

**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 = 0,686

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,349

№ 7 2019

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.

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 = 0,686.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,349.

Учредитель, издательство и редакция:

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 26.07.2019

Дата выхода номера 26.08.2019

Формат 60х90 1/8

Типография

НИЦ «Академия Естествознания»

410035, г. Саратов,

ул. Мамонтовой, д. 5

Распространение по свободной цене

Усл. печ. л. 20,13

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2019/7

© НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ И САМООРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ	
<i>Аллахвердиев А.Р., Дадашев Ф.Г., Дадашева К.Г.</i>	9
ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ШТАММОВ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ В КАЧЕСТВЕ СТАРТЕРНЫХ КУЛЬТУР ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЗАКВАСКИ ПРЯМОГО ВНЕСЕНИЯ	
<i>Нагызбеккызы Э., Молдагулова Н.Б., Сембаева Д.Ж., Сембаев К.Д., Молдагулова Э.Б., Дуамбеков М.С.</i>	14
К ВОПРОСУ ФИЗИОЛОГИИ ДЫХАНИЯ У ПЛОДА, РОЖДЕННОГО СПОСОБОМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ	
<i>Шапошников В.И.</i>	19

ОБЗОРЫ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ЛИМИТИРУЮЩИЕ ГЛУБИНУ ВОДОЛАЗНЫХ ПОГРУЖЕНИЙ	
<i>Яхонтов Б.О.</i>	23

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОДВИЖНОСТИ И СТАБИЛИЗАЦИИ НАДКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ	
<i>Алымбаев Р.С., Кыдыкбаева Н.Д., Кулназаров А.С., Алымбаев А.С.</i>	31
К ВОПРОСУ СОЗДАНИЯ РЕЦЕПТУР КРЕМОВ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТЕНИЙ ФЛОРЫ ГРУЗИИ	
<i>Гвинжилия С.А., Цинцадзе Т.Г., Явич П.А., Габелая М.А.</i>	36
ФАКТОРЫ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМПЛЕКС ОРГАНИЗАЦИОННЫХ И ИНФРАСТРУКТУРНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ	
<i>Егоркина А.В., Ямицков А.С.</i>	41
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЬНОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ НА КАРЦИНОМУ У КРЫС	
<i>Крыжановская Е.А., Юкина Г.Ю., Беляев М.А., Захаренко А.А., Рыбальченко В.А., Томсон В.В., Сухорукова Е.Г., Палтышев И.А., Вerveкин И.В.</i>	46
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ	
<i>Мурзабаева Э.Б.</i>	51
РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУКОЗАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПЕРВОГО ДЕТСТВА	
<i>Куркин А.В., Рыбалкина Д.Х., Барышев Б.Б.</i>	56
ЭКТОПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА	
<i>Самигуллина А.Э., Сарыбаева К.А.</i>	60

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РАЗВИТИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Таиполотова А.Ш., Суранбаева Г.С. 68

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
МИКРОВОДОРОСЛИ «ЖИВАЯ ХЛОРЕЛЛА», «ЖИВЫХ НЕПАТОГЕННЫХ
ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ» И ФИТОПРОДУКТОВ
ЧЕРНОМОРСКОГО ПОБЕРЕЖЬЯ КАВКАЗА**

Туманова А.Л., Агрба В.З. 73

ОБЗОРЫ

ОБИТАТЕЛИ МОРЯ КАК ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ В ФАРМАЦИИ

Семёнова Е.В., Тюменцева В.Р., Козубенко А.А. 78

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ

СТАТЬИ

**ЭЛЕМЕНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОЙ УРОЖАЙНОСТИ
FAGOPYRUM ESCULENTUM MOENCH. В ЛЕСОСТЕПИ АЛТАЯ**

Важов В.М., Козил В.Н., Важов С.В. 83

**МЕТОД ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ss52050737
ГЕНА LHSGR КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА**

Тагмазян А.А., Архипова А.Л., Ковальчук С.Н. 88

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

**НОВЫЕ АППАРАТНЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
КВАНТОВЫХ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ**

Бабаян М.Г., Смирнов И.А., Черкесова Л.В., Поркшеян В.М. 93

**РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ РЕГИСТРИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ
В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ МАГИСТРАНТОВ**

*Бейсембаев К.М., Мендикенов К.К., Малыбаев Н.С.,
Нокина Ж.Н., Левицанов Р.В., Макухин О.С.* 100

**ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ К TRANSFER LEARNING
СВЕРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ, ОБУЧЕННЫХ НА IMAGENET**

Богатырева А.А., Виноградова А.Р., Тихомирова С.А. 106

ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНУЛИРОВАННОГО СОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ФОСФАТА ТИТАНА

Герасимова Л.Г., Маслова М.В., Щукина Е.С. 112

ПРОГРАММЫ-АРХИВАТОРЫ ДЛЯ ВЫЧИСЛЕНИЯ КОЛМОГОРОВСКОЙ СЛОЖНОСТИ

Печников А.А., Пруссский Д.А. 118

**ИЗМЕНЕНИЕ ДИСПЕРСНОГО СОСТАВА ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ ПРИ ДИСПЕРГИРОВАНИИ
В АППАРАТЕ РОТОРНОГО ТИПА**

Сидоров В.Н., Ширина Н.Ю., Мурашов А.А. 124

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

**О НАГРЕВЕ ФОТОТЕРМОПЛАСТИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ ЧЕРЕЗ ПОГЛОЩАЮЩУЮ
ПОДЛОЖКУ ЛАЗЕРНЫМ ПУЧКОМ С ГАУССОВЫМ ПРОФИЛЕМ**

Джаманкызов Н.К., Акимжанова Ч.С., Исманов Ю.Х. 130

ВЕРОЯТНОСТНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ МЯГКОГО ПРИЗЕМЛЕНИЯ
НА ПОСЛЕДНЕМ ВЕРТИКАЛЬНОМ УЧАСТКЕ РАБОТЫ ДВИГАТЕЛЯ

Мозжорина Т.Ю., Осипов В.В. 136

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

АЦИЛХЛОРИДЫ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ АМИДОВ
КАК ПОЛУПРОДУКТЫ В СИНТЕЗЕ N-АЦИЛИРОВАННЫХ ПЕПТИДОВ

Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Клочкова Е.А., Соколова С.В. 141

КОМПЛЕКСЫ СУЛЬФАТОВ Zn (II), Cd (II) НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛА: ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ
АЦИДО-ЛИГАНДА НА КООРДИНАЦИОННУЮ СФЕРУ МЕТАЛЛОЦЕНТРА

Малабаева А.М., Шыйтыева Н.К., Шалтыков К.Т.,
Бердалиева Ж.И., Аламанова Э.А., Дуйшонбаева А.Т. 145

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН КАК СРЕДСТВО РЕАЛИЗАЦИИ
НАТУРАЛЬНЫХ БЕЗАЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

Жусупбаев А.Ж., Барганалиева Ж.К. 151

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЫХ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗОН В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ЭКОНОМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Пьянкова С.Г., Косцова А.В. 157

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLES

MULTIPARAMETRIC FEEDBACK AND SELF-ORGANIZATION OF NEURODYNAMIC PROCESSES

Allakhverdiev A.R., Dadashev F.G., Dadasheva K.G. 9

SELECTION OF OPTIMAL PARAMETERS FOR CULTIVATING THE LACTIC ACID BACTERIA STRAINS PERSPECTIVE AS A STARTER CULTURES FOR DEVELOPMENT THE STARTER OF DIRECT APPLICATION

*Nagyzbekkyzy E., Moldagulova N.B., Sembaeva D.Zh.,
Sembaev K.D., Moldagulova E.B., Duambekov M.S.* 14

THE ISSUE OF THE PHYSIOLOGY OF RESPIRATION IN FETUSES BORN WAY OF CESAREAN SECTION

Shaposhnikov V.I. 19

REVIEWS

PHYSIOLOGICAL FACTORS LIMITING THE DEPTH OF IMMERSION OF DIVERS

Yakhontov B.O. 23

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

PRELIMINARY ANALYSIS OF MOBILITY AND STABILIZATION OF ADJUSTABLE IMPLANTS

Alymbaev R.S., Kydykbaeva N.D., Kulnazarov A.S., Alymbaev A.S. 31

ON THE ISSUE OF CREATING FORMULATIONS FOR COSMETIC CREAMS USING PLANTS FROM THE FLORA OF GEORGIA

Gvinzhiliya S.A., Tsintsadze T.G., Yavich P.A., Gabelaya M.A. 36

RISK FACTORS FOR NONCOMMUNICABLE DISEASES AND A SET OF ORGANIZATIONAL AND INFRASTRUCTURAL MEASURES FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CANCER IN THE KRASNOYARSK TERRITORY

Egorkina A.V., Yamshchikov A.S. 41

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF AEROSOL INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE ON EHRlich's CARCINOMA IN RATS

*Kryzhanovskaya E.A., Yukina G.Yu., Belyaev M.A., Zakharenko A.A.,
Rybalchenko V.A., Tomson V.V., Sukhorukova E.G., Paltyshev I.A., Vervekin I.V.* 46

PROTON PUMP INHIBITORS ON PHARMACEUTICAL MARKET OF KYRGYZ REPUBLIC

Murzabaeva E.B. 51

REACTIVE CHANGES IN MUCOSAL EPITHELIAL CELLS OF THE ORAL CAVITY IN CASES OF CHICKEN POX IN CHILDREN DURING THE FIRST CHILDHOOD

Kurkin A.V., Rybalkina D.Kh., Baryshev B.B. 56

ECTOPY OF THE CERVICAL UTERUS: ASSESSMENT OF RISK FACTORS

Samigullina A.E., Sarybaeva K.A. 60

THE ROLE OF VIRAL HEPATITIS IN THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS

Tashpolotova A.Sh., Suranbaeva G.S. 68

PRE-CLINICAL STUDIES OF THE DRUG ON THE BASIS OF MICROWAVE
DERIVATIVES «CHLORELLA», «NONPATHOGENIC PROBIOTIC PRODUCTS»
AND PHYTOPRODUCTS OF THE BLACK SEA COAST OF THE CAUCASUS

Tumanova A.L., Agrba V.Z. 73

REVIEWS

THE INHABITANTS OF THE SEA AS A SOURCE OF MEDICINAL RAW MATERIALS
IN PHARMACY

Semenova E.V., Tumentseva V.R., Kozubenko A.A. 78

AGRICULTURAL SCIENCES

ARTICLES

ELEMENTS OF FORMATION OF SUSTAINABLE YIELD OF *FAGOPYRUM ESCULENTUM*
MOENCH. IN ALTAI FOREST-STEPPE

Vazhov V.M., Kosil V.N., Vazhov S.V. 83

METHOD OF REAL-TIME PCR FOR DETECTION OF ss52050737 POLYMORPHISM
OF *LHCGR* GENE IN CATTLE

Tagmazyan A.A., Arkhipova A.L., Kovalchuk S.N. 88

TECHNICAL SCIENCES

ARTICLES

NEW HARDWARE PLATFORMS FOR RESEARCH OF QUANTUM PHASE TRANSITIONS

Babayan M.G., Smirnov I.A., Cherkesova L.V., Porsheyev V.M. 93

DEVELOPMENT OF THE ELEMENTS OF THE REGISTRATION SYSTEM
IN THE SCIENTIFIC RESEARCH WORK OF MASTERS

*Beysembaev K.M., Mendikenov K.K., Malybaev N.S.,
Nokina Zh.N., Levshchanov R.V., Makukhin O.S.* 100

STUDY OF THE ABILITY OF CONJUNCTIONAL NEURAL NETWORKS
PRETRAINED ON IMAGENET TO TRANSFER LEARNING

Bogatyeva A.A., Vinogradova A.R., Tikhomirova S.A. 106

OBTAINING GRANULAR SORBENT BASED ON TITANIUM PHOSPHATE

Gerasimova L.G., Maslova M.V., Shchukina E.S. 112

FILE ARCHIVERS TO EVALUATE THE KOLMOGOROV COMPLEXITY

Pechnikov A.A., Prusskiy D.A. 118

MODIFICATION OF SOLID PARTICLES DISPERSE COMPOSITION DURING
DISPERSION IN A ROTARY TYPE DEVICE

Sidorov V.N., Shirina N.Yu., Murashov A.A. 124

PHYSICAL AND MATHEMATICAL SCIENCES

ARTICLES

ABOUT HEATING OF PHOTOTHERMOPLASTIC FILM THROUGH THE ABSORBING
SUBSTRATE BY A LASER BEAM WITH GAUSS PROFILE

Dzhamankyzov N.K., Akimzhanova Ch.S., Ismanov Yu.Kh. 130

A PROBABLE ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF SOFT LANDING
ON THE LAST VERTICAL PART OF THE ENGINE

Mozzhorina T.Yu., Osipov V.V. 136

CHEMICAL SCIENCES

ARTICLES

ACYL CHLORIDES OF HYDROXYBENZOIC ACIDS AND AMIDES
AS HALF-PRODUCTS IN THE SYNTHESIS OF N-ACYLATED PEPTIDES

Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Yu.N., Klochkova E.A., Sokolova S.V. 141

THE SULPHATE COMPLEXES OF Zn (II), Cd (II) BASED ON IMIDAZOLE: INFLUENCE
OF STRUCTURE OF ACIDOLIGAND ON COORDINATION SPHERE OF METAL CENTRE

*Malabaeva A.M., Shyytyeva N.K., Shalpykov K.T.,
Berdaliev Zh.I., Alamanova E.A., Duyshonbaeva A.T.* 145

ECONOMICAL SCIENCES

ARTICLES

ONLINE STORE AS A MEANS OF REALIZATION
OF NATURAL NON-ALCOHOLIC BEVERAGES

Zhusupbaev A.Zh., Barganaliyeva Zh.K. 151

A STUDY OF SPECIAL ECONOMIC ZONES IN THE SYSTEM OF ENSURING
THE ECONOMIC SECURITY OF THE SUBJECT RUSSIAN FEDERATION

Pyankova S.G., Kostsova A.V. 157

СТАТЬИ

УДК 57.01:57.03:57.056

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ
И САМООРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**¹Аллахвердиев А.Р., ²Дадашев Ф.Г., ¹Дадашева К.Г.¹Институт физиологии им. А.И. Караева НАНА, Баку;²Национальная Академия авиации, Баку, e-mail: dfh54@rambler.ru

Статья посвящена обоснованию и перспективности применения мультипараметрической биологической обратной связи для исследования самоорганизации нейродинамических процессов. Выбор характеристик вероятностно-детерминационных взаимоотношений основных ритмов мозга в качестве управляемых параметров способствует выявлению общих и частных закономерностей самоорганизаций, связанных с функциональной пластичностью нейродинамических процессов. Задача реализации мультипараметрического управления нейродинамическими процессами представляется в виде решения многокритериальной задачи в биотехнической системе, аттрактором которой является «желаемое состояние» в многомерном пространстве, с координатами из выбранных информативно-системообразующих показателей. Реализация процесса самоорганизации в биотехнической системе происходит с применением принципов векторной оптимизации, где производится поэтапное снятие неопределенностей адаптивными алгоритмами (на компьютере, как техническом компоненте биотехнической системы). Адаптивный алгоритм реализации поэтапного приближения к «желаемому состоянию» позволит максимально раскрыть резервы мозга, что связано с функциональной пластичностью вероятностно-детерминационных взаимоотношений дискретно-информативных событий ЭЭГ (по С.И. Сороко), в рамках информативности выбранных параметров нейродинамических процессов. Использование синергетических принципов, как при проектировании, так и при анализе самоорганизации нейродинамических процессов при функционировании биотехнической системы позволит раскрыть индивидуальную траекторию в процессе самоуправления. Представленный методологический подход основан на научных результатах последователей школы экологической физиологии Д.А. Бирюкова.

