики и гидропривода [Электронный ресурс]: учеб. пособ. для заочной формы обучения. Волгоград: РПК «Политехник», 2008. 39 с.

3. Фокин В.М., Володин В.В., Глухарев В.А. Основы теплообмена в тепловых установках предприятий ЖКХ и АПК: учеб. пособие. Волгоград: Изд-во ВолгГАСУ, 2009. 106 с.

4. Злотин Г.Н., Федянов Е.А. Особенности рабочего процесса и пути повышения энергетической эффективности роторно-поршневых двигателей Ванкеля: монография. Волгоград: ВолгГТУ, 2010. 120 с.

5. Дудкина Н.Г., Казанкина Е.Н., Казанкин В.А., Костюков В.А., Иванов В.В. Лабораторный практикум по «Теории механизмов и машин»: учеб. пособие. Волгоград: ВолгГТУ, 2016. 159 с.

6. Донченко А.М., Галушак В.С., Копейкина Т.В. Автоматические системы управления устройствами электрооборудования (курс лекций): учеб. пособие. Ч. 1. Волгоград: ВолгГТУ, 2016. 96 с.

7. Донченко А.М., Копейкина Т.В., Галушак В.С. Автоматические системы управления устройствами электрооборудования: учеб.-метод. пособие в 3-х ч.: Ч. 2. Волгоград: ВолгГТУ, 2017. 68 с.

8. Известия Волгоградского государственного технического университета: межвуз. сб. науч. ст.: № 12 (115). Волгоград: ВолгГТУ, 2013. 112 с.

9. Теплотехника: учеб. для инженер.-техн. специальностей вузов / Под ред. А.П. Баскакова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Бастет, 2010. 324 с.

УДК 621.762.4:621.785:69.2

ПОЛУЧЕНИЕ Ti-AL-MO И Ti-AL-Nb ПОКРЫТИЙ МЕТОДОМ МЕХАНИЧЕСКОГО ЛЕГИРОВАНИЯ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ОТЖИГОМ

¹Пячин С.А., ¹Власова Н.М., ¹Кулик М.А., ¹Каминский О.И.,
¹Кириченко Е.А., ²Крутикова В.О.

¹ФГБУН «Институт материаловедения» ХНЦ ДВО РАН, Хабаровск, e-mail: pyachin@mail.ru;

²ФГБУН «Институт тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина» ДВО РАН, Хабаровск,
e-mail: nm32697@gmail.com

Методом механического легирования созданы покрытия на основе алюминидов титана TiAl, а также TiAl с 5 и 10 мас. % добавками молибдена и ниобия. Покрытия осаждали на подложки из титанового сплава VT1-0 с использованием шаровой мельницы планетарного типа Retsch PM 400 и шаров из Al_2O_3 в качестве ударных тел. Механосинтез проводили в контейнере из оксида алюминия при частоте вращения 300 об/мин в течение 1 ч в аргоне. Затем полученные образцы выдерживали в вакуумной печи при температуре 700 °С для повышения однородности осажденных слоев. Исследованы микроструктура, фазовый состав и микротвердость полученных покрытий до и после изотермического нагрева. Установлено, что толщина осажденных слоев неравномерна. Средние значения толщины полученных покрытий равны примерно 200 мкм. После механического синтеза покрытия состоят из частиц титана размером до 50 мкм, пространство между которыми заполнено алюминием и микрочастицами молибдена или ниобия. Кроме того, в осажденных слоях присутствуют отколовшиеся частицы размольных шаров и стенок контейнера из оксида алюминия. Высоко-температурный отжиг покрытий в вакууме приводит к формированию алюминидов титана, прежде всего TiAl. Средние значения микротвердости покрытий TiAl + 5%Mo и TiAl + 5%Nb выше в 1,5 раза, чем у подложки из титанового сплава VT1-0, и выше в 1,2 раза, чем у TiAl-покрытия. Максимальные значения микротвердости достигают 3,5 и 4,6 ГПа соответственно.

Ключевые слова: механическое легирование, изотермический нагрев, алюминиды титана, покрытие, микротвердость

PRODUCTION OF Ti-AL-MO AND Ti-AL-Nb COATINGS BY MECHANICAL ALLOYING WITH FOLLOWING ANNEALING

¹Pyachin S.A., ¹Vlasova N.M., ¹Kulik M.A., ¹Kaminskiy O.I.,
¹Kirichenko E.A., ²Krutikova V.O.

¹Institute of Materials Science, Khabarovsk Scientific Center,

Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Khabarovsk, e-mail: pyachin@mail.ru;

²Kosygin Institute of Tectonics and Geophysics,

Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Khabarovsk, e-mail: nm32697@gmail.com

Coatings of titanium aluminide TiAl and TiAl with 5 and 10 wt. % molybdenum and niobium additives were produced by mechanical alloying. The coatings were deposited on substrates of titanium alloy VT1-0 using a planetary ball mill Retsch RM 400 and of Al_2O_3 balls as shock bodies. The mechanical synthesis was carried out in an aluminum oxide container at a speed of 300 rpm for 1 hour in argon. Then the obtained samples were annealed in a vacuum furnace at a temperature of 700 °C to increase the homogeneity of the deposited layers. The microstructure, phase composition and micro-hardness of the obtained coatings before and after isothermal heating were investigated. It was found that the thickness of the deposited layers is uneven. The average thickness of the obtained coatings is approximately 200 microns. After mechanical synthesis, the coatings consist of titanium particles up to 50 microns in size. The area between them is filled with aluminum and micro-particles of molybdenum or niobium. In addition, the deposited layers contain breakaway particles of grinding balls and the walls of the aluminum oxide container. High-temperature annealing of coatings in vacuum leads to the formation of titanium aluminides, primarily TiAl. The average micro-hardness of TiAl + 5% Mo and TiAl + 5% Nb coatings is 1.5 times higher than that of the VT1-0 titanium alloy substrate and 1.2 times higher than that of the TiAl coating. The maximum values of micro-hardness reach 3.5 and 4.6 GPa, respectively.

Keywords: mechanical alloying, isothermal annealing, titanium aluminides, coating, micro-hardness

Интерметаллидные соединения на основе титана и алюминия являются перспективными материалами нового поколения. Они относятся к жаропрочным системам с малой плотностью, высокими прочностными и антикоррозионными свойствами [1]. Алюминиды титана вызывают особый интерес для создания покрытий на титановых сплавах с высокой стойкостью

к окислению при высоких температурах. Для этого применяют различные методы физического и химического осаждения [2, 3]. В наших предыдущих работах изучено формирование покрытий на основе алюминидов титана, в том числе с добавками тугоплавких соединений, методом электроискрового легирования [4, 5]. Было показано, что за счет нанесения электроискро-

вых интерметаллидных покрытий удается в несколько раз повысить износостойкость и жаростойкость титановых сплавов.

В данной работе интерметаллидные покрытия были получены методом механического легирования, основанным на сцеплении металлических частиц с поверхностью подложки за счет ударного воздействия движущихся шаров [6]. Этот метод практически не имеет ограничений по парам наносимого и основного металлов, не требует специальной подготовки поверхности образцов, имеет относительно небольшие энергетические затраты, позволяет наносить на подложки достаточно толстые и плотные слои. Возможность формировать поверхностные слои из алюминидов титана методом механического синтеза показана в работах [7–9]. За счет добавок тугоплавких металлов и соединений в смесь порошков титана и алюминия, из которых формируют интерметаллидные покрытия, можно улучшить их защитные свойства.

Цель исследования заключалась в получении интерметаллидных покрытий TiAl и покрытий системы TiAl-M (где M – Mo, Nb) на титановом сплаве с использованием метода механического легирования и последующего отжига, а также изучении их микроструктуры, фазового состава и микротвердости.

Материалы и методы исследования

Покрытия были получены в планетарной шаровой мельнице Retsch PM 400 (Германия). Предварительно в контейнер объемом 250 мл из оксида алюминия засыпали порошки титана марки ПТОМ-1 (соответствует требованиям CAS № 7440-32-6; состав, мас. %: Ti – 99, H – 0,37, N – 0,08, Si – 0,09, Ca – 0,065) диаметром менее 45 мкм и алюминия марки ПА-1 (ГОСТ 5494-95; состав, мас. %: Al – 99, Fe – 0,3, Si – 0,4, Cu – 0,02) со средним диаметром 300 мкм в одинаковых мольных долях. Затем в эту смесь добавляли третий компонент – порошки молибдена или ниобия в количестве 5 и 10 мас. %. Составы смесей металлических порошков указаны в таблице.

Подложками служили пластины толщиной 2 мм из титанового сплава BT1-0 (ГОСТ 19807-91; состав, мас. %: Ti – 95,5; H – 3,5; O – 0,3; Si – 0,1; Fe – 0,1; C – 0,1). В качестве ударных тел были использованы шары из оксида алюминия диаметром 10–20 мм. Соотношение между общей массой шаров и массой смеси металлических порошков – 13:1. Механическое сцепление порошка с титановой подложкой осуществляли при скорости вращения контейнера

300 об/мин в течение 1 ч в среде аргона. Затем полученные образцы отжигали в вакуумной печи при температуре 700 °С для улучшения однородности структуры осажденных слоев и улучшения адгезии с подложкой. Продолжительность вакуумного отжига – 1 ч.

Составы смесей металлических порошков для нанесения покрытий

Обозначение	C, мас. %				C, ат. %			
	Ti	Al	Mo	Nb	Ti	Al	Mo	Nb
TiAl	64	36	–	–	50	50	–	–
TiAl-5%Mo	61	34	5	–	49	49	2	–
TiAl-10%Mo	58	32	10	–	48	48	4	–
TiAl-5%Nb	61	34	–	5	49	49	–	2
TiAl-10%Nb	58	32	–	10	48	48	–	4

Фазовый состав полученных покрытий изучали с помощью рентгеновского дифрактометра ДРОН-7 (НПП «Буревестник», Санкт-Петербург) в Cu-K α излучении. Для идентификации линий рентгенограмм использовали программный пакет PDWin (НПП «Буревестник») и базу данных рентгеноструктурного анализа PDF-2. Микроструктуру покрытий исследовали с применением оптического микроскопа Altam и сканирующего электронного микроскопа Vega 3 («Tescan», Чехия) со спектральным энергоанализатором X-Max 80 («Oxford», Великобритания) в Хабаровском инновационно-аналитическом центре при Институте тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина ДВО РАН. Изображения были получены в режиме отраженных электронов при ускоряющем напряжении 20 кВ. Диаметр электронного зонда – 200 нм. Микротвердость покрытий определяли по методу Викерса с помощью твердомера ПМТ-3М при нагрузке на алмазный индентор 0,5 Н.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая особенность TiAl, TiAl-Mo и TiAl-Nb слоев, осажденных методом механического легирования, заключается в их неравномерной толщине. Это связано с закреплением металлических частиц преимущественно в зонах, выступающих над поверхностью подложки, поэтому на титановой пластине формируется поверхностный слой с волнообразным рельефом. В течение часа нанесения образуются покрытия со средней толщиной приблизительно 200 мкм. На некоторых участках толщина покрытий достигает 500 мкм.

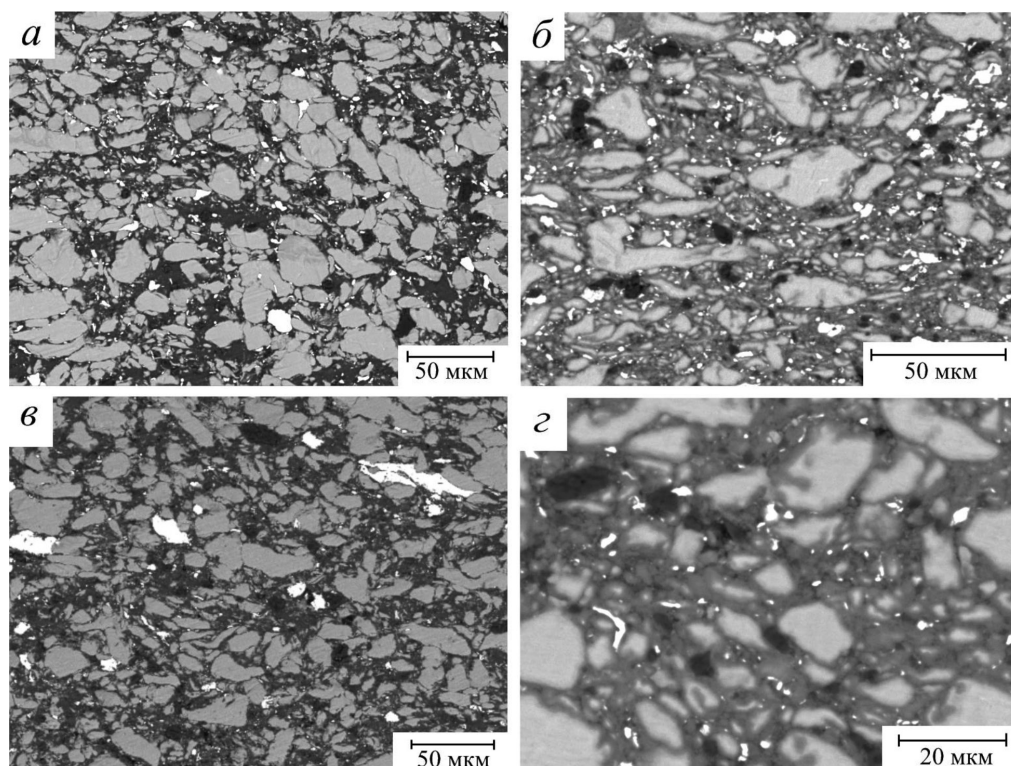


Рис. 1. СЭМ-изображения поперечных сечений покрытий (а, б) TiAl-5%Mo и (в, з) TiAl-5%Nb, полученных механическим легированием до (а, в) и после (б, з) изотермического отжига в вакууме

Микроструктура осажденных слоев TiAl-5%Mo и TiAl-5%Nb без термической обработки показана на рис. 1, а и в соответственно. Внутреннее строение этих слоев представляет собой консолидированную систему из микрозерен, которые, как правило, вытянуты вдоль границы раздела между покрытием и подложкой. Такое преимущественное направление обусловлено пластической деформацией металлов при ударном воздействии шаров на частицы порошка, закрепившихся на поверхности титановой пластины.

Электронный микрозондовый анализ показал, что кристаллические зерна серого цвета являются частицами титана. Их поперечный размер достигает 50 мкм. Между ними прослойки, имеющие толщину несколько микрон и обладающие более темным оттенком на фотографиях, заполнены алюминием. Ярко-светлые участки соответствуют частицам тугоплавких металлов – молибдена (рис. 1, а, б) и ниобия (рис. 1, в, г). После изотермического отжига покрытий в вакууме при температуре 700 °С алюминий растворяется в мелких зернах титана и проникает в поверхностные слои более крупных частиц титана и тугоплавких металлов, в результате края этих частиц на

СЭМ-изображениях (рис. 1, б и г) размываются. Черные пятна диаметром 1–10 мкм соответствуют частицам оксида алюминия – продуктам разрушения размольных шаров и внутренних стенок контейнера, которые захвачены в процессе роста покрытий.

Рентгенодифракционный анализ TiAl покрытия показал, что в результате механического легирования на поверхности титанового сплава ВТ1-0 сформирован слой, состоящий из смеси титана и алюминия (рис. 2, а, спектр 1). В покрытиях TiAl-5%Mo и TiAl-5%Nb помимо титана и алюминия присутствуют также ниобий и молибден (рис. 2, б и в, спектры 1). Интерметаллидные фазы титана и алюминия в этих поверхностных слоях не были обнаружены. Аналогичные закономерности наблюдаются и для покрытий TiAl-10%Mo и TiAl-10%Nb, с той лишь разницей, что концентрация тугоплавких металлов в этих слоях выше.

Изотермический нагрев образцов при $T = 700\text{ °C}$ в течение 1 ч в вакууме приводит к тому, что в покрытиях из смеси титана и алюминия без добавок образуется алюминид титана $\gamma\text{-TiAl}$ (рис. 2, а, спектр 2). Помимо него, в небольшом количестве присутствуют две другие структурные

модификации – TiAl_3 и Ti_3Al . Фазовые составы подвергшихся термической обработке покрытий TiAl с 5% и 10% добавками Mo и Nb аналогичны – их основу составляет алюминид титана $\gamma\text{-TiAl}$ (рис. 2, б и в). Также можно заметить, что на рентгенограммах присутствуют рефлексы оксида алюминия. Таким образом, покрытия представляют собой композиционный материал, состоящий из интерметаллидной матрицы с включениями титана, молибдена или ниобия, а также Al_2O_3 .

Результаты измерений микротвердости сформированных механическим сплавлением покрытий до и после отжига показаны

на рис. 3. Видно, что из-за неоднородности осажденных слоев разброс значений микротвердости достигает примерно 50% от ее средней величины. В целом можно констатировать, что 5 мас.% добавка молибдена и ниобия в TiAl сплав приводит к полукратному росту микротвердости по сравнению с титановым сплавом и TiAl -покрытием (около 1,7 ГПа). На некоторых участках $\text{TiAl-5\%Mo}$ и $\text{TiAl-5\%Nb}$ покрытий микротвердость равна 3,5 и 4,6 ГПа соответственно. Изотермический отжиг покрытий в вакууме не приводит к существенному увеличению их микротвердости, а в большинстве случаев она понижается.

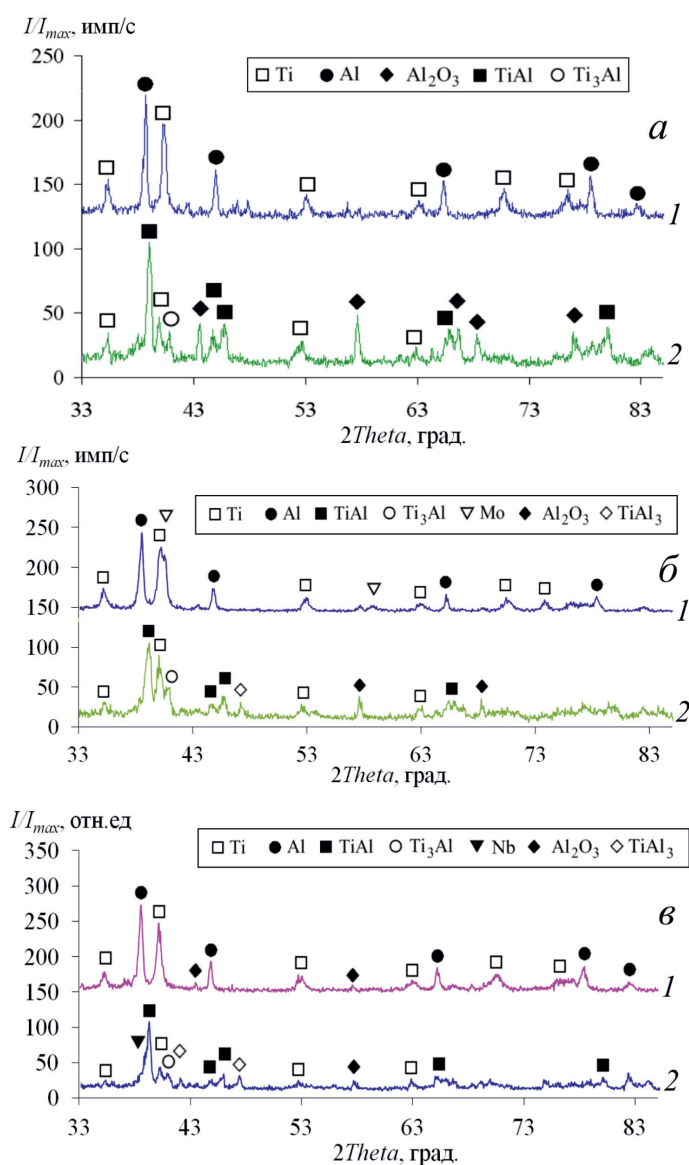


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы образцов с покрытиями (а) TiAl , (б) $\text{TiAl-5\%Mo}$ и (в) $\text{TiAl-5\%Nb}$, полученными механическим легированием, до (1) и после (2) изотермического нагрева при $T = 700^\circ\text{C}$ в вакууме

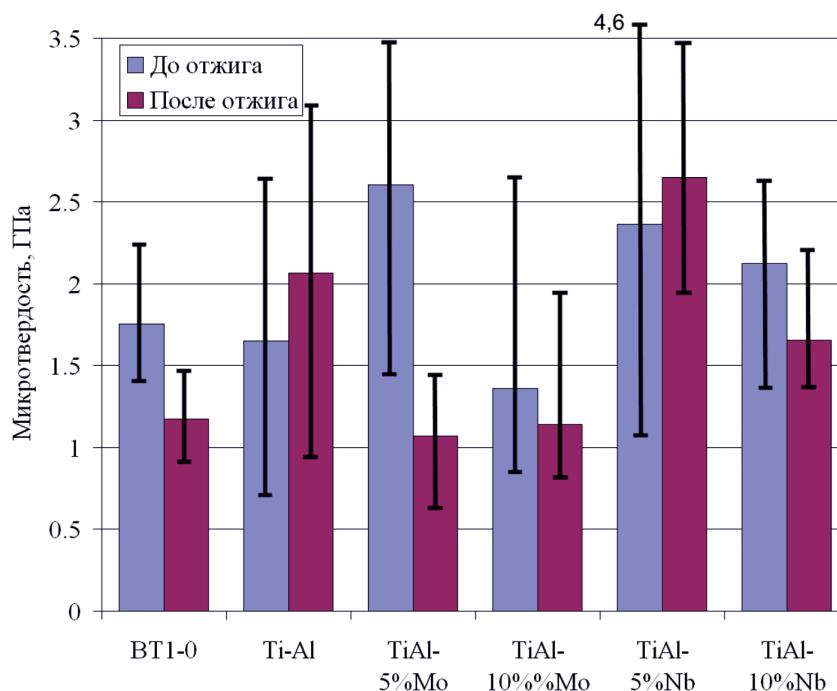


Рис. 3. Микротвердость полученных покрытий по сравнению с микротвердостью титановой подложки