Ключевые слова: функциональное состояние человека, мультипараметрическая БОС (биологическая обратная связь) – методика, синергетические принципы, биотехническая система

**MULTIPARAMETRIC FEEDBACK AND SELF-ORGANIZATION
OF NEURODYNAMIC PROCESSES**¹Allakhverdiev A.R., ²Dadashev F.G., ¹Dadasheva K.G.¹Institute of Physiology n.a. A.I. Karaev, Baku;²National Aviation Academy, Baku, e-mail: dfh54@rambler.ru

The article is devoted to the rationale and prospects for the use of multiparameter biofeedback for studying the self-organization of neurodynamic processes. The choice of the characteristics of probabilistic-deterministic relationships of the main rhythms of the brain as controllable parameters, helps to identify common and particular patterns of self-organization related to the functional plasticity of neurodynamic processes. The task of implementing multiparameter control of neurodynamic processes is represented as a solution of a multicriteria problem in a biotechnical system, whose attractor is the «desired state» in a multidimensional space, with coordinates from selected informative and system-forming indicators. The implementation of the process of self-organization in the biotechnical system takes place using the principles of vector optimization, where a gradual removal of uncertainties by adaptive algorithms (on a computer as a technical component of a biotechnical system) is performed. An adaptive algorithm for the implementation of a phased approach to the «desired state» will maximize the brain reserves, which is associated with the functional plasticity of probabilistic-deterministic relationships of discrete-informative EEG (Electroencephalography) events (according to S.I. Soroko), within the informativeness of selected parameters of neurodynamic processes. The use of synergistic principles, both in the design and in the analysis of the self-organization of neurodynamic processes in the functioning of the biotechnical system, will make it possible to reveal the individual trajectory in the process of self-government. The presented methodological approach is based on the scientific results of followers of the School of Environmental Physiology named after D.A. Biryukov.

Keywords: human functional state, multiparametrical BioFeedBack, synergistic principles, biotechnical system

Метод биологической обратной связи (БОС), в русскоязычной литературе называемый биоуправлением (biofeedback), впервые был использован Н. Мюллером для исследования возможности висцерального обучения посредством обратной связи. Данный метод на начальном этапе применялся для изучения фундаментальных физиологических механизмов организма и в дальнейшем охватывал широкий круг

прикладных областей, в основном в клинической и в различной психокоррекционной практике. Однако, несмотря на постоянный рост в мире числа работ по проблемам практического применения методов БОС при лечении больных, он всё же не получил широкого распространения в теоретических и фундаментальных исследованиях [1].

На начальном этапе использования БОС-методики в качестве обратной связи

были выбраны отдельные параметры, такие как амплитуда α -ритма мозга, ЧСС и т.д. Эти параметры в основном рассматривались как отражение отдельных функций организма. Следующий этап развития биоуправления характеризовался использованием мультипараметрической БОС.

Используемые типы мультипараметрической БОС-методики можно классифицировать по различным критериям. Например, по источникам, т.е. по тому, откуда берутся параметры. В первом случае в качестве параметра можно выбрать источник информации с одной системы, например соотношение ритмов ЭЭГ, совокупность отдельных частот variability сердечного ритма и т.д. Во втором случае отдельные параметры соответствуют различным системам организма. Например, ЭЭГ – как показатель центральной, а ЧСС – показатель вегетативной нервной системы.

По типам выдачи обратной связи выделяются одноканальные и многоканальные. К одноканальным относятся те типы мультипараметрической БОС-методики, которые в качестве обратной связи выдают фиксированные соотношения, например отношение интегрального показателя тета-ритма к альфа-ритму мозга. В качестве примера многоканального типа может быть представлена двухканальная информация (температура тела и ЧСС) в виде точки на дисплее в качестве обратной связи. Используя 3D программирование, можно представить информацию обратной связи в виде образа в пространстве. В последнее время стало популярным представление БОС в игровом виде, которое дает возможность представить большое количество параметров, используя различные элементы визуальной динамики образов. Алгоритмами управления могут быть типы мультипараметрической БОС-методики с неадаптивным и адаптивным алгоритмом. Кроме того, адаптивный алгоритм тоже подразделяется на два типа: параметрический и функциональный. Исследование самоорганизации нейродинамических процессов (НП), как основа всех необходимых важных управляющих функций организмов, является предметом различных областей нейронаук. Последователями одной из ведущих школ экологической физиологии Д.А. Бирюкова являются Н.Н. Василевский, С.И. Сороко и др. [2], которые комплексно исследовали нейродинамические основы процессов самоорганизации при адаптации к экстремальным факторам внешней среды. При этом особое внимание было уделено функциональной пластичности НП с использованием метода БОС.

Цель исследования: изучение возможности применения адаптивного алгоритма мультипараметрической БОС к исследованию самоорганизации нейродинамических процессов, посредством снятия неопределенностей связанных с индивидуальными качествами.

Материалы и методы исследования

В предложенном нами мультипараметрическом БОС-подходе, в качестве совокупности управляемых параметров выбраны показатели биоритмологической организации основных ритмов мозга на основе концепцию школы Василевского – Сороко о вероятностно-детерминационной структуре НП.

При этом для формализации нейродинамического состояния в реальном масштабе времени вычисляется стохастическая матрица $P = (p_{ij})$ (матрица условных вероятностей чередования дискретно-информативных событий ЭЭГ), где в качестве цепи событий выбираются отдельные доминирующие ритмы (β , α , θ и δ), определяемые последовательностями 0-пересечений ЭЭГ. Целевая функция биотехнической системы (БТС), обеспечивающая мультипараметрическую БОС, формируется из элементов матрицы P . Для определения интегративных показателей динамических характеристик НП как при предобработке, так и при оценке сценария после проведения БОС-тренинга нами предложен кортеж показателей детерминации НП. $D(P) = \langle D, D_1, D_2, D_3, D_4 \rangle$, здесь D – степень общей детерминации, которая определяется по формуле

$$D = \min \{k: [P^k - P^{k+1}] < \varepsilon\}, \quad (*)$$

где $\varepsilon > 0$ – выбираемая пользователем точность, когда P^k степень стохастической матрицы P становится стационарной. С помощью D_i определяется детерминирующая роль в общей организации i -го компонента. Она вычисляется аналогично по формуле (*), над матрицей из которой исключены i -я строка и столбец матрицы. О детерминирующей роли i -го компонента в общей биоритмологической организации можно судить по разности $(D - D_i)$, так как если он отрицателен, то i -й компонент играет детерминирующую роль, если положительный, играет дезорганизирующую роль, а если равен нулю, то нейтрален в организационном смысле. Здесь абсолютное значение разности $(D - D_i)$ отражает степень организационной роли. К системным показателям можно отнести кортеж показателей потоковых характеристик отдельных элементов в общей биоритмологической организации НП $F(P) = \langle F_1, F_2, F_3, F_4 \rangle$, где $F_i = 1 - \sum p_{ij}$.

Триада $\langle P, D(P), F(P) \rangle$ – отражает количественные характеристики разных сторон биоритмологической организации НП, которая используется для количественной оценки различных динамических характеристик на всех этапах, как при предобработке, так и при оценке сценария после проведения БОС-тренинга.

Целевая функция БТС формируется как нечеткая функция [3, 4] над многомерным пространством. Поэтапное приближение к желаемому состоянию из текущего составляет основу алгоритма мультипараметрической обратной связи. К каждому координату множества $\{K_i\}_{i=1, \dots, n}$, которые образуют «нейродинамический портрет», соответствует нечеткое множество $K_i = \langle R^n, \mu_i(K) \rangle$. Функция принадлежности формируется на основе статистического анализа эмпирических данных.

В этом случае алгоритм управления при реализации мультипараметрической БОС-методики сводится к многокритериальной задаче для БТС.

$$\mu_i(K) \rightarrow \max, i = 1, \dots, n,$$

где $\mu_i: R^n \rightarrow [0, 1]$ или $U(\mu_1(K), \mu_2(K), \dots, \mu_n(K)) \rightarrow \max$, где U – неявный вид глобальной функции предпочтений.

Для решения поставленных задач перед БТС используется принцип векторной оптимизации. Первый принцип – свертывание векторной функции $(\mu_1(K), \mu_2(K), \dots, \mu_n(K))$ в скалярную $\mu^*(K)$ (функция достижимости) «желаемого состояния» и второй принцип – поэтапное снятие неопределенностей (итеративное определение весовых коэффициентов при обучении), при котором уточняется целевая функция. Вследствие чего возможно максимальное приближение к оптимизации целевой функции БТС в рамках ограничений данной методики. При аддитивном свертывании, т.е.

$$\mu^{\alpha}(K) = \sum_{i=1}^n \alpha_i \mu_i(K), \quad \forall \alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) \in R_+^n.$$

В результате получается глобальная целевая функция для БТС с неизвестными весовыми параметрами $\alpha_i \in [0, 1]$, $\sum_{i=1}^n \alpha_i = 1$. Нечеткое множество

$G_{\alpha} := \langle R^n, \mu^{\alpha} \rangle$, являясь линейной комбинацией локальных нечетких множеств, находится между максимальной и минимальной оболочкой этих множеств.

Технический компонент БТС состоит из РС и из периферийного устройства на основе микроконтроллера ATmega 16U, где периферийное устройство выполняет роль преобразования данных.

В качестве зрительной обратной связи были использованы концентрические круги с монитора компьютера. Исследование было проведено на энцефалографе Нейровизор БММ-36. Была использована монополярная ЭЭГ зрительной коры левого полушария. Методика проведена на 9 человек. ЭЭГ зарегистрирован во время сеанса 40-минутного однократного мультипараметрического БОС-тренинга.

Результаты исследования и их обсуждение

Представлен результат с применением вышеизложенной методики к возможности изучения самоорганизации НП, на основе биоритмологической организации основных ритмов мозга по С.И. Сороко. Здесь представлен результат типового варианта тренинга. На рис. 1 представлены исходный (А), подлежащий изменению, и «желаемый» НП (Б), определяющий задачу БОС-тренинга.

Как представлено в методике, во время БОС-сеанса поэтапно уточняется целевая функция, зависящая от управляемости соответствующих компонентов. На рис. 2 показаны тонический (А), относительно не изменяющийся, и фазический компоненты (В) изменяющийся во время БОС-тренинга. Как видно из рисунка, на начальном этапе (В1) целевой функции доминируют последовательности $\beta \rightarrow \theta$ $\alpha \rightarrow \theta$ $\theta \rightarrow \theta$ $\delta \rightarrow \theta$. Следующий этап характеризуется изменчивостью последовательностей $\beta \rightarrow \theta$ и $\theta \rightarrow \theta$. Последовательность $\delta \rightarrow \theta$ является основным управляемым компонентом.

Орграф с вершинами β , α , θ и δ отражает взаимоотношения ритмов мозга. Орграфы с обозначениями I, II и III соответствуют последовательностям этапов БОС-тренинга.

Показателями детерминации являются информативные интеграционные характеристики, отражающие динамическую организацию НП. В табл. 1 представлены детерминационные характеристики НП на различных этапах БОС-тренинга. Как видно, α -компонент на различных этапах играет детерминационную роль. β -компонент, в отличие от начального состояния, постепенно увеличивает свою детерминирующую роль.

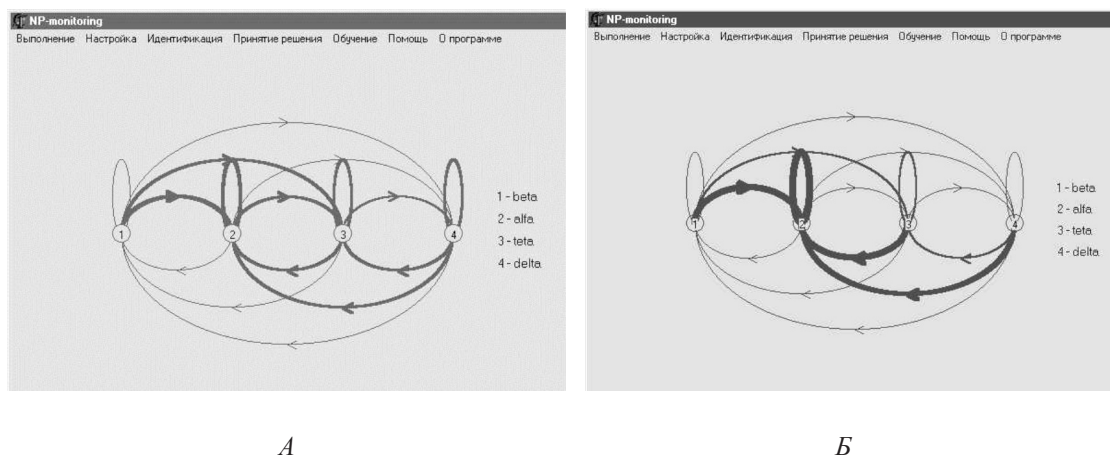


Рис. 1. Биоритмологическая организация основных ритмов мозга человека (по С.И. Сороко): А – до сеанса БОС; Б – «желаемое» состояние. Толщина дуг орграфов соответствует значению условных вероятностей чередования отдельных типов волн

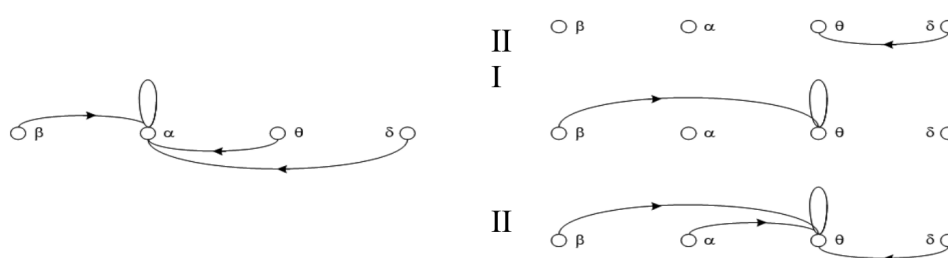


Рис. 2. Тонический (А) и фазические (В) компоненты биоритмологической организации НП

Таблица 1
Показатели детерминации НП
на различных этапах БОС-тренинга

Показатели детерминации НП	НП ₁	НП ₂	НП ₃
К	3	4	5
К _β	4	3	3
К _α	3	2	3
К _θ	5	4	5
К _δ	3	4	4

В табл. 2 представлены значения вероятностных потоков на различных этапах БОС-тренинга. Как видно, на трех этапах обучения α -компонент играет роль «стока», а β - и θ -компонент – роль источника потока. С приближением к целевому состоянию, показатели потоков градуально усиливаются. Детерминационные и потоковые характеристики, дополняя биоритмологические структуры, создают условия для исследования самоорганизации НП.