Выводы

Показана возможность формирования покрытий из порошковых композиций Ti-Al, Ti-Al-Mo, Ti-Al-Nb на подложках из титанового сплава BT1-0 методом механического легирования в шаровой мельнице планетарного типа с последующим отжигом в вакуумной печи. Средняя толщина осажденных покрытий составляет порядка 200 мкм. Изотермический нагрев образцов при температуре 700 °С в течение 1 ч в вакууме приводит к образованию в поверхностных слоях алюминидов титана TiAl, Ti₃Al и TiAl₃. Микротвердость покрытий TiAl + 5%Mo и TiAl + 5%Nb выше в 1,5 раза, чем у подложки из титанового сплава BT1-0, и выше в 1,2 раза, чем у TiAl-покрытия. Полученные результаты представляют интерес для создания на титановых сплавах защитных поверхностных слоев с повышенной прочностью.

Список литературы

1. Клопотов А.А., Потекаев А.И., Козлов Э.В., Тюрин Ю.И., Арефьев К.П., Солоницина Н.О., Клопотов В.Д. Кристаллогеометрические и кристаллохимические закономерности образования бинарных и тройных соединений на основе титана и никеля. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. 312 с.
2. Zhang M., Shen M., Xin L., Ding X., Zhu S., Wang F. High vacuum arc ion plating TiAl coatings for protecting

titanium alloy against oxidation at medium high temperatures // Corrosion Science. 2016. vol. 112. no. 36–43. DOI: 10.1016/j.corsci.2016.07.005.

3. Sitek R., Bolek T., Mizera J. Microstructure and properties of Ti-Al intermetallic/Al₂O₃ layers produced on Ti6Al2Mo2Cr titanium alloy by PACVD method. Applied Surface Science. 2018. vol. 437. P. 19–27. DOI: 10.1016/j.apsusc.2017.12.169.

4. Пячин С.А., Бурков А.А., Комарова В.С. Формирование и исследование электроискровых покрытий на основе алюминидов титана // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2013. № 6. С. 16–24. DOI: 10.1134/S1027451013030336.

5. Пячин С.А., Бурков А.А., Власова Н.М., Кириченко Е.А. Влияние добавок оксидов и карбидов металлов на свойства интерметаллидных Ti₃Al электроискровых покрытий // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2016. Т. 13. № 2. С. 168–173.

6. Каевитсер В.Е. Структурные и фазовые превращения при механическом синтезе интерметаллидных покрытий: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Москва, 2010. 24 с.

7. Romankov S., Kaloshkin S.D., Hayasaka Y., Sagdoldina Zh., Komarov S.V., Hayashi N., Kasai E. Structural evolution of the Ti-Al coatings produced by mechanical alloying technique. Journal Of Alloys and Compounds. 2009. vol. 483. no. 1. P. 386–388. DOI: 10.1016/j.jallcom.2008.07.199.

8. Romankov S., Sha W., Kaloshkin S.D., Kaevitser K. Fabrication of Ti-Al coatings by mechanical alloying method // Surface and Coatings Technology. 2006. vol. 201. no. 6. P. 3235–3245. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2006.06.044.

9. Shahzad A., Zadorozhnyy V.Yu., Pavlov M.D., Zheleznyi M.V., Chirkov A.M., Zagrebin D.S., Semenov D.V., Khasanova R.S., Kaloshkin S.D. Deposition of the Ti-Al coatings on different metallic substrates by mechanical alloying and subsequent laser treatment. Journal of Alloys and Compounds. 2018. vol. 731. P. 1295–1302. DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.09.090.

СТАТЬИ

УДК 547.828.3

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

¹Ишигеев Р.С., ^{1,2}Шкурченко И.В., ¹Потапов В.А., ¹Зинченко С.В., ¹Амосова С.В.

¹Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения

Российской академии наук, Иркутск, e-mail: mindofchem@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Иркутск

На основе реакции пиридилсульфенилгалогенидов с гексеном-1 и гептеном-1 разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных соединений с потенциальной биологической активностью, имеющих в своем составе фармакофорное пиридиновое кольцо, конденсированное с тиазольным циклом: 2-[(2-хлорогексил)сульфанил]пиридина, 2-[(2-хлорогептил)сульфанил]пиридина, 2-бутил-2Н,3Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий хлорида и бромид, 2-пентил-2Н,3Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий хлорида и бромид. Путь реакции включает электрофильное присоединение сульфенилгалогенидов к двойной связи алкена с последующим нуклеофильным замещением галогена атомом азота пиридинового кольца. Присоединение атома серы 2-пиридинсульфенилгалогенидов происходит региоселективно по второму атому углерода алкена. Реакция 2-пиридинсульфенилбромида с гексеном-1 и гептеном-1 с образованием продуктов аннелирования протекает уже при комнатной температуре, в то время как для циклизации промежуточных 2-[(2-хлорогексил)сульфанил- и 2-[(2-хлорогептил)сульфанил]пиридина требуется нагревание до 60–65 °С. Различия в поведении хлоридов и бромидов можно объяснить более высокой реакционной способностью промежуточных бром-производных по сравнению с аналогичными хлорпроизводными. Бромид-анион является лучшей уходящей группой по сравнению с хлорид-анионом, и внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома атомом азота пиридинового кольца протекает при комнатной температуре и приводит к бициклическим конденсированным гетероциклам – перспективным полупродуктам с потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: фармакофорная группа, электрофильное присоединение, нуклеофильное замещение, пиридин-2-сульфенилгалогениды, тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий хлорид, тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий бромид

SYNTHESIS OF NEW CONDENSED DERIVATIVES OF PYRIDINE

¹Ishigeev R.S., ^{1,2}Shkurchenko I.V., ¹Potapov V.A., ¹Zinchenko S.V., ¹Amosova S.V.

¹A.E. Favorskiy Irkutsk Institute of Chemistry, Irkutsk, e-mail: mindofchem@gmail.com;

²Irkutsk State University, Irkutsk

On the basis of the reaction of pyridylsulfenyl halides with hexene-1 and heptene-1, effective methods for the synthesis of previously unknown compounds with potential biological activity containing pharmacophore pyridine ring condensed with a thiazole ring: 2-[(2-chlorohexyl)sulfanyl]pyridine, 2-[(2-chloroheptyl)sulfanyl]pyridine, 2-butyl-2H, 3H-thiazolo[3,2-a]pyridin-4-ium chloride and bromide, 2-pentyl-2H, 3H-thiazolo[3,2-a]pyridine-4-ium chloride and bromide have been developed. The reaction pathway includes the electrophilic addition of sulfenyl halides to an alkene double bond, followed by nucleophilic substitution of the halogen by a nitrogen atom of the pyridine ring. The addition of the sulfur atom of 2-pyridinesulfenylhalides occurs regioselectively at the second alkene carbon atom. The reaction of 2-pyridinesulfenylbromide with hexene-1 and heptene-1 with the formation of annelation products proceeds even at room temperature, while to cyclize the intermediate 2-[(2-chlorohexyl)sulfanyl- and 2-[(2-chloroheptyl)sulfanyl]pyridine heating up to 60–65 °C is required. The difference in the behavior of chlorides and bromides can be explained by the higher reactivity of intermediate bromo derivatives in comparison with similar chloro derivatives. The bromide anion is the better leaving group compared to the chloride anion, and the intramolecular nucleophilic substitution of bromine by the nitrogen atom of the pyridine ring occurs at room temperature and leads to bicyclic condensed heterocycles – promising intermediates with potential biological activity.

Keywords: pharmacophore group, electrophilic addition, nucleophilic substitution, pyridin-2-sulfenyl halides, thiazolo[3,2-a]pyridin-4-ium chloride, thiazolo[3,2-a]pyridin-4-ium bromide

Азотсодержащие гетероциклы, особенно имеющие в своем составе халькогенсодержащий заместитель, представляют собой ценные во многих отношениях соединения. Обзор [1] посвящен синтезу и применению, а также исследованию спектроскопических свойств производных пиридина, содержащих один или два атома халькогена в разных положениях пиридинового кольца. Показана возможность применения этих соединений в координационной химии, органическом синтезе и биологии.

Многие природные производные пиридина проявляют биологическую актив-

ность, что привлекает внимание ученых к данному гетероциклу, а также к соединениям на его основе. Биологическая активность производных пиридина весьма разнообразна. Пиридиновое кольцо в качестве важной фармакофорной группы входит в структуру многих медицинских препаратов [2]. Ряд лекарственных средств имеет в своем составе пиридиновое кольцо, конденсированное с серосодержащим циклом (к примеру, пенициллин, цефалоспорины пироксикам, цефапирин и др.) [1, 3]. Подобные соединения, содержащие конденсированные пиридиновый и тиа-

зольный циклы, обладают высокой противоопухолевой и антибактериальной активностью [4, 5].

В работах [6–8] сообщается о бактерицидных свойствах, противовоспалительной и анальгетической активности производных пиридина с серосодержащими функциональными группами проявляют различные типы биологической активности, в том числе анти-ВИЧ-активность [9].

Таким образом, синтез и исследование свойств новых водорастворимых гетероциклических соединений, содержащих в качестве фармакофорной группы пиридиновое кольцо, является актуальной задачей.

Цель исследования: разработка эффективных методов синтеза ранее неизвестных соединений с потенциальной биологической активностью, имеющих в своем составе фармакофорное пиридиновое кольцо, конденсированное с тиазольным циклом, на основе реакции пиридилсульфенилгалогенидов с гексен-1 и гептен-1.

Материалы и методы исследования

Дипиридинилдисульфид, гексен-1 и гептен-1 – импортные реактивы (Alfa Aesar).

Сульфурил хлорид и бром – импортные реактивы (Aldrich).

Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker DPX-400 в CDCl_3 на рабочих частотах 400,13 (^1H) и 100,61 (^{13}C) в CDCl_3 . Внутренний стандарт: ГМДС. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Температуры плавления измерены на приборе Voëtius (PHMK 05 VEB Wagetechnik Rapido). В реакциях использовались осушенные и перегнанные растворители.

2-[(2-Хлорогексил)сульфанил]пиридин (1). К раствору 2,2'-дипиридинилдисульфида 0,090 г (0,40 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляли раствор 0,055 (0,40 ммоль) сульфурил хлорида в 10 мл хлористого метилена. Через 5 минут добавляли по каплям раствор 0,067 г (0,80 ммоль) гексена-1 и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток сушили в вакууме. Выход 0,181 г (98%), масло желтого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400,13 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 0,63–0,67 м (3H, CH_3), 1,08–1,21 м (4H, CH_2), 1,54–1,63 м (1H, CH_2), 1,73–1,80 м (1H, CH_2), 3,57–3,62 м (1H, SCH), 3,70–3,81 м (1H, CH_2Cl), 3,96 д.д (1H, CH_2Cl , $J = 12,9, 4,3$ Гц), 7,43–7,46 м (1H, C_{py}), 7,82–7,84 м (1H, C_{py}), 8,04–8,09 м (1H, C_{py}), 8,42–8,46 м (1H, C_{py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц):

13,19 (CH_3), 21,49 (CH_2), 28,93 (CH_2), 32,78 (CH_2), 48,29 (SCH), 64,42 (CH_2Cl), 122,33 (Py), 122,67 (Py), 144,24 (Py), 146,28 (Py), 155,32 (NCS, Py). Найдено, %: C 57,95, H 7,27, N 6,61. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNS}$. Вычислено, %: C 57,50, H 7,02, N 6,10.

2-Бутил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий хлорид (2). Соединение 1 растворили в хлороформе и нагревали на водяной бане в течение 1 ч. После охлаждения удаляли растворитель на ротаторном испарителе, сушили вакууме. Выход 0,180 г (98%), масло желтого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400,13 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 0,63–0,67 м (3H, CH_3), 1,08–1,21 м (4H, CH_2), 1,54–1,63 м (1H, CH_2), 1,73–1,80 м (1H, CH_2), 4,20–4,27 м (1H, SCH), 5,06–5,11 м (1H, CH_2N), 5,48 д.д (1H, CH_2N , $J = 13,7, 7,6$ Гц), 7,48–7,51 м (1H, C_{py}), 8,11–8,15 м (1H, C_{py}), 8,39–8,41 м (1H, C_{py}), 9,50–9,51 м (1H, C_{py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 13,71 (CH_3), 27,78 (CH_2), 36,31 (CH_2), 39,91 (CH_2), 53,15 (SCH), 60,59 (NCH), 122,67 (Py), 122,71 (Py), 140,52 (Py), 143,37 (Py), 158,71 (NCS, Py). Найдено, %: C 57,74, H 7,20, N 6,35. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNS}$. Вычислено, %: C 57,50, H 7,02, N 6,10.

2-[(2-Хлорогептил)сульфанил]пиридин (3). К раствору 2,2'-дипиридинилдисульфида 0,107 г (0,48 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляли раствор 0,066 (0,48 ммоль) сульфурил хлорида в 10 мл хлористого метилена. Через 5 минут добавляли по каплям раствор 0,096 г (0,97 ммоль) гептена-1 и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток сушили в вакууме. Выход 0,181 г (84%), масло желтого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400,13 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 0,70 с (3H, CH_3), 1,12–1,13 м (4H, CH_2), 1,38–1,39 м (2H, CH_2), 1,57–1,70 м (1H, CH_2), 1,80–1,89 м (1H, CH_2), 3,63–3,68 м (1H, SCH), 3,85–3,90 м (1H, CH_2Cl), 4,02–4,06 м (1H, CH_2Cl), 7,49–7,52 м (1H, C_{py}), 7,66–7,69 м (1H, C_{py}), 8,09–8,11 м (1H, C_{py}), 8,45–8,47 м (1H, C_{py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 13,71 (CH_3), 22,14 (CH_2), 25,72 (CH_2), 30,75 (CH_2), 36,93 (CH_2), 40,50 (SCH), 60,86 (CH_2Cl), 122,21 (Py), 125,75 (Py), 141,52 (Py), 155,21 (Py), 155,77 (NCS, Py). Найдено, %: C 59,55, H 7,69, N 5,91. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNS}$. Вычислено, %: C 59,12, H 7,44, N 5,75.

2-Пентил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий хлорид (4). Соединение 3 растворили в хлороформе и нагревали на водяной бане в течение 1 ч. После охлаждения удаляли растворитель на ротаторном испарителе, сушили вакууме. Выход 0,185 г (92%), масло желтого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400,13 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 0,70 с (3H, CH_3), 1,12–1,13 м (4H, CH_2), 1,28 с (2H, CH_2), 1,62–1,68 м (1H, CH_2), 1,80–1,87 м (1H, CH_2), 4,26–4,33 м (1H, SCH), 5,14 д.д. (1H, CH_2N , $J = 14,1$, 7,7 Гц), 5,56 д.д. (1H, CH_2N , $J = 13,6$, 7,7 Гц), 7,55–7,58 м (1H, C_{py}), 8,15–8,18 м (1H, C_{py}), 8,48–8,49 м (1H, C_{py}), 9,58–9,59 м (1H, C_{py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 13,66 (CH_3), 22,02 (CH_2), 26,97 (CH_2), 30,81 (CH_2), 33,36 (CH_2), 48,72 (SCH), 64,48 (NCH_2), 122,75 (Py), 122,91 (Py), 143,81 (Py), 144,52 (Py), 158,97 (NCS, Py). Найдено, %: C 59,63, H 7,71, N 5,92. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNS}$. Вычислено, %: C 59,12, H 7,44, N 5,75.

2-Бутил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий бромид (5). К раствору 2,2'-дипиридинилдисульфида 0,086 г (0,39 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляли раствор 0,062 (0,39 ммоль) брома в 10 мл хлористого метилена. Через 5 минут добавляли по каплям раствор 0,065 г (0,78 ммоль) гексена-1 и перемешивали 20 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток сушили в вакууме. Выход 0,205 г (96%), масло оранжевого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400,13 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 0,65–0,70 м (3H, CH_3), 1,12–1,24 м (4H, CH_2), 1,57–1,65 м (1H, CH_2), 1,77–1,81 м (1H, CH_2), 4,23–4,30 м (1H, SCH), 5,09–5,13 м (1H, NCH_2), 5,50 д.д. (1H, NCH_2 , $J = 13,8$, 7,7 Гц), 7,49–7,52 м (1H, C_{py}), 8,12–8,16 м (1H, C_{py}), 8,40–8,42 м (1H, C_{py}), 9,49–9,51 м (1H, C_{py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 13,75 (CH_3), 27,84 (CH_2), 36,36 (CH_2), 40,01 (CH_2), 53,35 (SCH), 60,86 (NCH_2), 122,87 (Py), 122,91 (Py), 140,63 (Py), 143,75 (Py), 159,01 (NCSe, Py). Найдено, %: C 48,36, H 6,00, N 5,34. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNS}$. Вычислено, %: C 48,18, H 5,88, N 5,11.

2-Пентил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий бромид (6). К раствору 2,2'-дипиридинилдисульфида 0,114 г (0,51 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляли раствор 0,082 (0,51 ммоль) брома в 10 мл хлористого метилена. Через 5 мин добавляли по каплям раствор 0,101 г (1,03 ммоль) гептена-1 и перемешивали 20 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток сушили в вакууме. Выход 0,268 г (90%), масло оранжевого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (400,13 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 0,76–0,78 м (3H, CH_3), 1,20–1,27 м (4H, CH_2), 1,40–1,52 м (2H, CH_2), 1,91–1,96 м (2H, CH_2), 4,41–4,46 м (1H, SCH), 5,12–5,26 м (1H, NCH_2), 5,44–5,56 м (1H, NCH_2), 7,70–7,72 м (1H, C_{py}), 8,05–8,08 м (1H, C_{py}), 8,14–8,17 м (1H, C_{py}), 9,21–9,23 м (1H, C_{py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J, Гц): 13,63

(CH_3), 22,03 (CH_2), 25,93 (CH_2), 30,93 (CH_2), 33,64 (CH_2), 47,23 (SCH), 66,93 (NCH_2), 123,82 (Py), 126,36 (Py), 143,36 (Py), 144,63 (Py), 158,33 (NCS, Py). Найдено, %: C 50,36, H 6,43, N 4,96. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNS}$. Вычислено, %: C 50,00, H 6,29, N 4,86.

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы нами проводятся исследования, направленные на изучение реакций синтеза аннелированных сера- и селенорганических гетероциклов на основе халькогенсодержащих электрофильных реагентов [10]. Эффективным реагентом для получения производных тиазоло[3,2-a]пиридинов является 2-пиридинсульфенилхлорид [11, 12]. Использование 2-пиридинсульфенилбромида описано пока лишь в одной работе, где он используется в синтезе конденсированных соединений по реакции присоединения к двойной связи [11].

В продолжение этих исследований нами были изучены реакции 2-пиридинсульфенилгалогенидов с гексеном-1 и гептеном-1, ранее в литературе не описанные.

Взаимодействие 2-пиридинсульфенилгалогенидов с гексеном-1 и гептеном-1 приводит к аннелированию и образованию соответствующих бициклических конденсированных соединений. В работе [11] сообщается, что аналогичная реакция 2-пиридинсульфенилхлорида с циклоалканами приводит к продуктам электрофильного присоединения, 1-(2-пиридинилсульфенил)-2-хлорциклоалканам, и аннелирования не происходит.

Установлено, что взаимодействие 2-пиридинсульфенилхлорида с гексеном-1 протекает в две стадии: сначала, при комнатной температуре в хлористом метилена, происходит электрофильное присоединение 2-пиридинсульфенилхлорида к двойной связи гексена-1 с образованием 2-[(2-хлорогексил)сульфанил]пиридина (**1**) с выходом 98%. При кипячении соединения (**1**) в хлороформе в течение часа происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение хлора атомом азота пиридинового кольца, в результате которого образуется 2-бутил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий хлорид (**2**) (рис. 1).

Взаимодействие 2-пиридинсульфенилхлорида с гептеном-1 в аналогичных условиях протекает таким же образом и приводит сначала к продукту электрофильного присоединения 2-[(2-хлорогексил)сульфанил]пиридину (**3**), который затем вступает в реакцию аннелирования с образованием 2-пентил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий хлорида (**4**) (рис. 2).