Таблица 2
Вероятностные потоки НП

Этапы	Вероятностные потоки биоритмологической организации ЭЭГ			
	F _β	F _α	F _θ	F _δ
I	0,296	–0,762	–0,198	0,663
II	0,401	–1,315	0,120	0,794
III	0,556	–1,586	0,310	0,720

Технический компонент (компьютер с самообучающей программой для решения многокритериальных задач при поэтапном приближении к целевой функции) позволяет биологическому компоненту, максимально раскрывать свою потенциальную возможность при решении задач БТС. Наличие нескольких типов неопределен-

ностей, таких как информация об общих механизмах самоорганизации НП, информация об управляемости выбранных параметров, связанных с индивидуальной нейропластичностью, требуют использования адаптивных алгоритмов управления для технического компонента БТС [5, 6].

Для максимального выявления резервов, связанных с функциональной пластичностью, перспективно опираться на использование технологии синергетического тренинга [7–9].

Эффективность синергетического управления НП зависит не только от компонентов и их взаимоотношений, но и от оптимизации информационных процессов, находящихся в единой БТС.

С точки зрения исследования самоорганизации нейродинамических процессов представленный вариант мультипараметрической БОС-методики имеет следующие перспективы:

- выявление алгоритма самоорганизации при управлении состоянием, с выделением общих и частных, связанных с индивидуальными качествами закономерностей;

- определение прогностической роли взаимоотношений отдельных ритмов в биоритмологической структуре, для оптимизации нейрофункциональных состояний;

- определение психофункционального резерва организма на основе возможности реорганизации биоритмологической структуры нейродинамических процессов.

Выводы

1. Предложенная мультипараметрическая БОС-методика поэтапным изменением весовых параметров отдельных компонентов в целевой функции способствует наилучшим образом приближению к желаемому состоянию биоритмологической организации ЭЭГ.

2. Показатели степени детерминации отдельных ритмов ЭЭГ являются информативными для отражения реорганизационных процессов при БОС-методике.

3. Выделение фазического и тонического компонентов из посттренинговой динамики дает возможность судить о роли отдельных ритмов в процессе самоорганизации нейродинамических процессов.

Список литературы

1. Шварц М.С. Современные проблемы биоуправления // Биоуправление. Теория и практика. Новосибирск, 1998. 238 с.
2. Сороко С.И., Турбачев В.В. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления // Политехника сервис. 2010. 607 с.
3. Акулов С.А., Федотов А.А. Основы теории биотехнических систем. М., 2007. 220 с.
4. Усков А.А. Системы с нечеткими моделями объектов управления: монография. Смоленск: СФРУК, 2013. 153 с.
5. Киров В.Н., Лазуренко Д.М., Шепелев И.Е., Асланян Е.В., Миняева Н.Р., Бахтин О.М. Нейротехнологии: Нейро-БОС и интерфейс «мозг – компьютер». Южный федеральный университет. 2017. 123 с.
6. Дадашев Ф.Г., Аллахвердиев А.Р., Агаев С.Р., Дадашева К.Г. Управление мультипараметрическими психофизиологическими состояниями в обеспечении функциональной надежности летного состава // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 2–2. С. 192–196.
7. Аллахвердиев А.Р., Дадашев Ф.Г., Дадашева К.Г. Синергетические принципы в управлении психофизиологическими состояниями по методу БОС // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 11. С. 291–295.
8. Bobrysheva I.E. Synergetic training device and a training mode. UK Patent Application № GB2474088 (A), 06.04.2011 // Patents Journal. Pub. № GB2474088 (A). London: IPO (UK) (GB), 2011, 6 April, 6359. 33 p.
9. Кершенгольц Б.М., Чернобровкина Т.В., Шеин А.А., Хлебный Е.С., Аньшакова В.В. Нелинейная динамика (синергетика) в химических, биологических и биотехнологических системах. Якутск, 2009. 208 с.

УДК 579.24:664.642.2

ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ШТАММОВ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ В КАЧЕСТВЕ СТАРТЕРНЫХ КУЛЬТУР ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЗАКВАСКИ ПРЯМОГО ВНЕСЕНИЯ

Нагызбеккызы Э., Молдагулова Н.Б., Сембаева Д.Ж., Сембаев К.Д.,
Молдагулова Э.Б., Дуамбеков М.С.

ТОО «Экостандарт.kz», Нур-султан, e-mail: elvira_29.04@mail.ru

Изучены основные параметры культивирования штаммов молочнокислых бактерий: определение оптимальных и предельных температур роста; рост в питательной среде; продолжительность культивирования, доза внесения от объема питательной среды. Отработаны оптимальные параметры культивирования штаммов молочнокислых бактерий, входящих в состав консорциума для получения закваски прямого внесения. Культура *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* показала высокий титр клеток при условиях роста $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 48 ч, pH = $6,5 \pm 0,2$. Тогда как для культуры *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* оптимальными условиями культивирования оказались температура культивирования $37 \pm 1^\circ\text{C}$, продолжительность инкубации 16 ч и 24 ч, при pH = $6,5 \pm 0,2$. Также высокий титр клеток получен ($1,5 \times 10^9$ и $1,42 \times 10^9$ соответственно) при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$, но при этом продолжительность культивирования составляла 48 ч. В следующей серии опытов была подобрана оптимальная питательная среда для культивирования всех трех исследуемых штаммов, наилучшие результаты получены на среде опытный вариант № 6 (0,5 г/л витаминного концентрата), где рост титра клеток на порядок выше. Выбрана оптимальная доза инокулята, обеспечивающая равномерный рост и размножение молочнокислых микроорганизмов. Для всех трех пробиотических культур оптимальным количеством посевного материала выбрана доза инокулята 5 % от объема питательной среды.

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, пробиотики, закваски, *Lactobacillus*, штаммы, ростовые характеристики

SELECTION OF OPTIMAL PARAMETERS FOR CULTIVATING THE LACTIC ACID BACTERIA STRAINS PERSPECTIVE AS A STARTER CULTURES FOR DEVELOPMENT THE STARTER OF DIRECT APPLICATION

Nagyzbekkyzy E., Moldagulova N.B., Sembaeva D.Zh., Sembaev K.D.,
Moldagulova E.B., Duambekov M.S.

LLP «Ecostandard. kz», Nur-Sultan, e-mail: elvira_29.04@mail.ru

The main parameters of lactic acid bacteria strains cultivation were studied: the optimal and limiting temperatures of growth; growth in a nutrient medium; the duration of cultivation, the dosage depending the volume of the nutrient medium. The optimal parameters of lactic acid bacteria strains cultivation, that make up the consortium for development the starter of direct addition, were selected. The strain *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* showed a high titer of cells under growth conditions $37 \pm 1^\circ\text{C}$ for 48 h, pH = 6.5 ± 0.2 . Whereas for culture *Pediococcus acidilactici* and *Streptococcus spp.* the optimal cultivation conditions were: cultivation temperature of $37 \pm 1^\circ\text{C}$, incubation time of 16 h and 24 h, at pH = 6.5 ± 0.2 . Also, a high cell titer was obtained (1.5×10^9 and 1.42×10^9 , respectively) at a temperature of $20 \pm 1^\circ\text{C}$, but the cultivation duration was 48 hours. In the next series of experiments, the optimal nutrient medium for cultivation of all three strains under study was selected, the best results were obtained on the medium experimental variant No. 6. (0.5 g/l of vitamin concentrate), where the growth of cell was higher. The optimal dose of inoculum, ensuring uniform growth and reproduction of lactic acid microorganisms was selected. For all three probiotic cultures, the optimal amount of inoculum was 5 % of the volume of the nutrient medium.

Keywords: lactic acid bacteria, probiotics, ferments, *Lactobacillus*, strains, growth characteristics

Большинство микроорганизмов, участвующих в коррекции эндоэкологии человека, хорошо растут в молоке, это и объясняет тот факт, что именно молоко является основой многих эффективных пробиотических продуктов.

Для человека потребление натуральных, в частности кисломолочных, продуктов, полученных биотехнологическим способом с использованием различных микроорганизмов в качестве заквасочных или стартерных культур, является наиболее естественным и доступным путем получения пробиоти-

ков. Несмотря на имеющиеся достижения в этой области актуальным является поиск отечественных конкурентоспособных стартовых культур молочнокислых бактерий. Молочнокислые бактерии (МКБ) проявляют выраженное пробиотическое действие на организм, в связи с чем их часто используют в качестве заквасочных культур [1, 2].

Проводя направленный отбор микроорганизмов, можно получить штаммы бактерий, обладающих специальным комплексом биотехнологических свойств, что позволяет проектировать и создавать новые продук-

ты с направленным составом микрофлоры. Ценными считаются штаммы, длительно сохраняющие биохимическую активность, зависящую и от внешних факторов (состава питательной среды, температуры и т.д.), и от соотношения между биохимически активными и неактивными клетками в популяциях микроорганизмов, что определяет жизнеспособность культуры, ее практическую ценность [2, 3].

Температурный диапазон жизнедеятельности МКБ довольно широк: мезофильные виды растут при оптимальной температуре 25–32 °С; минимальной температурой для них является 10 °С. Для термофильных видов оптимальная температура роста колеблется в пределах 40–45 °С, а минимальная – 20–22 °С. Имеются сведения, что некоторые МКБ способны расти при температуре 3–5 °С. Для большинства видов МКБ оптимальная температура роста составляет 37–38 °С, а кислотность pH = 6,5 ± 0,2 [1, 4, 5]. Также известно, что рост и размер колонии на плотной среде зависит от состава питательной среды [6].

Цель исследования: разработка оптимальных параметров культивирования пробиотических культур молочнокислых бактерий, повышение титра жизнеспособных клеток.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования решались следующие задачи:
– отработать оптимальные параметры культивирования штаммов, входящих в состав консорциума для получения закваски. Основные изучаемые признаки при этом следующие: определение оптимальных и предельных температур роста; рост в питательной среде; продолжительность культивирования.

На первом этапе эксперимента с целью определения оптимальных параметров культивирования штаммов были исследованы три пробиотически ак-

тивных штамма МКБ, выделенных из различных кисломолочных продуктов и отобранные на основе изучения у них основных биологических свойств. В качестве основных параметров культивирования штаммов были изучены такие параметры, как оптимальная питательная среда, температура и продолжительность культивирования.

С целью повышения культуральной активности штаммов МКБ были разработаны оптимальные питательные среды, проведены эксперименты по культивированию исследуемых штаммов на модифицированных средах и элективной среде МРС-бульон с добавлением различных концентраций витаминного концентрата. Экспериментальные питательные среды засеивались 1% посевного материала от объема среды. Культуры инкубировали при 20 ± 1 °С, 37 ± 1 °С, 45 ± 1 °С в течение 16, 24 и 48 ч. Определение титра клеток проводили по методу Коха.

Для определения оптимального времени культивирования снимали титр культур после 16, 24, 48 ч инкубации при различной температуре.

Изучали влияние дозы инокулята на рост и размножение бактерий. Оптимальное количество посевного материала выбирали по максимальной скорости роста бактерий, отражающей эффективность накопления биомассы и жизнеспособных клеток микроорганизмов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенной работы из различных видов МКБ, выделенных нами для создания заквасок прямого внесения, были отобраны 3 культуры молочнокислых бактерий (табл. 1).

Из маточного инокулята исследуемой культуры сделан посев в объеме 1% посевного материала от объема питательной среды МРС бульон (HiMedia). Культуры были инкубированы при температурных режимах 20 ± 1 °С, 37 ± 1 °С, 45 ± 1 °С в течение 16, 24 и 48 ч. Определение титра клеток проводили по методу Коха.

Таблица 1

Характеристика отобранных культур

Наименование культуры	Источник выделения	Микроморфология	Макроморфология
<i>Lb. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	Кумыс	Короткие палочки, грамположительные, спор не образуют	Поверхностные колонии, светлые, непрозрачные, выпуклые, края ровные, гладкой S формы, пигментов не образуют, диаметр колоний около 1 мм
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Сухая закваска для йогурта «Нарине»	Круглые кокки, грамположительные	Мелкие колонии блестящие, выпуклые, края ровные, гладкой S формы, пигментов не образуют, диаметр колоний 0,5–1 мм
<i>Streptococcus spp.</i>	Кефир «Natige»	Кокки, овальные, грамположительные	Колонии молочно-белого цвета, выпуклые, края ровные, гладкой S формы, пигментов не образуют, диаметр колоний 1–2 мм

В результате полученных данных, стало известно что культура *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* показала высокий титр клеток при температуре и продолжительности культивирования – $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 48 ч. Тогда как для культуры *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* оптимальными оказались иные условия, эти культуры показали высокий титр клеток при различных условиях культивирования, а именно высокий титр клеток зафиксирован при температуре инкубации $37 \pm 1^\circ\text{C}$, с продолжительностью 16 ч и 24 ч, также получены высокие показатели культивирования их ($1,5 \times 10^9$ и $1,42 \times 10^9$ соответственно) при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$, но при этом продолжительность культивирования составляла 48 ч (табл. 2).

Для повышения титра молочнокислых бактерий при культивировании в лабораторных условиях, был проведен анализ

отечественных и зарубежных работ, проведенных в данном направлении. Анализ показал, что наибольшее влияние на рост МКБ оказывает концентрация в питательной среде источников углеводов, белков и витаминов.

Опираясь на данную информацию, был проведен анализ зависимости роста молочнокислых микроорганизмов на модифицированных средах и селективной среде МРС-бульон с добавлением различных концентраций витаминного концентрата.

В результате проведения экспериментов с целью повышения культуральной активности штаммов МКБ были разработаны оптимальные питательные среды в различных вариантах (табл. 3, 4). Согласно проведенному выше исследованию выбранные нами условия культивирования (температура и время) являются оптимальными для роста штаммов МКБ.