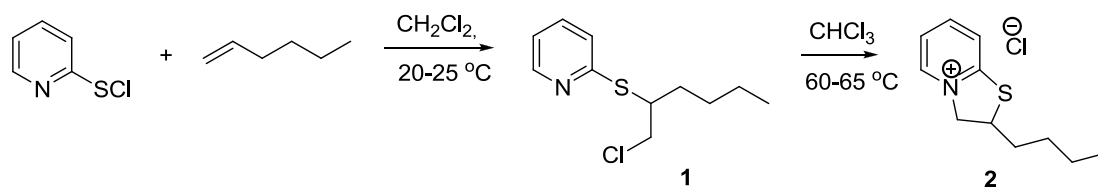


Рис. 1. Схема синтеза 2-бутил-2H,3H-тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий хлорида

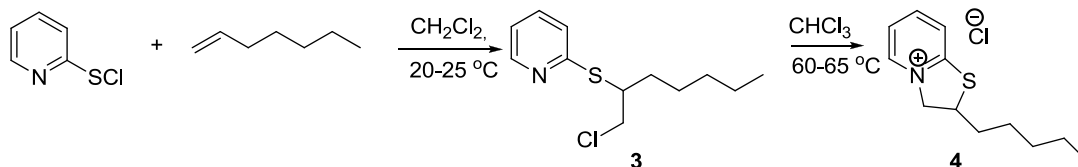


Рис. 2. Схема синтеза 2-пентил-2H,3H-тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий хлорида

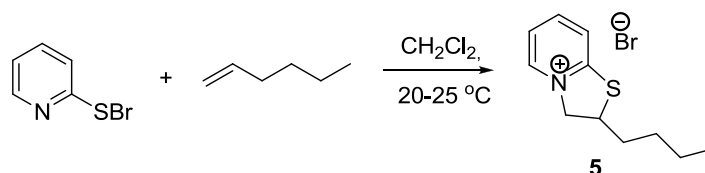


Рис. 3. Схема синтеза 2-бутил-2H,3H-тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий бромида

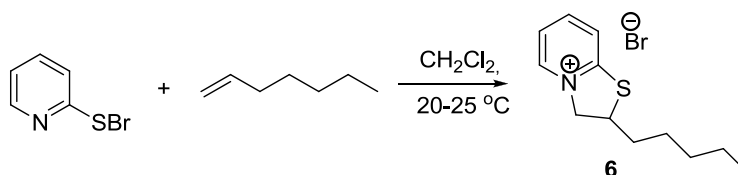


Рис. 4. Схема синтеза 2-пентил-2H,3H-тиазоло[3,2-а]пиридин-4-ий бромида

В этих реакциях присоединение атома серы 2-пиридинсульфенилхлорида происходит региоселективно по второму атому углерода алкена. Образования региоизомерных продуктов не наблюдается.

Нами было изучено взаимодействие 2-пиридинсульфенилбромидов с гексеном-1 и гептеном-1. Установлено, что продуктом реакции 2-пиридинсульфенилбромидов с гексеном-1 в аналогичных условиях является 2-бутил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий бромид (5) с выходом 96% (рис. 3).

Аналогично был получен 2-пентил-2H,3H-тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ий бромид (6) с выходом 90% (рис. 4).

Следует отметить, что бромистые аналоги соединений (1) и (3) получены не были. Различие в поведении хлоридов и бромидов можно объяснить более высокой реакционной способностью промежуточных бромпроизводных по сравнению с аналогичными хлорпроизводными. Бромид-ани-

он является лучшей уходящей группой по сравнению с хлорид-анионом, и внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома атомом азота пиридинового кольца протекает уже при комнатной температуре и приводит к бициклическим конденсированным гетероциклам.

Строение синтезированных соединений доказано методом ЯМР ^1H и ^{13}C и подтверждено данными элементного анализа.

Заключение

Таким образом, разработаны эффективные региоселективные методы синтеза производных 2,3-дигидро[3,2-a]тиазоло[3,2-a]пиридин-4-ия взаимодействием 2-пиридинсульфенилгалогенидов с гексеном-1 и гептеном-1. Полученные конденсированные гетероциклы представляют интерес как новые перспективные полупродукты с потенциальной биологической активностью.

Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

1. Kedarnath G., Jain V.K. Pyridyl and pyrimidyl chalcogen (Se and Te) compounds: A family of multi utility molecules. *Coordination Chemistry Reviews*. 2013. Vol. 257. № 7–8. P. 1409–1435.
2. Lukevits E. Pyridine derivatives in the drug arsenal (150 years of pyridine chemistry). *Chemistry of heterocyclic compounds*. 1995. Vol. 31. № 6. P. 639–650.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. С. 1216.
4. Haddach M., Schwaebe M.K., Michaux J., Nagasawa J., O'Brien S.E., Whitten J.P., Pierre F., Kerdoncuff P., Darjania L., Stansfield R., Drygin D., Anderes K., Proffitt C., Bliesath J., Siddiqui-Jain A., Omori M., Huser N., Rice W.G., Ryckman D.M. Discovery of CX-5461, the first direct and selective inhibitor of RNA polymerase I, for cancer therapeutics. *ACS medicinal chemistry letters*. 2012. Vol. 3. № 7. P. 602–606.
5. Gupta S.P. Quantitative structure-activity relationship studies on anticancer drugs. *Chemical reviews*. 1994. Vol. 94. № 6. P. 1507–1551.
6. Гуревич П.А., Федосеев С.В., Ершов О.В., Липин К.В., Шевердов В.П., Саттарова Л.Ф. Синтез и биологическая активность 2-оксо-4-циано-2, 5, 6, 7, 8, 9-гексагидро-1Н-циклогепта[б]пиридин-3-карбоксамида // *Вестник Казанского технологического университета*. 2012. Т. 15. № 15.
7. Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Ухов С.В., Юшкова Т.А., Махмудов Р.Р. Синтез и биологическая активность амидов пиридин-2-карбоновой кислоты // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 9–3. С. 606–610.
8. Michaelidou A.S., Hadjipavlou-Litina D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A comparative QSAR study. *Chemical reviews*. 2005. Vol. 105. № 9. P. 3235–3271.
9. Garg R., Gupta S.P., Gao H., Babu M.S., Debnath A.K., Hansch C. Comparative quantitative structure – activity relationship studies on anti-HIV drugs. *Chemical reviews*. 1999. Vol. 99. № 12. P. 3525–3602.
10. Потапов В.А., Ишигеев Р.С., Амосова С.В., Зинченко С.В. Региоселективный синтез 2-тривинилсилил-2Н,3Н-[1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-а]пиридин-4-ий хлоридов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2018. № 12. С. 23–28.
11. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V., Borodina T.N. Synthesis of a novel family of water-soluble 2Н,3Н-[1,3] thia- and -selenazolo[3,2-а]pyridin-4-ium heterocycles by annulation reactions. *Tetrahedron Lett*. 2019. Vol. 60. P. 475.
12. Borisov A.V., Matsulevich Z.V., Osmanov V.K., Borisova G.N., Mammadova G.Z., Maharramov A.M., Khrustalev V.N. Sulfonyl halides in the synthesis of heterocycles. 4*. Heterocyclization in reactions of alkenes with sulfonylating reagents based on di(2-pyridyl) disulfide. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. Vol. 48. № 7. P. 1098–1104.

СТАТЬИ

УДК 334.021(571.66)

**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА
В ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ОТРАСЛИ КАМЧАТСКОГО КРАЯ****¹Кулакова Л.И., ^{1,2}Гаврилов Д.Ю.***¹Дальневосточный филиал Всероссийской академии внешней торговли**Министерства экономического развития Российской Федерации,**Петропавловск-Камчатский, e-mail: milakul2606@rambler.ru;**²ООО «Интерминерал», Петропавловск-Камчатский*

В настоящей статье на основе теории управления рассматриваются проблемы развития государственно-частного партнерства в сфере добычи полезных ископаемых. Значимость данного исследования состоит в том, что в настоящее время существует множество проблем внедрения государственно-частного партнерства в сфере добычи полезных ископаемых, что препятствует эффективному взаимодействию власти и предпринимательских структур. Устойчивое развитие и использование минерального сырья в Российской Федерации может быть достигнуто посредством реализации широкого комплекса мероприятий, направленных на повышение инвестиционной привлекательности изучения недр, обогащения и переработки минерального сырья. Рассмотрен ряд проблем внедрения государственно-частного партнерства в сфере добычи полезных ископаемых, заключающихся в недостатке нормативного правового обеспечения и несоответствии структуры органов исполнительной власти потребностям управления в области добычи полезных ископаемых с помощью форм ГЧП. В исследовании выявлены проблемы развития государственно-частного партнерства в сфере добычи полезных ископаемых. Предложены методы и инструменты управления горнодобывающей отраслью на основе форм государственно-частного партнерства, которые позволят увеличить показатели эффективности инвестиций и результативности управления данной сферой экономики. Предметом исследования являются перспективы развития государственно-частного партнерства в области добычи полезных ископаемых. Научная новизна исследования состоит в разработке методического инструментария управления горнодобывающей отраслью на основе государственно-частного партнерства как одной из форм взаимодействия бизнеса и власти.

Ключевые слова: государственно-частное партнерство, добыча полезных ископаемых, Камчатский край**PROBLEMS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THE PUBLIC-PRIVATE
PARTNERSHIP IN THE MINING INDUSTRY OF THE KAMCHATKA REGION****¹Kulakova L.I., ^{1,2}Gavrilov D.Yu.***¹Far Eastern branch of the Russian Academy of foreign trade, Ministry of economic development
of the Russian Federation, Petropavlovsk-Kamchatsky, e-mail: milakul2606@rambler.ru;**²LLC «Interminerals», Petropavlovsk-Kamchatsky*

In this article, on the basis of management theory, the problems of development of public-private partnership in the field of mining are considered. The significance of this study lies in the fact that currently there are many problems in the implementation of public-private partnership in the field of mining, which prevents the effective interaction of government and business structures. Sustainable development and use of mineral raw materials in the Russian Federation can be achieved through the implementation of a wide range of activities aimed at increasing the investment attractiveness of the study of mineral resources, enrichment and processing of mineral raw materials. A number of problems in the implementation of public-private partnerships in the field of mining, which consist of a lack of regulatory legal support and inconsistency of the structure of executive bodies with management needs in the field of mining with the help of PPP forms, are considered. The study identified the problems of development of public-private partnership in sulfur mining. Methods and tools for managing the mining industry on the basis of public-private partnership forms are proposed, which will allow increasing the indicators of investment efficiency and the effectiveness of managing this sector of the economy. The subject of research is the prospects for the development of public-private partnership in the field of mining. The scientific novelty of the research consists in the development of methodological tools for managing the mining industry on the basis of public-private partnership, as one of the forms of interaction between business and government.