Таблица 2

Титр клеток пробиотических культур при различных параметрах культивирования

Культура	Температурный режим	Время культивирования, ч		
		16	24	48
<i>Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus</i>	$20 \pm 1^\circ\text{C}$	$1,0 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$	$1,78 \times 10^8$
	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	$2,0 \times 10^8$	$1,96 \times 10^8$	$2,8 \times 10^9$
	$45 \pm 1^\circ\text{C}$	$2,6 \times 10^5$	$4,5 \times 10^5$	$3,65 \times 10^6$
<i>Pediococcus acidilactici</i>	$20 \pm 1^\circ\text{C}$	$5,0 \times 10^7$	$2,3 \times 10^8$	$1,5 \times 10^9$
	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	$1,48 \times 10^9$	$1,1 \times 10^9$	$1,65 \times 10^8$
	$45 \pm 1^\circ\text{C}$	$2,85 \times 10^8$	$6,5 \times 10^7$	$8,0 \times 10^6$
<i>Streptococcus spp.</i>	$20 \pm 1^\circ\text{C}$	$4,0 \times 10^6$	$1,5 \times 10^8$	$1,42 \times 10^9$
	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	$1,81 \times 10^9$	$1,75 \times 10^9$	$1,0 \times 10^5$
	$45 \pm 1^\circ\text{C}$	$1,85 \times 10^3$	$1,5 \times 10^5$	$5,5 \times 10^4$

Таблица 3

Кинетика роста пробиотического штамма *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* при различных условиях роста

Изоляты			<i>Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus</i>
№ п/п	Состав культуральной среды	Условия культивирования	Титр клеток, КОЕ/мл
1	МРС бульон (HiMedia)	$37 \pm 1^\circ\text{C}$, 48 ч, pH $6,5 \pm 0,2$	$1,73 \times 10^9$
2	Модифицированная среда*		$3,0 \times 10^8$
3	МРС бульон/питательный бульон 50/50		$5,3 \times 10^8$
4	МРС бульон/питательный бульон 70/30		$1,9 \times 10^8$
5	МРС бульон +1 % вит концентрат (А, Е, С)		$2,63 \times 10^9$
6	МРС бульон +0,5 % вит концентрат (А, Е, С)		$3,57 \times 10^9$

* П р и м е ч а н и е: модифицированная среда следующего состава, г/л: витаминный концентрат – 5.00, гидролизат казеина – 1.00, пептон – 9.00, мясной экстракт – 10.00, дрожжевой экстракт – 5.00, глюкоза – 20.00, твин-80 – 1.00, магния сульфат – 0.10, лимоннокислый натрий – 5.00, фосфорнокислый натрий – 5.00, pH $6,5 \pm 0,2$. Стерилизация проводилась при 121°C , 20 мин.

Таблица 4

Кинетика роста пробиотических штаммов *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* при различных условиях роста

Изоляты			<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
№ п/п	Состав культуральной среды	Условия культивирования	Титр клеток, КОЕ/мл	
1	МРС бульон (HiMedia)	37 ± 1 °C, 24 ч, pH 6,5 ± 0,2	1,36×10 ⁹	1,66×10 ⁹
2	Модифицированная среда*		9×10 ⁸	1,0×10 ⁶
3	МРС бульон/ питательный бульон 50/50		3,0×10 ⁶	3,12×10 ⁵
4	МРС бульон/ питательный бульон 70/30		2,3×10 ⁷	2,0×10 ⁶
5	МРС бульон +1% вит концентрат (А, Е, С)		2,61×10 ⁹	1,96×10 ⁹
6	МРС бульон +0,5% вит концентрат (А, Е, С)		3,4×10 ⁹	2,8×10 ⁹

При выборе оптимальной питательной среды для всех трех исследуемых штаммов, наилучшие результаты получены на среде опыт. вар. № 6 (0,5 г/л витаминного концентрата), где рост титра клеток культуры *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* в 1 мл составляет 3,57×10⁹, рост титра клеток культуры *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* в 1 мл составляет 3,4×10⁹ и 2,8×10⁹ соответственно. Также в питательной среде опыт. вар. № 5 (1,0 г/л витаминного концентрата) – титр клеток культуры *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* в 1 мл составляет 2,63×10⁹, а титры клеток культуры *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* в 1 мл составляет 2,61×10⁹ и 1,96×10⁹ соответственно.

В результате анализа полученных данных нами была составлена пропись модифицированной среды № 6 следующего состава, г/л: витаминный концентрат – 5.00, протеозопептон – 10.00, мясной экстракт – 10.00, дрожжевой экстракт – 5.00, глюкоза – 20.00, твин – 80–1.00, аммония цитрат – 2.00, натрия ацетат – 5.00, магния сульфат – 0.10, марганца сульфат – 0.05, натрия гидрофосфат – 2.00, pH 6,5 ± 0,2. Хотелось бы отметить, что все три исследуемые культуры показали хороший рост в модифицированной среде № 5 следующего состава, г/л: витаминный концентрат – 10.00, протеозопептон – 10.00, мясной экстракт – 10.00, дрожжевой экстракт – 5.00, глюкоза – 20.00, твин-80 – 1.00, аммония цитрат – 2.00, натрия ацетат – 5.00, магния сульфат – 0.10, марганца сульфат – 0.05, натрия гидрофосфат – 2.00, pH 6,5 ± 0,2. Стерилизация проводилась при 121 °C, 20 мин. Полученный титр клеток культур *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus*, *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* в питательной среде № 5 чуть ниже по сравнению с титром клеток, полученных в среде № 6, однако они выше по сравнению с другими титрами кле-

ток, полученных в контрольной и опытной питательной среде.

Полученные результаты, дали возможность повысить титр клеток в культуральной жидкости *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* до 3,57×10⁹ при температуре культивирования 37 ± 1 °C, 48 ч. А для культуры *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* до 3,4×10⁹ и 2,8×10⁹ соответственно, при температуре культивирования 37 ± 1 °C, с продолжительностью 24 ч.

Культивирование или выращивание микроорганизмов осуществляется с целью получения биомассы клеток бактерий и продуктов их метаболизма. Важную роль при этом играет активность посевного материала. Инокулят должен обладать высокой биохимической активностью, использование которого позволит интенсифицировать процесс наращивания клеток и получить биомассу с высоким титром бактерий. В связи с этим далее изучали влияние дозы инокулята на рост и размножение бактерий.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что при добавлении в питательную среду 3% инокулята нарастание биомассы бактерий происходит медленно, это означает, что процесс культивирования удлиняется. С повышением дозы инокулята до 5%, нарастание биомассы бактерий происходит интенсивнее, что подтверждается полученными данными. Дальнейшее увеличение дозы инокулята до 7% также приводит к более быстрому росту бактерий.

Количество клеток культуры *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* к концу культивирования при дозе инокулята 5% достигает 1,15×10⁹ КОЕ/мл, что на порядок выше, чем при дозе инокулята 3% (7×10⁸ КОЕ/мл). Это связано с тем, что клетки, попав в свежую, богатую питательными веществами среду начинают размножаться с максимальной для данной культуры скоростью. И чем выше начальная концентрация клеток, тем

меньше времени им требуется для активизации необходимых ферментных систем, синтеза нуклеиновых кислот, особенно РНК, которые необходимы для биосинтеза белков. Наибольшее количество клеток было отмечено при дозе инокулята 5% и составило для культуры *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* – $1,15 \times 10^9$ КОЕ/мл, это не намного выше, чем при дозе инокулята 7% – $1,0 \times 10^9$ КОЕ/мл. Культуры *Pediococcus acidilactici* и *Streptococcus spp.* также показали высокий титр при дозе внесения инокулята 5% (табл. 5).

Таблица 5

Рост трех пробиотических штаммов при различной дозе внесения

№ п/п	Культуры	Титр клеток при дозе инокулята		
		3%	5%	7%
1	<i>Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus</i>	7×10^8	$1,15 \times 10^9$	$1,0 \times 10^9$
2	<i>Pediococcus acidilactici</i>	$1,08 \times 10^9$	$2,31 \times 10^9$	$2,0 \times 10^9$
3	<i>Streptococcus spp.</i>	$1,0 \times 10^9$	$2,1 \times 10^9$	$1,9 \times 10^9$

Таким образом, для всех трех пробиотических культур оптимальной выбрана доза инокулята 5% от объема питательной среды, обеспечивающая равномерный рост и размножение микроорганизмов. Дальнейшее увеличение массовой доли посевного материала нецелесообразно как по экономическим, так и по технологическим показателям.

Заключение

Выделение и отбор пробиотически активных МКБ – сложный и трудоемкий

процесс, который требует немало времени и затрат. Изучение биологических свойств новых штаммов этих микроорганизмов является актуальной и своевременной задачей и немаловажным аспектом является подбор оптимальных параметров культивирования (температура, продолжительность, состав питательной среды и т.д.). В связи с чем нами были проведены исследования в данном направлении и согласно полученным экспериментальным данным, определены рекомендуемые параметры культивирования штаммов, используемые для получения йогурта на основе верблюжьего молока.

Список литературы

1. Красникова Л.В., Гунькова П.И., Маркелова В.В. Микробиология молока и молочных продуктов: лабораторный практикум: учеб.-метод. пособие. СПб.: НИУ ИТМО; ИХиБТ, 2013. 85 с.
2. Просеков А.Ю. Научные основы производства продуктов питания: учеб. пособие. Кемерово: Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, 2005. 234 с.
3. Китаевская С.В. Современные тенденции отбора и идентификации пробиотических штаммов молочнокислых бактерий // Вестник Казанского технологического университета. 2012. № 17. С. 184–188.
4. Yang E., Fan L., Yan J., Jiang Y., Doucette C., Fillmore S., Walker B. Influence of culture media, pH and temperature on growth and bacteriocin production of bacteriocinogenic lactic acid bacteria. AMB Express, 2018. vol. 8. no. 10. P. 14.
5. Chramostova J., Mosnova R., Lisova I., Pesek E., Drbohlav J., Nemeckova I. Influence of Cultivation Conditions on the Growth of *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium sp.*, and *Streptococcus thermophilus*, and on the Production of Organic Acids in Fermented Milks. Czech J. Food Sci. 2014. vol. 32. no. 5. P. 422–429.
6. Тренина М.А., Епремян А.С., Стоянова Л.Г. Зависимость ростовых характеристик природных штаммов *Lactococcus lactis subsp. lactis* от состава агаризованных питательных сред, используемых для наращивания биомассы // Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология. 2015. № 1. С. 31–36.

УДК 614.2:618.1-07-001.3:618.5-089.888.61

**К ВОПРОСУ ФИЗИОЛОГИИ ДЫХАНИЯ У ПЛОДА,
РОЖДЕННОГО СПОСОБОМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ****Шапошников В.И.***НОЧУ ВО «Кубанский медицинский институт», Краснодар, e-mail: Shaposhnikov35@mail.ru*

Автор предполагает, что в норме здоровый плод, находящийся в полости матки и окруженный околоплодными водами, не дышит потому, что его дыхательный центр подавлен эндогенным морфиноподобным веществом, который носит название эндорфин. Таким путем осуществляется выживание эмбриона в жидкостной среде полости матки (при условии газообмена между ним и матерью через плаценту). Но как только изменяется среда его обитания, то есть наступает рождение ребёнка, то происходит резкое увеличение отрицательных раздражителей на его организм, а это сопровождается стремительным повышенным потреблением «гормона счастья». Возникает дефицит эндорфина, и сразу же запускается функциональная активность дыхательного центра. Если это не произойдет, то без посторонней помощи наступит гибель плода. Свое мнение автор основывает на появлении дыхания у плода, который был рожден при помощи операции кесарева сечения, когда все факторы, сопутствующие первому его вдоху, отсутствуют. Угнетение же опиатами дыхательного центра он наблюдал в клинической практике, когда после тяжелой операции, для устранения боли, больным назначался морфий, который является аналогом эндорфина, и сразу же наступала остановка дыхания, но с сохранением сознания. Только перевод больных на управляемое аппаратное дыхание позволяло спасти им жизнь. Такое дыхание у них продолжалось до 5 дней. Эти наблюдения позволили автору рекомендовать оснащение родильных залов дыхательной аппаратурой, чтобы прибегать к ней при необходимости.

Ключевые слова: эмбрион, кесарево сечение, дыхательный центр, эндорфин**THE ISSUE OF THE PHYSIOLOGY OF RESPIRATION IN FETUSES
BORN WAY OF CESAREAN SECTION****Shaposhnikov V.I.***Kuban Medical Institute, Krasnodar, e-mail: Shaposhnikov35@mail.ru*

The author assumes that normal healthy fetus that resides in the uterine cavity and surrounded by the waters of the okoloplodnyimi, not breathing because his breathing Center depressed endogenous morfinopodobnyimi substance, which are called endorphins. This way is carried out embryo survival in liquid Wednesday the uterine cavity (assuming the gas exchange between him and the mother through the placenta). But as soon as the changes Wednesday to its Habitat, there comes the birth of child, then there is a sharp increase in negative stimuli on his body, and is accompanied by a rapid increased consumption of «happiness hormone». Endorphin deficiency occurs and immediately starts the functional activity of the respiratory center. If this does not happen, then unaided comes fetal death. The author bases his opinion on the occurrence of fetal breathing, who was born with the help of Cesarean section when all factors surrounding the first inhalation. The same oppression respiratory Centre opiates he observed in clinical practice, when after a serious operation to eliminate pain, patients assigned morphine, which is analogous to the endorphin, and was immediately stops breathing, but with persistence of consciousness. Only patients on controlled breathing hardware allowed to save their lives. Such breath they have lasted till 5 days. These observations have allowed the author to recommend equipping the wards of respiratory equipment to resort to it if necessary.

Keywords: the embryo, cesarean, breathing Center, endorphins

По современным взглядам на анатомо-физиологические процессы, лежащие в основе дыхания, к моменту рождения плода его лёгкие находятся в спавшемся состоянии, а гортань, трахея, бронхи и ацинусы, заполнены жидкостью, которую выделяет эпителий дыхательных путей. Дыхательный центр находится в неактивном дремлющем состоянии. Он локализуется в области дна IV желудочка мозга и состоит из трех частей: медулярной (начинает и поддерживает чередование вдоха и выдоха), апноэтической (вызывает длительный инспираторный спазм), пневмотаксической (оказывает тормозящее влияние на апноэтическую часть). У доношенного плода уже к моменту родов формируется рефлекторная саморегуляция

дыхания. В этом процессе ведущую роль отводят механорецепторам его легких. В зависимости от локализации и характера их чувствительности выделяют три их вида: а) растяжения, б) ирритантные, в) юкстааппиллярные. Первые находятся преимущественно в гладких мышцах трахеи и бронхов. Они возбуждаются при растяжении их стенок и обеспечивают смену фаз дыхания. Ирритантные расположены в эпителии слизистой трахеи и бронхов. Они реагируют на раздражающие вещества и пылевые частицы, выполняя защитную функцию организма. Юкстааппиллярные рецепторы находятся в интерстициальной ткани альвеол и бронхов. Они возбуждаются при повышении давления в малом круге кро-

вообращения, а также при нарастании объема интерстициальной жидкости [1–3]. При прохождении плода по родовому каналу матери, происходит перемежающееся сжатие его грудной клетки. Это сопровождается истечением жидкости из его дыхательных путей, которая ещё обладает и низкой вязкостью и поэтому быстро всасывается сразу же после его рождения. Данному процессу отводится ведущая роль в возбуждении дыхательного центра плода и в возможности осуществить им первый вдох [4, 5, 7]. Вхождение воздуха в его дыхательные пути облегчается также и сокращением диафрагмы – это сопровождается развитием у плода отрицательного внутригрудного давления, что способствует поступлению воздуха. Поверхностное натяжение в альвеолах преодолевается за счет воздействия сурфактанта. В результате этих процессов лёгкие расправляются, а легочная жидкость быстро всасывается лимфатическими и кровеносными сосудами. Полное прекращение трансплацентарного кровообращения происходит к снижению парциального давления кислорода и повышению углекислого газа. Сразу же возникает импульс от рецепторов аорты и сонных артерий к дыхательному центру. Происходит раздражение и кожных рецепторов плода, так как в это время кардинально изменилась среда его обитания – переход от внутриутробного существования к пребыванию в атмосферной среде. Это сопровождается дополнительным раздражением дыхательного центра. После осуществления первого вдоха, вся последующая регуляция дыхания осуществляется этим центром с участием центральных и периферических хеморецепторов, причем центральные являются основными, так как они поддерживают постоянство H^+ в спинномозговой жидкости, при этом CO_2 свободно диффундирует через гематоэнцефалический барьер. Нарастание концентрации H^+ в спинномозговой жидкости стимулирует вентиляцию лёгких. Периферические хеморецепторы чувствительны к изменению содержания кислорода и углекислого газа в артериальной крови. Они уже функционально активны к рождению ребенка. Первые вдохи вызывают рефлекс Геринга – Брейера, который проявляется именно при растяжении лёгких. Импульсы по афферентным волокнам блуждающих нервов устремляются к дыхательному центру. Пневмотаксическая часть дыхательного центра созревает лишь на протяжении первого года жизни ребёнка. Установлено, что, находясь ещё в организме матери, эмбрион как бы активно тренирует свою дыхательную мускулатуру – периодически сокращает диафрагму и другие дыха-

тельные мышцы, имитируя вдох и выдох. Однако околоплодная жидкость в лёгкие не поступает, так как его голосовая щель находится в плотно сомкнутом состоянии [8–10]. После родов поступление кислорода в организм новорожденного прекращается, и концентрация его в крови постепенно уменьшается, но увеличивается содержание углекислого газа. Эти изменения регистрируются хеморецепторами дыхательного центра, пробуждая его к активности. Он посылает импульсы к дыхательным мышцам, и возникает первый вдох. Голосовая щель раскрывается, и воздух устремляется в нижние дыхательные пути, а затем и в альвеолы, расправляя их. Первый выдох сопровождается возникновением характерного крика новорожденного. На выдохе альвеолы уже не слипаются, так как этому препятствует сурфактант [3, 9, 10].

Таким образом, по данным литературы в возбуждении дыхательного центра принимают участие как гуморальные, так и рефлекторные факторы, но механизм первого вдоха эмбриона полностью не раскрыт, а без этого процесса жизнь его не состоится. Так, например, в зарубежной и отечественной медицинской литературе совершенно не освещен вопрос о том, как же состоялся первый вдох у плода, если он был извлечен из матки через брюшную стенку, то есть не проходил через её родовые пути? Ведь все факторы для этого вдоха, которые были описаны выше, отсутствуют! Значит, имеется другой фактор, который играет более важную роль в подавлении дыхательного центра эмбриона, когда он ещё находится в полости матки, и в последующем его возбуждении при рождении, то есть при контакте с воздухом, чтобы осуществить первый вдох. Во внутренней среде плода имеется такое опиатоподобное вещество. В настоящее время установлено, что гипопиз вырабатывает бета-липотрофин, из которого нейроны головного мозга синтезируют это вещество, которое получило название эндорфин [6]. Оно уменьшает боль и влияет на эмоциональное состояние человека. Усилением или замедлением выработки этого «гормона радости» управляет гиппокамп. Он же осуществляет его функциональную деятельность – создаёт эмоциональный комфорт до ощущения счастья и восторга. Эндорфин начинает действовать ещё в организме матери, и, возможно, он запускает механизм шевеления эмбриона, возбуждая двигательный анализатор. Нет сомнения в том, что истинным фактором во внутриутробной блокаде дыхательного центра является именно данное вещество. Ведь во внешней среде имеется аналог эн-

дорфина – это морфий. Его воздействие на организм человека хорошо известно. Имеются данные о торможении морфином дыхательного центра, вплоть до полной его остановки. Однако в медицинской литературе о значении эндорфина в механизме первого вдоха плода даже не упоминается. Это и побудило нас по-новому взглянуть на механизм первого вдоха новорожденного, рожденного при помощи кесарева сечения.

Цель исследования: определить значение эндорфина в физиологическом механизме первого вдоха у новорожденного.

Материалы и методы исследования

В клинической практике мы неоднократно сталкивались с торпидным действием опиатов (морфин) на дыхательный центр пациентов. Последний случай произошел около 5 лет назад. Пациентке 78 лет, оперированной по поводу острого холецистита, по настойчивой просьбе дочерей (для снятия боли), молодым хирургом был назначен морфий в дозе 1 мл, и сразу же наступила остановка дыхания (без угнетения сознания). Для спасения пациентки потребовалось управляемое аппаратное дыхание.

Результаты исследования и их обсуждение

Аппаратное дыхание у больной продолжалось 5 дней. Сознание было сохранено. За это время несколько раз пытались восстановить самостоятельное дыхание, но это не удавалось сделать. Не помогали и дыхательные аналептики. На пятые сутки (при очередном отключении аппарата) судорожные попытки вдоха увенчались успехом. Функция дыхательного центра наконец-то восстановилась. Этот физиологический процесс у больной был идентичен механизму первого вдоха новорожденного. Это и позволило выдвинуть идею причастности эндорфина к анатомо-физиологическому механизму первого вдоха новорожденного плода.

При анализе клинической симптоматики, описанного наблюдения, и принимая во внимание данные литературы по эндорфину и опиатам, можно предположить, что у пациентки вначале произошла суммация действия веществ, угнетающих дыхательный центр, и он заблокировался, а затем восстановился, но только после снижения концентрации этих веществ в его нейронах и во всей внутренней среде. То же самое происходит у эмбриона, который находится в полости матки. Его дыхательный центр блокирует эндорфин. Все другие факторы проявляются уже только после его рождения. Эндорфин, который в крови у эмбриона имеет постоянную и адекватную концентрацию, в момент рождения резко снижается, и он кричит не оттого, что ему

больно, а он требует этого наркотика, то есть эндорфина. В результате происходит первый вдох и лёгкие расправляются. Снижение же эндорфина происходит от изменения среды обитания плода и появления массы раздражителей. Кричат же все дети, а значит, они все в организме матери находятся под влиянием «гормона радости». Концентрация его бывает разной, что отражается на поведении новорожденного плода. Было установлено, если ребёнок «желанный», то он спокойный, а если нет, то наоборот, то есть он улавливает настроение родителей в реальном появлении себя в их жизни, то хочет себя спасти и выработка эндорфина усиливается. Надо помнить и о том, если эмбрион был под воздействием этого опиатоподобного вещества, то в дальнейшем, живя в атмосферной среде, он может легко «вспомнить» эту эйфорию уже от контакта с морфином, героином и другими наркотиками. Родители должны быть в этом вопросе информированы. Возможно, что эндорфин является основным анатомо-физиологическим фактором в механизме первого вдоха не только у млекопитающих, но и у существ, рожденных из яйца (птицы, пресмыкающиеся и другие). Эта гипотеза имеет не только познавательный, но и практический интерес, ведь иногда наблюдается мёртворождение внешне здорового плода, но без расправленных лёгких, и тогда остаётся непонятной причина этой смерти. Возможно, в его гибели виновата высокая концентрация эндорфина в нейронах дыхательного центра, которая во время родов не снизилась и не позволила эмбриону сделать первый вдох! Если эта версия верна, то нужно разработать систему мероприятий по спасению этих эмбрионов.

Заключение

Таким образом, имеющиеся работы в отечественной и в зарубежной литературе полностью не раскрывают механизм жизнеобеспечения плода во время его первого контакта с атмосферой нашей планеты, когда его лёгкие находятся в спавшемся состоянии, а дыхательные пути заполнены жидкостью. Все рассуждения о том, что при прохождении плода по родовым путям матери, за счет сжатия его грудной клетки, происходит истечение жидкости из бронхов и трахеи, малоубедительны. Допустим, что это именно так, но альвеолы у плодов продолжают оставаться спавшимися, а голозовые связки сомкнутыми. Воздух сам по себе не может проникнуть в альвеолы – для этого нужно насильственное его втяжение в них, чтобы они раскрылись и раздулись. Особенно это становится понятным при

оценке рождения плода при помощи кесарева сечения. Ведь все условия для истечения жидкости из дыхательных путей этих новорождённых отсутствуют, и они как бы обречены на смерть, а происходит наоборот – их таким способом родоразрешения спасают. С позиции всех существующих теорий физиологии первого вдоха плода, наблюдается просто нонсенс. Но таким путём на свет божий появились миллионы людей, и при его помощи рождались будущие эмиры, ханы и другие небожители – не даром же его называют кесарево сечение. Выходит, что все существующие теории первого вдоха плода, упускают что-то очень важное в механизме запуска центра дыхания в момент первого контакта плода с атмосферой Земли, когда он превращается в новорождённого, то есть стал уже человеком. Долго этот механизм оставался непонятен, пока не появились данные об эндорфине головного мозга, но главная физиологическая его сущность ещё не определена. А она напрямую связана с физиологией дыхания эмбриона. Без сомнения, эндорфин можно отнести к эндогенным веществам, которые организм эмбриона вырабатывает для торможения дыхательного центра, пока он находится в полости матки матери. Вот почему он не дышит, а получает кислород от матери через плаценту. В это время жидкость, находящаяся в его дыхательных путях, не опасна для его жизни. Но ситуация кардинально изменяется, когда происходит его контакт с воздухом, то есть изменяется среда обитания. Появляются мощные раздражители. Резко возрастает потребление эндорфина. Падает его концентрация, которая уже не обеспечивает торможение дыхательного центра, и он возбуждается. Сразу же происходит судорожный первый вдох, с прохождением воздуха через голосовую щель, а это сопровождается криком, в альвеолы. Из дыхательных путей начинает оттекать жидкость, которую акушерка обычно отсасывает резиновой спринцовкой. По-

сле этого уже включаются все механизмы физиологии дыхания, о которых писалось выше. После перевязки пуповины плод становится уже новорождённым человеком, с присущими ему физиологическими процессами. Если же при контакте с воздухом уровень эндорфина не снизится, то роды не состоятся. Вот почему иногда появляются мертвые эмбрионы, которые имеют как бы совершенно здоровый внешний вид. Это диктует необходимость обучения сотрудников родовспомогательных учреждений технике экстренного аппаратного дыхания эмбриона, который только что появился на Свет. Следует помнить, что и у эмбриона клиническая смерть длится около 2 мин и её можно принять за мертворождение, а ведь можно и спасти, снизив уровень эндорфина. Это, конечно гипотеза, но она имеет под собой верную идею.

Список литературы

1. Брин В.Б. Нормальная физиология / Под ред. Б.И. Ткаченко. 3-е изд., исп. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2016. 688 с.
2. Дегтярёв В.П., Сорокина Н.Д. Нормальная физиология: учебник. М.: ГЭОТАР Медиа, 2016. 480 с.
3. Дж. Уэст. Физиология дыхания. Основы. ЛитТерра, Октябрь 2012. 312 с.
4. Камкин А.Г., Киселёва И.С. Атлас по физиологии в 2 т. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 408 с.
5. Коган Е.А., Кругликов Г.Г., Целуйко С.С. Патология органов дыхания // Атлас. Редактор В.С. Пауков. Издательство ЛитТерра, 2013. 530 с.
6. Кусельман А.И. Функции эндорфинов, избыток и дефицит гормона // Методические рекомендации. М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. 288 с.
7. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Потягайло Е.Г., Походько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойства нервной системы и функциональных состояний организма // Успехи физиологических наук. М., 2003. Т. 34. № 3. С. 68–77.
8. Сергиевский М.С. Дыхательный центр млекопитающих животных. М., 1950. 514 с.
9. Смольяникова Н.В., Фалина Е.Ф., Сагун В.А. Анатомия и физиология // Учебник для студентов. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 576 с.
10. Теля Л.З., Агаджанян Н.А. Нормальная физиология: учебник. М.: ЛитТерра. 2015. 768 с.

ОБЗОРЫ

УДК 626.02(574.2)

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ЛИМИТИРУЮЩИЕ ГЛУБИНУ ВОДОЛАЗНЫХ ПОГРУЖЕНИЙ

Яхонтов Б.О.

Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН, Москва, e-mail: giper28@ocean.ru

Обсуждаются основные факторы, которые являются «физиологическими барьерами», препятствующими погружению на большие глубины: давление *per se*, плотность дыхательной газовой среды (ДГС), нервный синдром высокого давления (НСВД). Анализ проблемы показал, что в диапазоне давлений, где эффект сжатия биологических структур незаметен, глубину погружения лимитирует не давление, а факторы, обусловленные влиянием этого давления на измененную ДГС. Но действие этих факторов купируется газовым составом и режимами погружений. На больших глубинах допустимый предел давления должен ограничиваться величиной, ниже которой отсутствует практически значимое объемное сжатие жидких сред и тканей организма. Это приблизительно 100 кгс/см² (1000 м). Факты дыхания человека и животных в условиях чрезвычайно больших плотностей убеждают, что непреодолимой плотности в большом диапазоне глубин для человека нет. Водолаз мог бы дышать газовой смесью на основе гелия или водорода-гелия-азота при плотностях, соответствующих глубинам примерно 2000 м. Однако погружения на такие глубины, вероятно, невозможны в связи с отрицательными эффектами давления. Предел глубины, обусловленный НСВД, не установлен. Но поскольку этиология этого синдрома в большой степени связана с эффектами давления, НСВД может стать серьезным фактором, лимитирующим глубину. Реальный предел по глубине для водолаза определяется не только давлением и НСВД, но и социально-экономическими причинами, связанными с высоким риском и стоимостью обеспечения погружений. Но даже при решении этих проблем эффективность водолазных погружений на сверхбольшие глубины невысока в связи с неприемлемой длительностью компрессии и декомпрессии.

Ключевые слова: глубоководные погружения, высокое давление, плотность газовой среды, дыхание, физическая работоспособность, нервный синдром высокого давления, теплообмен

PHYSIOLOGICAL FACTORS LIMITING THE DEPTH OF IMMERSION OF DIVERS

Yakhontov B.O.

Shirshov Institute of Oceanology, Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: giper28@ocean.ru

The main factors which are «physiological barriers» that impede immersion to great depths: pressure *per se*, the density of the breathing gas environment (BGE), the high pressure nervous syndrome (HPNS), are discussed. The analysis of the problem showed that in the pressure range, where the effect of compression of biological structures is invisible, the depth of immersion is limited not by pressure, but by factors due to the influence of this pressure on the changed BGE. But the effect of these factors is stopped by the gas composition and diving modes. At great depths, the permissible pressure limit should be limited to a value below which there is no practically significant volumetric compression of liquid media and tissues of the body. This is approximately 100 kgf/cm² (1000 m). The facts of human and animal respiration in conditions of extremely high densities convince us that there is no insurmountable density in a large range of depths for humans. The diver could breathe a gas mixture based on helium or hydrogen-helium-nitrogen at densities corresponding to depths of about 2000 m. However, diving to such depths is probably impossible due to the negative effects of pressure. The depth limit due to the HPNS has not been established. But since the etiology of this syndrome is largely related to the effects of pressure, HPNS can be a serious factor limiting the depth. The actual depth limit for a diver is determined not only by pressure and HPNS, but also by socio-economic reasons related to the high risk and cost of providing dives. But even when solving these problems, the efficiency of diving to very large depths is low due to the unacceptable duration of compression and decompression.