Keywords: public-private partnership, mining, Kamchatka Krai

Проблема устойчивого развития и использования минерального сырья в Российской Федерации может быть решена на основе реализации широкого комплекса мероприятий, направленных на повышение инвестиционной привлекательности изучения недр, обогащения и переработки минерального сырья.

Государственно-частное партнерство (далее – ГЧП) в недропользовании пред-

полагает взаимоотношения государства и частного бизнеса, на основе экономико-законодательного объединения материальных и нематериальных ресурсов, с целью рационального комплексного использования недр, повышения их конкурентоспособности, посредством перехода от сырьевой к инновационной направленности эксплуатации минерально-сырьевой базы страны. Исследования в данной

области начали проводиться с 1980-х гг. и не теряют свою актуальность в настоящее время.

Значимость данного исследования состоит в том, что в настоящее время существует множество проблем внедрения государственно-частного партнерства в сфере добычи полезных ископаемых. Наиболее важной проблемой является развитие законодательной базы, недостаток процессуальных норм, без которых трудно обеспечить нормальную реализацию ГЧП и защиту интересов партнеров. Также активному использованию механизмов ГЧП в горнодобывающей отрасли препятствует неготовность государственных служащих к партнерским отношениям с бизнесом, распространенность бюрократического мышления, в рамках которого чиновники стараются максимизировать свои полномочия и минимизировать собственную ответственность. В данном случае трудности создаются самой системой, которая препятствует росту отрасли. Следовательно, на сегодняшний день наблюдается несоответствие структуры органов исполнительной власти потребностям управления в области добычи полезных ископаемых с помощью ГЧП.

Цель исследования: теоретическое и методическое обоснование развития государственно-частного партнерства в горнодобывающей отрасли Камчатского края.

Материалы и методы исследования

Методология исследования включает теоретические и эмпирические методы, методы моделирования, группировок и классификации, сравнительного анализа и обобщений статистических данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования состояния горнодобывающей отрасли Камчатского края позволили выявить, что в настоящее время горнопромышленный комплекс данного региона находится на активном этапе формирования. На добывающий сектор экономики края приходится порядка 13 % объемов отгруженной продукции по всем видам деятельности, а к 2020 г. его доля увеличится до 15–16 % [1]. Привлечение инвестиций в экономику Камчатского края, реализуемых на условиях ГЧП в сфере добычи полезных ископаемых, в 2013–2018 гг. выросло на 127,1 %, при этом в 2018 г. рост составил 119,9 % [2].

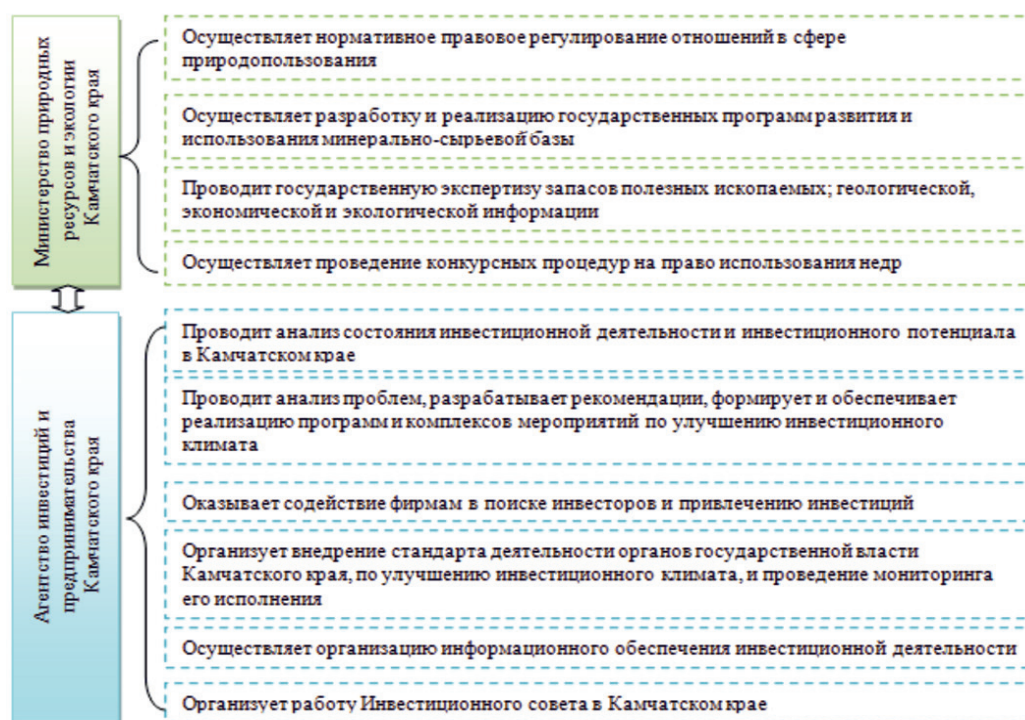


Рис. 1. Полномочия органов государственной власти Камчатского края в горнодобывающей отрасли и сфере привлечения инвестиций. Источник: составлено авторами

Тем не менее на сегодняшний день в крае отсутствуют исполнительные органы власти, уполномоченные реализовать ГЧП в области добычи полезных ископаемых. Имеются отдельные структуры власти, осуществляющие полномочия по государственному управлению в горнодобывающей отрасли и сфере привлечения инвестиций (рис. 1).

Обоснование и выбор методического инструментария развития государственно-частного партнерства в области добычи полезных ископаемых позволило выявить, что в настоящее время имеется ряд проблем, как в самой отрасли, так и в привлечении инвестиций, это слабо развитая инфраструктура в наиболее богатых полезными ископаемыми районах Камчатского края; обеспеченность сырьевой базой горнодобывающей промышленности крайне низкая; слабое вливание инвестиций; дефицит специалистов; большая потребность в инвестициях; отсутствуют конкретные исполнительные органы власти, уполномоченные реализовать государственно-частное партнерство в области добычи полезных ископаемых; эффективность инвестиций в форме ГЧП ниже среднего.

Развитие ГЧП в сфере добычи полезных ископаемых напрямую зависит от систем-

ной работы по координации потенциальных инвесторов с уполномоченными органами региональной власти [3].

На основе применения механизмов и форм ГЧП предложены новые методы и инструменты управления горнодобывающей отраслью, сравнительные характеристики которых представлены в табл. 1.

Предлагаемая методика предусматривает следующие этапы. На первом – необходимо сформировать новую нормативную правовую основу развития ГЧП в сфере добычи полезных ископаемых, регулиующую порядок формирования и утверждения перечня объектов горнодобывающей отрасли, в отношении которых планируется применение различных форм государственно-частного партнерства в Камчатском крае; и регламентирующую периодичность повышения квалификации сотрудников исполнительных органов власти, уполномоченных на осуществление действий в форме ГЧП.

На втором этапе необходимо создать отдел развития ГЧП в горнодобывающей отрасли при Министерстве природных ресурсов и экологии Камчатского края (далее – Министерство). Усовершенствованная структура Министерства представлена на рис. 2.

Таблица 1

Сравнительные характеристики методов и инструментов управления горнодобывающей отраслью на основе применения государственно-частного партнерства

Показатель	Существующие методы и инструменты	Новые методы и инструменты
Нормативно-правовые акты	В настоящее время создана правовая база развития ГЧП в крае. Однако применительно к отрасли нет ни одного нормативного акта	Будет применена новая нормативно-правовая основа развития ГЧП в горнодобывающей отрасли, которая будет представлена ниже
Органы власти, реализующие данные полномочия	В настоящее время имеются отдельные структуры власти, осуществляющие полномочия по государственному управлению в сфере горнодобывающей отрасли и в сфере привлечения инвестиций	Будет создан отдел развития ГЧП в горнодобывающей отрасли
Открытость отрасли	Информацию о развитии отрасли можно найти на сайте Правительства Камчатского края. Однако информация по реализации проектов на условиях ГЧП, довольно незначительная	Информация об уже реализованных проектах в форме ГЧП будет представлена на сайте Инвестиционного портала Камчатского края
Квалификация специалистов	В настоящее время имеется недостаток специалистов необходимой квалификации	Новым законодательством будет предусмотрено ежегодное повышение квалификации исполнительных органов власти Камчатского края, уполномоченных выступать от имени Камчатского края в государственно-частном партнерстве в сфере горнодобывающей отрасли
Налоговые льготы	В настоящее время в проектах в форме ГЧП не предоставляются налоговые льготы, только в рамках приоритетных проектов TOP «Камчатка» и Свободный порт Владивосток	В новых проектах в форме ГЧП в сфере горнодобывающей отрасли будут учитываться некоторые налоговые льготы и преференции, которые рассмотрены ниже

Примечание. Источник: составлено авторами по данным [4–6].



Рис. 2. Усовершенствованная структура Министерства природных ресурсов и экологии Камчатского края. Источник: составлено авторами

Таблица 2

Основные полномочия отдела развития ГЧП в горнодобывающей отрасли Камчатского края

№ п/п	Полномочия
1	Обеспечение межведомственной координации деятельности органов исполнительной власти Камчатского края, при реализации соглашения о государственно-частном партнерстве в горнодобывающей отрасли
2	Оценка эффективности проектов государственно-частного партнерства в горнодобывающей отрасли
3	Согласование конкурсной документации для проведения конкурсов на право заключения соглашения о государственно-частном партнерстве в горнодобывающей отрасли
4	Осуществление мониторинга реализации соглашений
5	Содействие в защите прав и законных интересов публичных партнеров и частных партнеров в процессе реализации соглашения о государственно-частном партнерстве в горнодобывающей отрасли
6	Ведение реестра заключенных соглашений
7	Обеспечение открытости и доступности информации о заключенных соглашениях о государственно-частном партнерстве в горнодобывающей отрасли
8	Представление в Агентство инвестиций и предпринимательства результатов мониторинга реализации соглашений о государственно-частном партнерстве в сфере горнодобывающей отрасли

Примечание. Источник: составлено авторами.

Основные полномочия отдела развития ГЧП в горнодобывающей отрасли представлены в табл. 2.

На третьем этапе с целью открытости информации об уже реализованных проектах в форме ГЧП и привлечения других инвесторов, на сайте Инвестиционного портала Камчатского края, необходимо представить все данные о реализованных проектах в форме ГЧП в сфере горнодобывающей отрасли Камчатского края (рис. 3).

Подобная информация позволит инвесторам: оценить возможность участия в данных

проектах, выбрать наиболее подходящие для них условия, реально оценить все возможные риски и форс-мажорные обстоятельства [7, 8].

На четвертом этапе новым законодательством будет предусмотрено ежегодное повышение квалификации исполнительных органов власти Камчатского края, уполномоченных выступать от имени Камчатского края в государственно-частном партнерстве в сфере горнодобывающей отрасли. Повышение квалификации возможно проводить на базе камчатских вузов. Проект программы учебных курсов представлен в табл. 3.