Keywords: deep-sea diving, high pressure, density of the gaseous medium, breathing, physical performance, high pressure nervous syndrome, heat exchange

Физиологические проблемы глубоководных водолазных погружений связаны с воздействием на организм двух главных факторов: давления и искусственной дыхательной газовой среды (ДГС). Под их влиянием возникают «физиологические барьеры» проблемного уровня, которые человек должен преодолевать, поскольку они препятствуют погружению на большие глубины. Это – давление *per se*, плотность дыхательной газовой среды, нервный синдром высокого давления (НСВД), теплообмен организма со средой, обмен инертны-

ми газами между организмом и средой при компрессии и декомпрессии [1]. С таким комплексом воздействий на организм человек в своей обыденной жизни никогда не встречается. К действию высокого давления организм может быть устойчив, вероятно, в пределах проявления эффектов давления – изменения объемов биологических жидкостей и тканей, что не должно быть безразличным для организма. Адаптация к измененной газовой среде в условиях гипербарии возможна за счет компенсаторных физиологических реакций, которые также

имеют ограничения. Но каковы эти пределы относительно человека, неизвестно. И стоит ли стремиться к достижению предельных глубин при развивающихся эффективных технологиях подводных наблюдений, исследований и работ с использованием глубоководных обитаемых аппаратов с нормальным давлением [2, 3], нормобарических жестких скафандров [4], необитаемых (телеуправляемых) подводных аппаратов и роботов [5, 6], которые способны работать на недоступных водолазу глубинах, но не могут в полной мере его заменить. Очевидно, что водолаз работать на предельной для него глубине не должен, но знать этот предел необходимо для установления предельно допустимой, то есть относительно безопасной, глубины.

Конечно, при погружениях достичь полной безопасности невозможно, доля риска есть всегда. Гипербарическая среда, особенно водная, по понятным причинам является враждебной для человека, что требует сведения к минимуму действия на организм комплекса опасных и вредных факторов, обусловленных повышенным давлением дыхательной смеси, водной иммерсией и водолазным снаряжением. Поэтому любые работы под водой в России законодательно отнесены к категории опасных, вредных и тяжелых видов труда [7]. При наличии допустимой степени риска должен быть и компромисс между этим риском и целесообразностью, эффективностью использования водолазных методов работы под водой независимо от целей погружений. Потребности и вековая практика выполнения подводно-технических работ водолазами это подтверждают. При погружениях в научных целях это было показано работами специалистов Института океанологии им. П.П. Ширшова РАН начиная с 1960-х гг. [8–10]. Но это в пределах освоенных глубин, хотя потребности эффективной работы возрастают и на много больших глубинах.

Принципы построения методов и технологий водолазных погружений, особенно глубоководных, являются исключительно физиологическими, потому что они неизбежно связаны с воздействием на организм человека большого количества экстремальных факторов гипербарической дыхательной среды и ответными, специфическими для данных условий, реакциями организма [11]. Глубоководные спуски могут выполняться двумя методами: ограниченно по глубине – метод кратковременных погружений (КП), на любых доступных глубинах – метод длительного пребывания (ДП) под повышенным давлением [12].

Цель данной работы: на основе анализа эффектов действия гипербарической газовой и водной среды обосновать роль основных факторов в лимитировании глубины погружений водолазов и их работоспособности, дать прогноз допустимого предела глубины погружения с сохранением относительно нормальной жизнедеятельности.

В работе использованы основные отечественные и зарубежные литературные материалы, собственные экспериментальные данные автора и сотрудников, полученные при моделировании водолазных погружений в барокамерах наземных глубоководных водолазных комплексов (ГВК) на различные глубины с участием водолазов.

Анализ данных по проблеме показывает, что один из физиологических барьеров глубоководных погружений – давление *per se* – в диапазоне достигнутых человеком глубин (701 м в барокамере, 1992 г., Франция, фирма Comex – мировое достижение [13]) видимых препятствий погружению не создает, потому что это уже демонстрирует сам факт достижения данной глубины, которая выражается давлением в метрах водного столба. Но препятствует ли при этом само давление погружению по каким-то биофизическим и биохимическим параметрам, не известно. Механическое действие на организм давления не ощущается, если водолаз находится в газовой среде барокамеры. Это объясняется равномерностью распределения давления по всей поверхности тела, сбалансированностью внутреннего и наружного давления и несжимаемостью воды, из которой в основном состоят ткани организма. В водной среде гидростатическое давление на тело человека распределяется неравномерно. Разница давления на верхние и нижние участки тела при вертикальном положении человека приводит к перераспределению, отжатию, крови и лимфы по направлению снизу вверх. При работе водолаза в воде эффект разницы гидростатического давления выражается неприятным обжимом нижних частей тела водолаза при сжатии газовой прослойки в вентилируемом снаряжении или гидрокомбинезоне «сухого» типа. Но это не связано с абсолютным давлением на глубине.

Вероятно, что в пределах нескольких сотен метров, доступных водолазу для работы, погружению препятствует не само механическое давление, а факторы, обусловленные влиянием давления на измененную дыхательную газовую среду. Важно, что отрицательное действие этих факторов может купироваться изменением газового состава ДГС по инертному компоненту и режимами погружений. Однако это может быть лишь

до определенной глубины, когда эффект сжатия биологических структур давлением незаметен. Это ограничено диапазоном давлений при погружениях 100–150 кгс/см², при котором твердые образования (кости) и жидкие среды организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость) практически несжимаемы [14]. По мере увеличения глубины погружения давление оказывает все более сильное воздействие на организм. Поскольку вода все-таки не является абсолютно несжимаемой (в Марианской впадине на глубине 11000 м вода сжата примерно на 4%), воздействие высокого давления приводит к изменению межмолекулярных взаимодействий, конформационным изменениям, сжатию биологических жидкостей организма и тканей (изменению объема), деформации мембран клеток, а также нарушению метаболизма клеток и тканей [15]. В целом высокое давление является повреждающим фактором для живых клеток, что, в частности, выражается в нарушении биосинтеза белка и других клеточных биохимических и молекулярных процессов [16] и не может не сказаться на их функциональном состоянии. Но более чем сомнительно, что человек сможет приблизиться к глубинам, при которых в тканях организма под влиянием давления начнутся биофизические, биохимические и физико-химические изменения, выходящие за компенсаторные и приспособительные возможности организма. Это слишком большие величины давления, которые выражаются сотнями, а то и тысячами атмосфер. С другой стороны, имеются данные [17], согласно которым уменьшение объема ткани организма при давлении 100 кгс/см², соответствующем глубине 1000 м, не превысит 1% с учетом сжимаемости тканей 10⁻⁴ см³/кгс. Это может частично компенсироваться в соответствии с принципом Ле-Шателье увеличением объема за счет растворенного инертного компонента дыхательной смеси и повышения температуры. Есть ли такая компенсация в реальных условиях погружения на 1000 м, неизвестно. Но 1% сжатие ткани вряд ли следует считать ничтожно малым. Уменьшение под влиянием давления объема жидкой среды на 0,01 в живых системах – это немало. В жидкости молекулы и так находятся в «тесном строю», поэтому сжатие давлением может привести к их, хотя и весьма незначительной для 100 атмосфер, деформации и опосредованном влиянии на функции организма. Последнее может, в частности, выражаться нарушением у животных нормального электрического режима сердца и быть одной из причин развития гипербарической брадикардии под влияни-

ем гидростатического давления на синусовый узел сердца [18].

Безотносительно эффектов давления и компенсаторных механизмов были получены факты пребывания людей в барокамере под давлением, эквивалентным глубине 500 м (Россия), 686 м (США), 701 м (Франция), приматов – 1000 м (Россия и другие страны), мелких животных – 1500–2000 м (Россия и другие страны). Но являются ли эти факты обнадеживающими для практического освоения таких глубин и означают ли они возможность поддержания функционального состояния организма на достаточном для жизнедеятельности уровне и отсутствия их влияния на отдаленные последствия?

По оптимистичным прогнозам специалистов в области физиологии гидростатического давления [19] достигнутое человеком давление 70 кгс/см², безусловно, меньше безопасного физиологического предела, глубина погружения человека может составить 2000 м (200 кгс/см²). В целостном организме некоторые первичные молекулярные возмущения, вероятно, компенсируются и не вызывают неблагоприятных проявлений действия давления, хотя другие эффекты могут усиливаться и препятствовать преодолению давления. Однако следует учитывать, что этот прогноз был сделан порядка сорока лет назад на основе результатов фундаментальных исследований и без учета одновременного влияния на организм других, кроме давления, факторов. А такой подход к проблеме прикладного смысла не имеет. От действия плотности, парциальных давлений газовых компонентов в смеси и других физических и физиологических факторов уйти невозможно. А ведь именно от них зависит жизнедеятельность и работоспособность человека, которая определяет эффективность и вообще целесообразность спусков на различные глубины [20].

Таким образом, допустимый, но сомнительно, что вполне безопасный, физиологический предел давления *per se*, или глубины погружения водолаза, может составить свыше 70 кгс/см² (700 м), потому что эта величина, хотя и в эксперименте, уже достигнута. Но более точно указать предел невозможно, пока не будет доказательств значимого для организма человека влияния давления в большем диапазоне глубин. На данном этапе развития проблемы можно предположить, что поскольку эффект давления может проявляться только через изменение молекулярного объема [19], допустимый предел давления должен ограничиваться величиной, ниже которой этого не происходит, то есть отсутствует практиче-

ски значимое объемное сжатие жидких сред и тканей организма. Это приблизительно, как упоминалось выше, порядка 100 кгс/см² (1000 м). Но по некоторым данным, полученным на эритроцитах крови человека *in vitro* [21], и такое давление смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, что означает повышение сродства гемоглобина к кислороду, причем в зависимости от природы инертного газа (с азотом больше, чем с гелием). Это может быть одной из важных причин недостаточного снабжения тканей кислородом под влиянием высокого давления, но значение этого эффекта для практики переоценивать не стоит. В организме человека подтверждения этому *in vivo* нет. В противном случае PO₂ могло бы стать фактором, лимитирующим глубину погружения, потому что для поддержания обеспечения тканей организма кислородом потребовалось бы повышение его парциального давления в дыхательной газовой среде, но это допустимо только в пределах его токсической величины [22].

Кроме давления, глубину погружения могут ограничивать и другие гипербарические и физиологические факторы, обусловленные давлением и газовым составом.

Действие наиболее выраженного гипербарического фактора плотности газовой среды, которая зависит от давления, приводит к изменению дыхательной функции организма (механика дыхания, альвеолярно-артериальный газообмен), что отражается на доставке и потреблении кислорода, выведении CO₂ из организма [23]. Наибольшие сдвиги в функции внешнего дыхания и газообмена происходят при физических нагрузках. Это сказывается на физической работоспособности.

Экспериментально установлено, что при повышении плотности дыхательной среды сопротивление дыханию возрастает, но не прямо пропорционально, а в меньшей зависимости от плотности, что связано с изменением режима дыхания. При этом потребление кислорода увеличивается. Это дополнительное потребление кислорода направлено в основном на обеспечение усиленной работы дыхательной мускулатуры [23]. При тяжелой физической нагрузке это может привести к перераспределению дополнительно потребляемого кислорода почти целиком в пользу обеспечения вентиляции легких, уменьшению его доставки для обеспечения полезной работы и снижению физической работоспособности. Однако на осваиваемых человеком глубинах энергетических пределов для вентиляции нет. В материалах пятого международного симпозиума по подводной физиологии

1976 г. в США были представлены результаты исследований К. Ламбертсена (C. Lambertsen), который пришел к выводу, что, несмотря на большое снижение максимальных дыхательных потоков при плотностях до 25 г/л, при дыхании кислородно-неоновой смесью под давлением 37 кгс/см², не должно быть ограничений вентильторной функции человека, которые препятствовали бы погружению на 1520 м с использованием для дыхания кислородно-гелиевой смеси и на 3040 м – кислородно-водородной смеси.

Уникальные эксперименты в барокамере [24] при еще больших величинах плотности кислородно-неоновой дыхательной среды (32,5 г/л при давлении 41 кгс/см²), в 27 раз превышающей плотность воздуха при нормальном давлении, показали, что человек и в таких условиях способен дышать и даже сохраняет возможности для выполнения легкой физической работы. А такая плотность, по расчетам автора, эквивалентна глубине примерно 2000 м при дыхании кислородно-азотно-водородно-гелиевой смесью. При меньших величинах плотностей (7–20 г/л) человек выполнял работу средней тяжести, что позволило бы погружаться на глубины до 1000 м при дыхании кислородно-азотно-гелиевой смесью. Показана также возможность выполнения работы предельной тяжести в газовой среде с плотностью до 10 г/л при сохранении уровня максимального потребления кислорода (МПК), что является наиболее надежным критерием физической работоспособности. Аналогичные результаты были ранее получены и нами при тестировании работоспособности в барокамере по максимальному потреблению кислорода на имитированных глубинах 100 и 200 м. Сохранение МПК на исходном уровне достигается, несмотря на 20–25-процентное снижение легочной вентиляции, за счет повышения использования кислорода из вдыхаемой смеси. Это указывает, по крайней мере, на сохранение эффективности газообмена в условиях гипербарии до 21 кгс/см². Следует отметить, что физическая работа в основном средней тяжести и тяжелая в условиях повышенной плотности почти всегда выполняется на фоне сниженной вентиляции легких и повышенного парциального давления CO₂ в альвеолярном газе и в артериальной крови. Причем вентиляция в абсолютных величинах снижается тем больше, чем тяжелее физическая нагрузка. Причина этого, возможно, связана с утомлением дыхательной мускулатуры из-за повышенного сопротивления и работы дыхания. Одной из причин является и сжатие дыхательных путей на

выдохе (бронхиальный коллапс) на уровне субсегментарных отделов бронхов при вентиляции во время работы. Это происходит вследствие образования при повышенной плотности разницы давлений внутри и снаружи бронхов [23]. В результате усугубляется и без того отрицательный эффект повышенного сопротивления дыханию, обусловленный плотностью.

Фактор плотности дыхательной среды не только увеличивает нагрузку на дыхание, но и оказывает опосредованное влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы и функцию кровообращения. Нами установлено, что минутный объем кровообращения (МОК) при плотностях кислородно-азотно-гелиевых смесей до 6,4 г/л при дыхании в барокамере на имитированных глубинах до 300 м (31 кгс/см²) в покое практически не изменяется. Во время физических нагрузок до 900 кгм/мин МОК увеличивается на 10–20% за счет увеличения ударного объема крови [23]. Этим поддерживается уровень потребления кислорода во время физической работы при повышенной плотности, но за счет большей нагрузки на сердце. Можно считать, что значение МОК, как фактора лимитирующего потребление кислорода, в частности МПК, в условиях гипербарии сохраняется или даже повышается.

В условиях высокой плотности (32,7 г/л при давлении 41 кгс/см² в кислородно-неоновой среде) выявлен важный феномен – осцилляции дыхательных потоков в бронхах на фоне снижения скоростей форсированного дыхания [25]. Эти осцилляции соответствуют частотам физиологического тремора. Осцилляторный режим дыхания в таких условиях является более выгодным, поскольку помогает поддерживать уровень легочного газообмена за счет лучшего смешивания газов в альвеолах и меньшего расхода энергии на дыхание.

Повышенная плотность газовой смеси оказывает влияние на скорость диффузии в ней газовых компонентов, что, казалось бы, должно иметь определенное значение для газообмена через альвеоларно-капиллярную мембрану. С увеличением плотности диффузия в соответствии с законом Грэма должна замедляться и приводить к нарушению газообмена на больших глубинах. Однако наши и другие исследования, проведенные при различных давлениях в барокамере и плотностях ДГС, эти предположения не подтвердили. Человек способен выполнять работу средней тяжести и тяжелую в большом диапазоне глубин при дыхании смесями с парциальным давлением кислорода (PO_2), близким к нормальному. В таких условиях PO_2 в артериальной

крови находится в зависимости от PO_2 во вдыхаемой смеси. Умеренное снижение легочной вентиляции при повышенной плотности не влечет за собой существенного нарушения кислородного режима организма. Но это приводит к задержке удаления CO_2 , хотя уровни гиперкапнии при этом для организма не критичны.

Наглядно демонстрируют возможность дыхания средой экстремально высокой плотности эксперименты с жидкостным дыханием животных. В нашей лаборатории было показано (А.В. Уваров), что лабораторные животные (кошки) способны в течение часа дышать жидкостью (перфторорганические соединения) с PO_2 в среднем 562 мм рт. ст., плотность которой в 1600 раз выше плотности воздуха. При этом вентиляция легких постепенно снижалась и к 60-й минуте дыхания снижение доходило до 70%, что свидетельствует об утомлении дыхательной мускулатуры и приводит к большим сдвигам в альвеоларно-артериальном газообмене – гиперкапния и неявно выраженная гипоксемия. Но сам факт преодоления такой плотности не вызывает сомнений.

Все эти экспериментально выявленные эффекты плотности опровергают мнение некоторых авторов, что плотность дыхательной среды устанавливает предел по глубине погружения [26]. Непреодолимой плотности в реально доступном диапазоне глубин для человека нет. Он, как было показано выше, мог бы дышать, по крайней мере в покое и при легкой работе, газовой смесью на основе водорода-гелия-азота при плотностях, имитирующих глубины до 2000 м, на основе водорода – до 4000 м.

Одним из важнейших физиологических барьеров, который может препятствовать достижению больших глубин, является комплекс неврологических расстройств, или нервный синдром высокого давления (НСВД) [17]. Эти расстройства у человека могут проявляться как при кратковременных погружениях, так и при погружениях методом ДП. Они становятся явными, начиная с глубин 100–200 м, и небезопасными на глубинах 250–300 м и более при дыхании кислородно-гелиевыми смесями. Такие смеси, кстати, в настоящее время при глубоководных погружениях редко применяются, за исключением КП в ограниченном диапазоне глубин (в России от 160 до 200 м) и выхода в воду для работы из условий ДП в барокамере водолазного комплекса. Клинически эти явления выражаются в появлении ряда признаков, прежде всего: тремор (дрожание рук, наиболее заметно в кистях), нарушение мышечной координации, сонли-

вость с возможными периодами микросна, снижение внимания, нарушение равновесия, головокружение, тошнота, спутанность сознания и другие проявления. Эти признаки определяются в большей степени режимом компрессии, чем увеличением глубины погружения. Признаки НСВД проявляются не только при действии давления кислородно-гелиевой среды, но и при использовании смесей на основе водорода, неона и других газов, и даже при жидкостном дыхании у животных. Различия имеются лишь в пороговых величинах давления, при которых эти признаки проявляются.

Большое значение имеет зависимость появления и тяжести НСВД от скорости и профиля компрессии. С увеличением глубины спуска необходимо все большее снижение скорости компрессии с выдержками на остановках. Это дает эффект, но за счет больших затрат времени. Однако для спусков на глубину 300 м в России разработана методика быстрой компрессии, за 30–40 мин, в отличие от многочасовой при спусках на большие глубины. Эта методика основана на подборе состава ДГС и его изменения при компрессии, что позволяет избежать проявления у водолазов НСВД в этом диапазоне глубин [27].

Для купирования НСВД в кислородно-гелиевую смесь добавляется азот, который является наркотичным газом и антагонистом гелия в условиях высокого давления. Не вдаваясь в детали имитированного погружения с использованием такой смеси, отметим, что в США глубины 650 и 686 м были достигнуты (Дьюкский университет, 1981 г.) при содержании в смеси 10% азота, что, конечно, существенно повышает плотность ДГС. Но в таких условиях выраженных признаков НСВД не наблюдалось, испытуемые могли выполнять даже тяжелую работу (240 Вт, или 1440 кгм/мин) на велоэргометре. Но это не означает, что профилактика НСВД может ограничиться азотом. Перспективу имеют и другие газы, и фармакологические препараты с анестетическими свойствами.

В отличие от физиологического барьера, связанного с плотностью, которая, как было показано выше, преодолевается человеком в большом диапазоне глубин, предел глубины, определяемый нервным синдромом высокого давления, для человека неизвестен. И хотя симптоматика НСВД у человека и животных мало чем отличается, у животных при давлениях 70–100 кгс/см² наблюдаются судороги и конвульсии, чего у человека не выявлено. Но он и не погружался на глубины, соответствующие этому диапазону давлений. Предполагается, что

этиология этого синдрома в большой степени связана с давлением *per se*. Если это так, то НСВД может стать серьезным фактором, лимитирующим глубину погружения. Но этот предел, вероятно, может быть отодвинут, поскольку НСВД поддается купированию вышеупомянутыми методами, включая и выбраковывание водолазов, более подверженных неврологическим расстройствам при глубоководных погружениях.

Не менее важной проблемой для глубоководных погружений является теплообмен человека в газовой и водной средах. Это связано с тем, что в первом случае с повышением давления комфортная температура среды закономерно повышается, приближаясь к температуре тела, а зона температурного комфорта сужается [23, 28]. В водной среде высокая теплопроводность гелия, как основного компонента дыхательной смеси, является причиной того, что уже на глубинах порядка 200 м потеря тепла водолазом близка к его продукции при метаболизме. Для компенсации больших тепловых потерь необходимы системы искусственного обогрева водолаза. Но даже при их использовании на больших глубинах тепловые потери через дыхательный тракт при работе в воде столь велики, что поддержание теплового баланса путем обогрева только поверхности тела недостаточно, требуется еще и обогрев дыхательной смеси. Но это уже техническая проблема, которая, можно считать, решена и серьезным барьером для погружений в настоящее время не является. Созданы эффективные системы жизнеобеспечения водолазов для глубоководных водолазных комплексов, водолазное снаряжение (дыхательные аппараты и гидрокombineзоны с системами обогрева), обеспечивающие соблюдение физиолого-гигиенических требований в части поддержания теплового баланса при глубоководных погружениях.

Проблема обмена инертными газами между организмом и дыхательной средой при компрессии и декомпрессии – это проблема выхода с глубины на поверхность с минимальными рисками. Поэтому она прямо не относится к физиологическим барьерам погружений, хотя без её решения никакие глубоководные водолазные спуски невозможны.

Заключение

Основные факторы, которые являются «физиологическими барьерами», устанавливающими предельную глубину погружения – это давление *per se* и нервный синдром высокого давления. Допустимый предел давления должен ограничиваться величиной, ниже которой отсутствует прак-

тически значимое объемное сжатие жидких сред и тканей организма. Это приблизительно на уровне 100 кгс/см² (1000 м).

В диапазоне меньших глубин, когда эффект сжатия биологических структур давлением незаметен, погружение лимитируется факторами, обусловленными влиянием этого давления на измененную дыхательную газовую среду. Но действие этих факторов купируется режимами погружений, газовым составом ДГС, тепловыми режимами.

Экспериментальные факты дыхания человека и животных в условиях чрезвычайно больших величин плотности убеждают, что непреодолимой плотности в реально доступном диапазоне глубин для человека нет. Он мог бы дышать газовой смесью на основе гелия или водорода-гелия-азота при плотностях, соответствующих глубинам примерно до 2000 м, на основе водорода – до 4000 м. Однако погружения человека на такие глубины, наверное, невозможны, и прежде всего в связи с отрицательными влияниями давления.

Предел глубины, обусловленный НСВД, не установлен, так как этот физиологический барьер преодолевался в диапазоне достигнутых человеком глубин. Но если этиология этого синдрома связана с эффектами давления, то НСВД может стать серьезным фактором, лимитирующим глубину погружения. В любом случае предел глубины должен устанавливаться по наименьшей глубине, на которой начинают проявляться отрицательные эффекты какого-либо действующего на организм фактора.

Реальный предел по глубине для погружений человека будет определяться не только давлением и НСВД, но и социально-экономическими причинами, связанными с высоким риском и стоимостью обеспечения погружений методом длительного пребывания под повышенным давлением. Эффективность погружений на сверхбольшие глубины (1000 м и более) в любом случае невысока в связи с длительностью компрессии и особенно декомпрессии (в среднем порядка 3 сут на каждые 100 метров). Если бы даже давление и НСВД не препятствовали бы погружению на глубины 1000 и 2000 м, длительность только декомпрессии с таких глубин составила бы примерно 30 и 60 сут, что вряд ли приемлемо для вододолзной практики.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИО РАН (тема № 0149-2019-0012).

Список литературы

1. Яхонтов Б.О. Эффекты действия факторов гипербарической среды на организм водолаза // Современные мето-

ды и средства океанологических исследований: материалы XIII международной научно-практической конференции «МСОИ-2013». М.: ООО АПР, 2013. Т. 2. С. 146–149.

2. Сагалевич А.М. Опыт использования глубоководных обитаемых аппаратов в научных и прикладных целях // Подводные технологии и средства освоения Мирового океана / Гл. ред. Н. Спасский. М.: Издат. дом «Оружие и технологии», 2011. С. 64–91.

3. Королев А.Б. Штурм гидрокосмоса. М.: printLETO (ООО «Лето Индастриз»), 2011. 192 с.

4. Гайкович Б.А. Подводно-технические работы с применением жестких водолазных скафандров // Освоение морских глубин / Гл. ред. Н. Спасский. М.: Издат. дом «Оружие и технологии», 2018. С. 426–428.

5. Римский-Корсаков Н.А. Создание и эксплуатация подводных аппаратов и других технических средств для океанологических исследований // Подводные технологии и средства освоения Мирового океана / Гл. ред. Н. Спасский. М.: Издат. дом «Оружие и технологии», 2011. С. 46–63.

6. Ёлкин А.В., Комаров В.С., Розман Б.Я. Телеуправляемые подводные аппараты-роботы «ГНОМ» // Освоение морских глубин / Гл. ред. Н. Спасский. М.: Издат. дом «Оружие и технологии», 2018. С. 332–336.

7. Водолазно-медицинские и санитарно-гигиенические характеристики условий труда работников, занятых производством работ под водой. Текст правового акта по состоянию на август 2012 года. [Электронный ресурс]. URL: <http://7law.info/russia/law2e/n175.htm> (дата обращения: 10.06.2019).

8. Айбулатов Н.А. Океанологические исследования из обитаемых подводных лабораторий // Океанология. 1972. Т. 12. № 1. С. 144–154.

9. Яхонтов Б.О., Римский-Корсаков Н.А. Развитие гипербарических технологий океанологических исследований // Океанология. 2016. Т. 56. № 1. С. 167–171.

10. Яхонтов Б.О. Оценка эффективности водолазных технологий изучения океана // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 10–1. С. 111–115.

11. Яхонтов Б.О. Физиологические принципы построения технологий водолазных погружений // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 12–1. С. 132–136.

12. Черкашин С.В. Глубоководные водолазные спуски методом кратковременных погружений // Наука и транспорт. 2011. Спец. вып. 2011. С. 36–39.

13. Кочергина И.Н., Соколов Г.М. COMEX на пороге 50-летия // Нептун. Водолазный проект. 2010. № 4. С. 24–35.

14. Chouteau J., Corriol J.H. Physiological aspects of deep sea diving. Reprinted from Endeavour. 1971. vol. 30. no. 110. P. 7–76.

15. Довгуша В.В. Дискуссионные вопросы действия индифферентных газов на организм. СПб.: Пресс-Сервис, 2011. 116 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://vit-dovgusha.ru/diskussionnie-voprosi> (дата обращения: 10.06.2019).

16. Медведев К.Е. Компьютерное исследование влияния высокого давления и температуры на структуру и функцию РНК-связывающего белка семейства npr7 архей: дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2014. 211 с.

17. Зальцман Г.Л., Кучук Г.А., Гургенидзе А.Г. Основы гипербарической физиологии. Л.: Медицина, 1979. 319 с.

18. Lundgren C.E.G., Ornhaugen H.C. Heart rate and respiratory frequency in hydrostatically compressed liquid breathing mice. Undersea Biomedical Research. 1976. no. 3. P. 303–320.

19. MacDonald A.G. Hydrostatic pressure physiology. In: The Physiology and Medicine of diving. Third Edition. Edited by P.B. Bennett and D.H. Elliott. Bailliere Tindal. London. 1982. P. 157–188.

20. Яхонтов Б.О. Как влияют давление и плотность дыхательной среды на организм водолаза // Нептун. Водолазный проект. 2010. № 4. С. 74–78.

21. Kiesow L.A. Hyperbaric inert gases and the hemoglobin-oxygen equilibrium in red blood cells. *Undersea Biomedical Research*. 1974. vol. 1. no. 1. P. 29–43.
22. Яхонтов Б.О. Физиологические принципы оптимизации водолазных дыхательных газовых смесей // *Нептун. Водолазный проект*. 2014. № 5. С. 74–79.
23. Куренков Г.И., Яхонтов Б.О., Сыровегин А.В. и др. Действие гипербарической среды на организм человека и животных // *Проблемы космической биологии* / Под ред. акад. В.Н. Черниговского. М.: Наука, 1980. Т. 39. 259 с.
24. Суворов А.В. Дыхание и газообмен человека в условиях высокой плотности газовой среды: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1998. 44 с.
25. Гуляр С.А. Медико-физиологические гипербарические исследования в рамках программы «Черномор»: результаты и перспективы // *Современные методы и средства океанологических исследований: материалы XI Международной научно-технической конференции*. М., 2009. Ч. 1. С. 105–109.
26. Фишман Р. Сверхглубокие погружения: может ли человек жить на глубине 700 м? [Электронный ресурс]. URL: <https://www.popmech.ru/technologies/235827-sverkhglubokie-pogruzheniya-mozhet-li-chelovek-zhit-na-glubine-700-m/> (дата обращения: 14.05.2019).
27. Мотасов Г.П., Кадетов С.Н. Роль НИИ спасания и подводных технологий в развитии медицинского обеспечения аварийно-спасательных и водолазных работ // *Освоение морских глубин* / Гл. ред. Н. Спасский. М.: Издат. дом «Оружие и технологии», 2018. С. 451–456.
28. Яхонтов Б.О. Физические параметры газовой среды и микроклимата барокамер водолазных комплексов // *Современные методы и средства океанологических исследований (МСОИ-2019): материалы XVI всероссийской научно-технической конференции*. М.: ИД Академии Жуковского, 2019. Т. 2. С. 146–149.