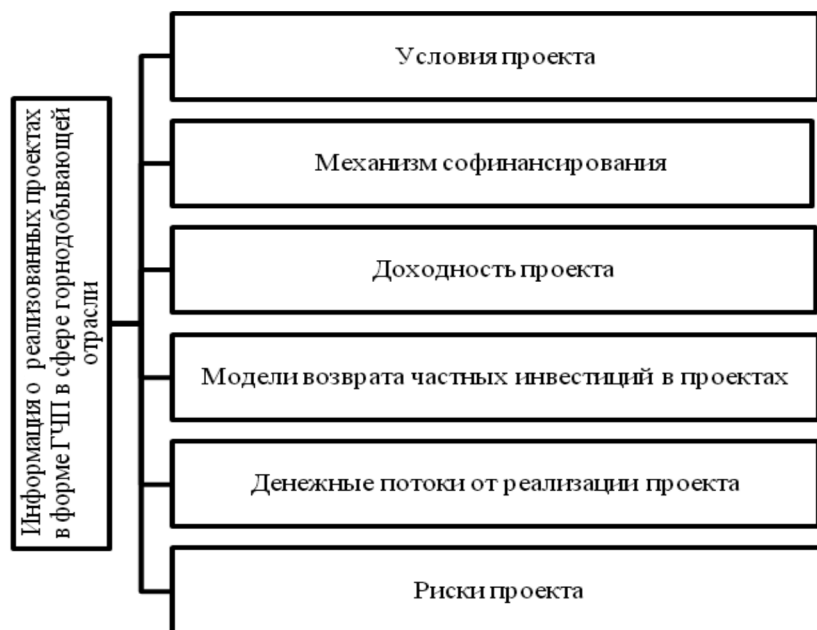


Рис. 3. Информация о реализованных проектах в форме ГЧП в сфере горнодобывающей отрасли Камчатского края. Источник: составлено авторами

Таблица 3

Проект программы учебных курсов

Показатель	Характеристика
Цель	Повышение уровня компетенций представителей органов государственной власти в области реализации проектов государственно-частного партнерства [6]
Содержание программы	– ГЧП в системе взаимодействия государства и бизнеса, – особенности формирования проектов ГЧП, – проектное финансирование объектов ГЧП, – особенности страхования проектов ГЧП, – команда проекта государственно-частного партнерства, – система принятия государственных решений, – продвижение интересов в органах государственной власти

Примечание. Источник: составлено авторами.



Рис. 4. Налоговые льготы и преференции в новых проектах в форме ГЧП в сфере горнодобывающей отрасли. Источник: составлено авторами

На пятом этапе необходимо в новых проектах горнодобывающей отрасли, реализуемых на условиях государственно-частного партнерства, предусмотреть ряд налоговых льгот и преференций, аналогичных льготам, предоставляемым резидентам ТОР (рис. 4). Такие меры станут привлекательны для отечественных и иностранных инвесторов.

Выводы

Исследование позволило разработать новые методы и инструменты управления горнодобывающей отраслью на основе форм государственно-частного партнерства, в результате которых будет:

- усовершенствована нормативно-правовая база;
- создан отдел развития ГЧП в горнодобывающей отрасли;
- представлена информация об уже реализованных проектах на сайте Инвестиционного портала Камчатского края;
- предусмотрено ежегодное повышение квалификации исполнительных органов власти Камчатского края;
- будут учитываться некоторые налоговые льготы и преференции.

В результате применения новых методов развития государственно-частного партнерства в области добычи полезных ископаемых повысятся показатели развития отрасли. Показатель результативности отрасли увеличится на 8,4%, что свидетельствует о формировании эффективной и сбалансированной политики управления горнодобывающей отраслью Камчатского края. Рекомендованные методы и инструменты позволят повысить привлечение инвести-

ций в отрасль, что в свою очередь отразится на интегральном показателе инвестиционной привлекательности отрасли, который увеличится на 1,4 балла. Общий показатель эффективности инвестиций в форме ГЧП в отрасли составит 0,23, увеличившись на 0,13 по сравнению с 2018 г., и по классификации будет входить в категорию – средняя эффективность инвестиций.

Список литературы

1. О государственно-частном партнерстве [Электронный ресурс]. URL: <http://economy.gov.ru/minrec/activity/sections/privgovpartnerdev/index> (дата обращения: 10.10.2019).
2. О показателях развития горнодобывающей отрасли Камчатского края [Электронный ресурс]. URL: kamstat.gks.ru (дата обращения: 10.10.2019).
3. Гранберг А.Г. Региональное развитие: опыт России и Европейского союза. М.: Экономика, 2018. 360 с.
4. Федеральный закон от 13 июля 2015 г. № 224-ФЗ «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (с изм. и доп. от 29.07.2018 № 261-ФЗ) [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/71129190/> (дата обращения: 10.10.2019).
5. Федеральный закон от 21.04.2005 № 115-ФЗ «О концессионных соглашениях» (с изм. и доп. от 27.12.2018 № 525-ФЗ) [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_54572/ (дата обращения: 10.10.2019).
6. Закон Российской Федерации «О недрах» от 21.02.1992 № 2395-1 (с изм. и доп. от 03.08.2018 № 342-ФЗ) [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_343/ (дата обращения: 10.10.2019).
7. Ларичева З.М. Инвестиции: проблемы и перспективы его развития // Менеджмент в России и за рубежом. 2018. № 5. С. 38–43.
8. Мочальников В.Н. Теория и практика государственно-частного партнерства: учеб. пособие. М.: Экономика, 2013. 606 с.

УДК 332.64(574)

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ АРЕНДНЫХ ЗЕМЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Сихимбаев М.Р., Сраилова Г.Н., Мозговая В.В.

Карагандинский экономический университет Казпотребсоюза, Караганда,

e-mail: smurat@yandex.ru, gulnara.srailova@mail.ru, v__25@mail.ru

В настоящей статье рассмотрены актуальные проблемы оценки земельных участков, которые находятся во временном землепользовании, то есть в аренде. Подходы и методология оценки арендных участков земли в Республике Казахстан исследованы по следующим направлениям: был проведен анализ вещных прав на земельные участки, находящиеся как в частной собственности, так и во временном пользовании, а также приведен в пример один из приёмов оценки арендных участков действующими оценщиками. Исследованы и проанализированы национальные стандарты оценки, международные стандарты оценки, Закон «Об оценочной деятельности» от 13 июля 2018 г. и Постановление Правительства Республики Казахстан от 2 сентября 2003 г. № 890. В дополнение было детально рассмотрено понятие «нормативная стоимость» и деятельность земельного комитета. Кроме того, были подробно рассмотрены методы доходного подхода к оценке арендных участков земли, согласно стандарту «Оценка интеллектуальной стоимости и нематериальных активов» и исходя из нашего исследования, рекомендован метод, подходящий для оценки земли в аренде. В заключение представлены соответствующие выводы и рекомендации по подготовке и проведению непосредственно оценки земельных участков, находящихся в аренде.

Ключевые слова: оценка, рынок недвижимости, земельный участок, аренда, нематериальный актив, стандарты оценки, вещные права

RESEARCH OF PROBLEMS OF THE METHODOLOGY FOR EVALUATING RENT LAND SITES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Sikhimbaev M.R., Srailova G.N., Mozgovaya V.V.

Karaganda Economic University of Kazpotrebsoyuz, Karaganda,

e-mail: smurat@yandex.ru, gulnara.srailova@mail.ru, v__25@mail.ru

This article discusses the urgent problems of assessing land plots that are in temporary land use, that is, on lease. Approaches and methodology for assessing rental land plots in the Republic of Kazakhstan were studied in the following areas: an analysis was made of property rights to land plots both in private ownership and in temporary use, as well as an example of one of the methods for assessing rental plots by current appraisers. The national assessment standards, international assessment standards, the Law on Valuation Activities of July 13, 2018, as well as the Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan dated September 2, 2003 No. 890 were studied and analyzed. In addition, the concept of «normative value» and the activities of the land committee were examined in detail. In addition, the methods of the income approach to assessing rental land plots were examined in detail according to the standard «Assessment of intellectual value and intangible assets» and conclusions on the choice of the right method were presented. In conclusion, the relevant conclusions and recommendations on the preparation and conduct of the direct assessment of land plots on lease are presented.

Keywords: assessment, the state budget, land, lease, intangible asset, valuation standards, property rights

В процессе выборочных проверок некоторых оценочных компаний было выявлено, что стоимость одних и тех же объектов оценки существенно различается, при этом результат и итоговое заключение могли различаться в несколько раз. К примеру, стоимость квартиры один оценщик мог определить 3 млн тенге, а другая оценочная компания рассчитывала стоимость этой же квартиры в 6 млн тенге. Одной из основных причин некачественной работы являются низкий уровень подготовки и квалификации специалистов. Кроме того, действовали лицензии, которые выдавались только на основании документов об образовании и пройденного тестирования, но претендентов не проверяли должным образом. Стоит отметить, что при оценке стоимости различных видов имущества нередко использовали устаревшие и неактуальные источники, например – пособия и справочники,

выпущенные в 1960–1980 гг., при этом действующие на тот момент законодательство и стандарты не запрещали их использование. Особенно это касается проблемы оценки участков земли, которые находятся во временном пользовании, то есть в аренде.

Следовательно, цель данного исследования – выявить основные проблемы оценки арендных земельных участков, а также пути для повышения достоверности оценки, что в настоящее время является наиболее актуальным научным направлением в сфере оценочной деятельности.

Отмена лицензий на оценочную деятельность, внедрение сертификатов, изменения в регулировании Палат оценщиков, внедрение Международных стандартов, усовершенствование национальных стандартов – всё это предусматривается в принятом Законе в области оценки [1]. Перед тем как приступить к оценке прав на имущество, оценщику

следует обладать верным представлением о соответствующей действующей законодательной базе государства, которая влияет на оцениваемые права и на процесс оценки в целом. Все права, связанные с имуществом, определяются законами государства или отдельных его юрисдикций и часто регулируются государственным или местным законодательством. То есть для более полного и углубленного понимания проблемы необходимо дать понятие определению «земельный участок», а также разграничить понятия, связанные с землей и правами на неё. Для этой цели необходимо обратиться к Земельному и Гражданскому кодексам. Известно, что земельный участок – это ограниченная земная поверхность, имеющая фиксированные замкнутые границы. Участок, как правило, закрепляется за лицами по Земельному кодексу. Согласно Гражданскому кодексу Республики Казахстан собственнику принадлежат следующие права (рис. 1).

Право пользования – это законодательно закрепленная возможность обладателя получать из своего имущества полезные свойства, а также способность получать выгоды от имущества. Применяя это право для земли, пользователь (временный или собственник) может получать выгоду в виде плодов, урожая, строительства, приращения, приплода и в других различных формах. Право распоряжения, в свою очередь, является юридически подкрепленным и законодательно обоснованным основанием изменять состояние, принадлежность, назначение имущества. Лицо, обладающее данным правом, имеет возможность продавать, дарить, менять, сдавать в аренду участок и так далее, то есть имеет полное право распоряжаться своим имуществом. И наконец, право владения представляет собой законодательно подкрепленную возможность обладать, владеть имуществом. В некоторых случаях, к примеру, по завещанию, передается лишь право владения земельным участком. В таких случаях пользоваться, извлекать выгоду, распоряжаться, продавать, дарить или менять владелец не имеет юридических прав [2].

Владелец вещных прав должен обладать тремя основаниями: владеть, распоряжаться и пользоваться. Но при разных условиях и в разных положениях обладатель вещных прав имеет разный набор правомочий. Пол-

ный набор правомочия, хотя и в разном размере имеют субъекты права собственности, оперативного управления и хозяйственного ведения, то есть владельцы, собственники участка. Субъекты права владения землепользования, недропользования и аренды имеют право пользоваться и владеть. Сюда относится право возмездного и безвозмездного пользования участком. Также залогодержатели при залоге имеют основания владения имуществом, а залогодержатель при ипотеке имеет право частичного управления имуществом. Владелец же сервитута, то есть ограничения, обладает правом пользования и частично владения.

В этой связи арендатор участка земли имеет права пользования и владения, он вправе возвести строения, здания, получать выгоду от участка, но распоряжаться землей он не может (за исключением предоставления участка вместе с расположенными на нём строениями в залог). Разграничив понятия вещных прав, необходимо изучить непосредственно приемы оценки. Методология описана в Стандарте «Оценка стоимости недвижимого имущества». Данный стандарт включает в себя шесть методов, которые показаны на рис. 2. Нижеупомянутые методы используются для оценки участков, которые находятся только в частной собственности, а в свою очередь все права аренды, недропользования и землепользования относятся уже к нематериальным активам и стоимость рассчитывается с применением методов, которые установлены в соответствующем стандарте.

Из этого следует, что участок, находящийся в аренде, мы не можем оценивать как недвижимость, в отличие от строений и зданий, находящихся на нём. Участок земли, находящийся в аренде, то есть в обстоятельствах, когда арендатор имеет основания пользоваться или распоряжаться имуществом, необходимо рассматривать и оценивать как актив. Актив – это определённый ресурс, который контролирует организация в результате прошедших событий. Также от этого ресурса ожидается получение будущих экономических доходов, прибыли и выгод. При расчетах необходимо ссылаться на стандарт оценки «Оценка стоимости объектов интеллектуальной собственности и нематериальных активов», а также использовать Международные стандарты [4].



Рис. 1. Правомочия собственника. Построено на основании [2]



Рис. 2. Методы оценки земельных участков. Построено на основании [3]

Как показывает практическая деятельность и результаты анализа отчетов об оценке некоторых компаний, многие оценщики производят расчеты стоимости некорректно, рассчитывая нормативную стоимость участка земли. В процессе оценки ссылаются в своих расчетах на Постановление Правительства РК от 2 сентября 2003 г. № 890 [5]. Если говорить о рыночной стоимости участков, то она формируется на вторичном рынке земли, то есть в условиях соотношения предложения и спроса. А нормативная кадастровая стоимость, в свою очередь, формируется на первичном рынке и регулируется путем применения нормативного показателя, то есть базовой ставки платы за один квадратный метр земельного участка и соответствующих зональных поправочных коэффициентов.

Однако, изучив и проанализировав стандарт «Базы оценки и типы стоимости», можно заметить, что в данном стандарте понятие «нормативная стоимость» даже не рассматривается, а значит, оценщик не вправе рассчитывать данный вид стоимости [6]. Это подтверждает вышеупомянутые факты, что многие оценщики рассчитывают стоимость неверно. Нормативная стоимость рассчитывается земельным комитетом. Согласно положению о Комитете по управлению земельными ресурсами Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан одной из задач земельного комитета является расчет стоимости конкретных участков (права землепользования) при продаже в частную собственность или предоставлении в землепользование государством или при их залоге [7].

Следовательно, нормативная стоимость рассчитывается для определения стоимости земли при продаже, либо при сдаче в аренду государством, в основном для первичного рынка. Эта стоимость не является рыночной, а следовательно, большинство оценщиков производят расчеты неверно.

Что касается права пользования, то в этом случае стоимость участка, выгода и польза от владения, то есть финансовый интерес, имеет место быть только для арен-

додателя [8]. Финансовыми интересами признаются нематериальные активы, например – неотделимые от права владения на бизнес, предприятие или имущество, неотделимые права в рамках контракта, обеспечивающего опцион на покупку или договора лизинга, содержащего опцион на покупку, то есть исполнения либо неисполнения [9, 10].

Исходя из вышесказанного, необходимо определить методы процесса оценки для участка, находящегося в аренде. К примеру, метод преимущества в прибылях подразумевает сравнение и анализ прогнозируемой величины дохода, которая была бы получена в результате использования и применения нематериального актива, с теми прибылями или потоками, которые бы предприятие могло заработать, если бы оно не пользовалось этим активом. Данный метод применяется для активов, в случаях, когда денежные потоки дисконтируются.

При применении такого метода в оценке, как остаточная стоимость, необходим финансовый анализ чистого дохода.

Метод «гринфилд» при расчетах применяется в рамках определения стоимости именно нематериальных активов. Он подразумевает расчет стоимости актива, основываясь на прогнозах денежных потоков. Однако при применении этого метода есть условие – лишь 1 актив предприятия подложит оценке и является нематериальным, все остальные материальные либо нематериальные активы должны быть получены или же взяты в аренду.

Поскольку выгода от аренды земли имеет место для арендодателя, рассчитывать стоимость методом преимущества в прибылях, методом «гринфилд» или методом остаточной стоимости будет считаться не совсем корректным.

Тогда можно сделать вывод, что для оценки арендного участка мы должны оценивать не саму землю, а договор, заключенный между арендодателем и арендующим, так как земельный участок в аренде представляет собой актив.

Кроме того, для оценки и получения достоверных результатов необходимо рассматривать земельный участок с той позиции, что заказчик в данный момент не является собственником, а только арендатором, но в будущем может выкупить арендуемый участок и получать выгоду.

Таким образом, в данной ситуации адекватным представляется использование метода развития или также он называется опционный метод.

Метод опционов подразумевает, что модели дисконтирования или капитализации не рассматривают потенциальную вероятность влияния управленцев на развитие бизнеса и предприятия (в предстоящем будущем) в зависимости от формирующейся на рынке ситуации.

Метод опционов подразумевает следующую последовательность действий:

- для начала необходимо определить безрисковую ставку, которая соответствует периоду и сроку жизни неденежных активов. За эту ставку принимается ставка рефинансирования;
- необходимо рассчитать стоимость будущих денежных потоков, от использования актива, то есть стоимость базового актива;
- после необходимо рассчитать цену исполнения, то есть необходимых затрат на владение актива;
- затем важно определить стандартное отклонение цены (это величина годовая и допускается использовать данные, которые рассчитываются на регулярной основе международными статистическими агентствами по всем отраслям производства);
- определяется расчетный период действия нематериальных активов.

Выводы

Следовательно, на основе анализа современных методов оценки, для более достоверной оценки арендных участков необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- оценщик должен иметь правильное представление о соответствующей законодательной базе, которая влияет на оцениваемые права;
- перед непосредственной оценкой объекта установить и разграничить понятия связанные с участком земли и вещными правами;

– определить любые улучшения, осуществленные арендаторами, и прояснить, следует ли учитывать их при продлении или пересмотре договора аренды, и решить, способны ли они привести к требованию компенсации со стороны арендатора, когда он освободит данный объект имущества;

– необходимо опираться на стандарт «Оценка стоимости объектов интеллектуальной собственности и нематериальных активов»;

– при расчетах правильнее использовать метод развития или опционный методы в рамках доходного подхода.

Список литературы

1. Закон Республики Казахстан от 10 января 2018 года № 133-VI «Об оценочной деятельности в Республике Казахстан» (с изменениями по состоянию на 05.10.2018 г.). [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/Document/?data обращения: 30.09.2019>.
2. Гражданский Кодекс Республики Казахстан с изменениями и дополнениями на 01.07.2019 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/document/?data обращения: 30.09.2019>.
3. Стандарт оценки «Оценка стоимости недвижимого имущества» согласно приложению 2 приказа министра финансов Республики Казахстан от 5 мая 2018 года № 519. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.valuer.kz/zan/stand \(дата обращения: 30.09.2019\)](http://www.valuer.kz/zan/stand (дата обращения: 30.09.2019)).
4. Стандарт оценки «Оценка стоимости объектов интеллектуальной собственности и нематериальных активов» согласно приложению 4 приказа министра финансов Республики Казахстан от 5 мая 2018 года № 519. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.valuer.kz/zan/stand \(дата обращения: 30.09.2019\)](http://www.valuer.kz/zan/stand (дата обращения: 30.09.2019)).
5. Постановление Правительства Республики Казахстан от 2 сентября 2003 года № 890 «Об установлении базовых ставок платы за земельные участки». [Электронный ресурс]. URL: [http://adilet.zan.kz/rus/docs/P030000890/_history \(дата обращения: 30.09.2019\)](http://adilet.zan.kz/rus/docs/P030000890/_history (дата обращения: 30.09.2019)).
6. Стандарт оценки «Базы и типы стоимости» согласно приложению 3 приказа министра финансов Республики Казахстан от 5 мая 2018 года № 519. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.valuer.kz/zan/stand \(дата обращения: 30.09.2019\)](http://www.valuer.kz/zan/stand (дата обращения: 30.09.2019)).
7. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан от 26 мая 2016 года № 236. Об утверждении Положения о Комитете по управлению земельными ресурсами Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан обновленный с изменениями на: 12.02.2018 г. [Электронный ресурс]. URL: [https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35209141 \(дата обращения: 30.09.2019\)](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35209141 (дата обращения: 30.09.2019)).
8. Асаул А.Н., Иванов С.Н., Старовойтов М.К. Экономика недвижимости: учебник для вузов. 3-е изд., исправл. СПб.: АНО «ИПЭВ», 2009. 304 с.
9. Сихимбаев М.Р., Бабыкина И.С. Анализ методов оценки рынка недвижимости на примере инвестиционного проекта строительства жилого комплекса в Казахстане // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 2–1. С. 82–87.
10. Стандарты оценки RICS. Российское издание. 6-е изд., 2008. 188 с.