СТАТЬИ

УДК 616.314-089.843

**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОДВИЖНОСТИ
И СТАБИЛИЗАЦИИ НАДКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ**¹Алымбаев Р.С., ²Кыдыкбаева Н.Д., ³Кулназаров А.С., ¹Алымбаев А.С.¹Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина»,
Бишкек, e-mail: r.alymbaev@gmail.com;²Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения
квалификации им. С.Б. Даниярова, Бишкек;³Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек

В данной статье систематизируются вопросы подвижности и фиксации надкостных имплантатов. Как уже не раз отмечалось в других источниках литературы, предварительный анализ, проводимый в основном с использованием зависимостей теоретической механики и сопротивления материалов, в данном исследовании не является самоцелью, но позволяет логически построить схему предполагаемого исследования с использованием метода конечных элементов и предсказать, хотя бы качественно, ожидаемые результаты (1). В науке известно такое понятие, как «чистота эксперимента». Поскольку решение на базе метода конечных элементов фактически и является численным экспериментом, мы считаем очень полезным и эффективным проводить предварительный анализ с использованием данного метода, когда будут исключены все побочные эффекты, связанные со сложностью реального зубочелюстного сегмента. При проведении этого исследования использованы известные в литературе классические решения для упругой балки и пластинки на упругом основании. Поскольку величина жевательной нагрузки (и плечо ее действия) практически фиксированы, а механические свойства костных тканей конкретного пациента (травмирующее напряжение в первую очередь) также изменяются в небольших пределах, единственным способом уменьшения напряжений в зонах концентрации является их рациональное распределение за счет оптимизации конструкции (12, 9).

Ключевые слова: надкостные имплантаты, подвижность, фиксация, стабилизация, метод конечных элементов, упругая балка, упругая пластина

**PRELIMINARY ANALYSIS OF MOBILITY AND STABILIZATION
OF ADJUSTABLE IMPLANTS**¹Alymbaev R.S., ²Kydykbaeva N.D., ³Kulnazarov A.S., ¹Alymbaev A.S.¹Scientific and Production Centre for Preventive Medicine, Bishkek, e-mail: r.alymbaev@gmail.com;²S.B. Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Continuing Education, Bishkek;³B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek

This article systematizes the issues of mobility and fixation of periosteal implants. As already noted in other sources of literature, a preliminary analysis conducted mainly using dependencies of theoretical mechanics and material resistance in this study is not an end in itself, but allows you to logically construct a scheme of the proposed research using the finite element method and predict at least quality, expected results. In science, such a thing as «purity of experiment» is known. Since the decision based on the finite element method is actually a numerical experiment, we consider it very useful and effective to carry out a preliminary analysis using this method, when all side effects associated with the complexity of the real dental-maxillary segment are excluded. In conducting this study, classical solutions known in the literature for an elastic beam and a plate on an elastic foundation were used. Since the magnitude of the chewing load (and the shoulder of its action) is almost fixed, and the mechanical properties of the bone tissue of a particular patient (traumatic stresses in the first place) also vary within small limits, the only way to reduce stresses in the concentration zones is their rational distribution by optimizing the design.

Keywords: periosteal implants, mobility, fixation, stabilization, finite element method, elastic beam, elastic plate

Шейка головки имплантата является наиболее уязвимым с точки зрения прочности элементом конструкции имплантата любого типа. Головка имплантата, при действии вертикальной составляющей жевательной нагрузки – это обычный стержень. При действии горизонтальной составляющей жевательной нагрузки – это консольная балка [1–3]. Корректность получаемых результатов зависит от точности определения компонентов жева-

тельной нагрузки (по данным гнатометрии и т.п.) для каждого пациента, и от точности задания механических свойств материала имплантата [4, 5].

С позиций механики имплантат, как жесткое тело, по отношению к неподвижному альвеолярному гребню имеет шесть степеней свободы, а как упругое тело, в том числе с учетом упругости альвеолярной кости, обладает бесконечным числом степеней свободы [6].

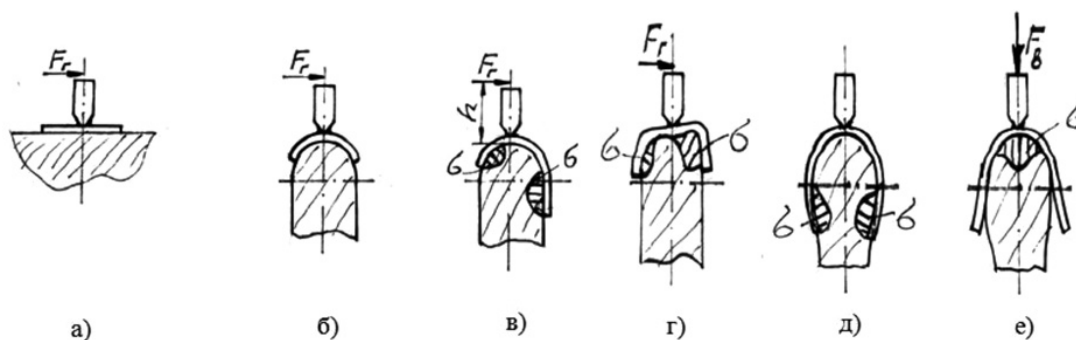


Рис. 1. Схематическое представление надкостного имплантата на альвеолярном гребне

Для конкретности последующих рассуждений, следуя системе координат для отдельного зуба, предложенной в работе [7, 8], примем такую систему координат – ось X сориентирована в медиально-дистальном направлении, ось Y вертикально от основания к головке и ось Z в вестибулярно-оральном направлении. Таким образом, имплантат может совершать независимые линейные перемещения вдоль трех осей координат и угловые перемещения (повороты, вращение) вокруг трех координатных осей.

Материалы и методы исследования

Имплантаты представляют собой достаточно сложную пространственную конструкцию. Так как имплантат изготавливается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от рельефа альвеолярного отростка челюсти, и вопросам прилегания (припасовки) уделяется особое внимание, то сразу выберем для анализа только те перемещения, которые наиболее вероятны.

Для иллюстрации наших рассуждений рассмотрим схемы, приведенные на рис. 1. Имплантат с плоской опорной пластинкой (рис. 1, а) может совершать, преодолевая силы трения, перемещения относительно основания: линейные перемещения вдоль осей X и Z , а также угловое перемещение вокруг оси Y . Здесь и далее будем предполагать, что жевательная нагрузка прижимает имплантат к основанию и для его отрыва, перемещения вдоль оси Y , нужны особые причины [7, 8].

Если предположить, что гребень имеет строго цилиндрическую поверхность с радиусом R , то такой имплантат может совершать, преодолевая силы трения, линейные перемещения вдоль гребня (ось X) и угловое перемещение также вокруг оси X . Принципиальное значение, для последующих рассуждений, имеет рис. 1, в, на котором одно из опорных плеч пересекает условный горизонтальный диаметр альвеолярного гребня, что фактически отражает расчетную схему, представленную на рис. 2.

В этом случае угловое перемещение вокруг оси X невозможно. Поперечная сила будет восприниматься за счет упора опорного плеча с одной стороны, а вращающий момент будет восприниматься за счет упора удлиненного плеча с другой стороны.

Как показано на рис. 1, в, в обеих зонах концентраций напряжений возникнут поля контактных напряжений. Другими словами, необходимо добиться статического равновесия (1), чтобы был воспринят вращающий момент:

$$F_r h = \sigma A(R + \Delta R), \quad (1)$$

где F_r – горизонтальная компонента жевательной нагрузки, h – толщина пластинки, σ – действующее напряжение, A – площадь поперечного сечения тела, R – радиус.

Вопрос для более глубокого анализа: чему равна площадка A , на которой возникают эти напряжения σ и как они по величине соотносятся с травмирующими напряжениями для кости [7, 8]?

Так как альвеолярный гребень, очевидно, никогда не имеет цилиндрическую поверхность (рис. 1, г), задача усложняется. Горизонтальная компонента жевательной нагрузки F_r в этом случае, будет восприниматься за счет среза и смятия неровностей (бугорков). Кроме того, опорное плечо (скоба в простейшем представлении) будет изгибаться [9].

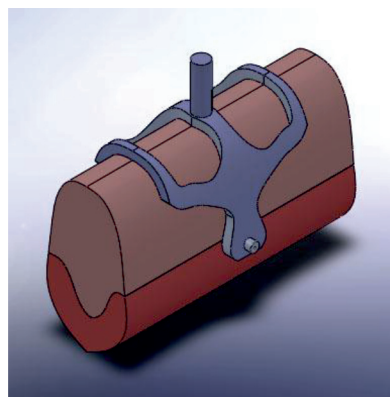


Рис. 2. Модель частного надкостного имплантата с опорой на плотные слои (модель Б)

Результаты исследования и их обсуждение

Мы рассмотрели схематически действие только горизонтальной компоненты

жевательной нагрузки F_j . С другой стороны, всегда нужно помнить, что горизонтальная компонента жевательной нагрузки, которая в основном изображена на рис. 1, есть составляющая от произвольно направленной силы F и общее напряженно-деформированное состояние будет гораздо сложнее. Задача осложнится еще больше, если в модель ввести стабилизационные ленты и пр. Оценить величину и зоны распространения контактных напряжений без привлечения метода конечных элементов не представляется возможным.

Рассмотренные простейшие схемы ограничения перемещений надкостного имплантата позволяют перейти и к возможным схемам фиксации имплантата. Из всех возможных схем фиксации, перечисленных в [10], более подробно рассмотрим наиболее естественный, на наш взгляд, метод фиксации, который представляет собой комбинацию способов с использованием рельефа и за счет утопленных опорных плеч (рис. 1, д). Эта схема, напоминающая обычную «защелку», с точки зрения сопротивления материалов и деталей машин представляет собой своеобразное соединение с натягом, которое в технике распространено достаточно широко. Это соединение приобретает классический вид «защелки», если поперечное сечение десны имеет в верхней части ширину больше, чем в средней части. Если опорное плечо (скоба) имеет меньший размер открытой части, чем ширина десны, то соединение с натягом реализуется автоматически. С одной стороны, в зависимости от соотношения величины этих размеров, напряжения натяга могут сохраняться и после размещения имплантата на предусмотренное место. В этом случае возникнут зоны концентрации напряжений даже при отсутствии внешних нагрузок, как это схематически показано на рис. 1, д.

С другой стороны, при наличии существенной вертикальной компоненты жевательной нагрузки (рис. 1, е) может произойти обжатие упругого опорного плеча на податливом гребне, что приведет к ослаблению первоначального натяга. В технике такое явление называется «раскрытие стыков». Оптимальное напряжение с учетом всех отмеченных факторов может быть оценено только с помощью метода конечных элементов.

На рис. 3 и 4 приведены результаты конечно-элементного анализа для имплантата, опорная пластинка которого «свободно» лежит на поверхности гребня кости (17), т.е. так, как схематически показано на рис. 1, е.

Таким образом, рассуждения, приведенные при обсуждении рис. 1, е, подтвержда-

ются и при конечно-элементном анализе. Если фиксирующие элементы будут расположены на концах опорной ленты, так как это показано на рис. 2, то фиксирующие винты будут испытывать как экстрюзию (вытягивание из кости), так и сдвиг, за счет обжатия гребня кости. С большой долей уверенности можно сказать, что винт, фиксирующий имплантат, будет расшатываться. Для оценки величин этих нагрузок требуется более детальное исследование с помощью метода конечных элементов.

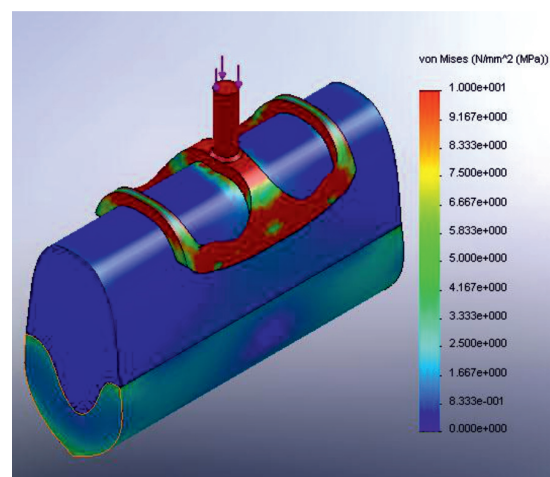


Рис. 3. Поле напряжений по Мизесу

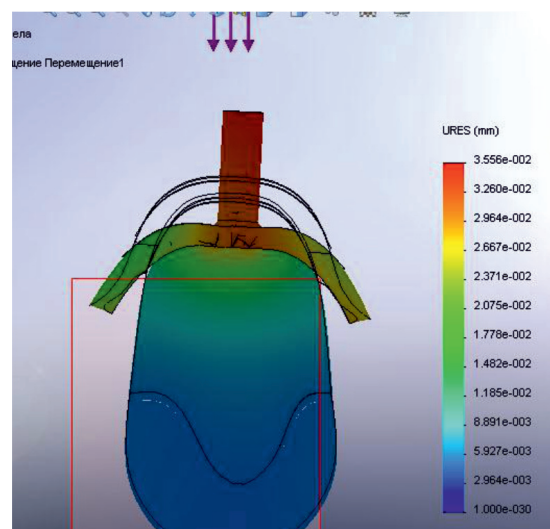


Рис. 4. Поле перемещений от вертикальной (17) нагрузки

Содержащееся в [10] положение, что «первичная фиксация и стабилизация имплантата обеспечиваются сопряжением поверхностей имплантата и кости, достигаемым вследствие разницы диаме-

тров ложа и имплантата, составляющей 0,1 мм» отражает первый клинический опыт и также может быть уточнено с использованием конечно-элементного моделирования.

По отношению к остальным способам стабилизации и фиксации имплантатов, перечисленным в [10], можно высказать такое общее положение. Любой опорный и фиксирующий элемент должен располагаться в зоне передачи нагрузки от одного конструктивного элемента к другому, там, где возникают зоны концентрации напряжений. В этом плане фиксация с помощью эндоосальной пластинки, совмещенной с утопленным опорным плечом, будет значительно повышать жесткость опорной ветви, предохраняя кость от концентрации напряжений за счет сосредоточенной нагрузки передаваемой от головки имплантата. Удаление опорных и фиксирующих элементов от этих зон приведет к пространственной деформации податливого каркаса имплантата. Реакции, возникающие в местах расположения стабилизирующих и фиксирующих элементов, будут вызывать зоны концентрации напряжений, максимальные значения в которых нужно сравнивать с травмирующими напряжениями для кости. В значительной степени максимальные напряжения будут определяться типом фиксатора – винт, кнопка, крючок, эндоосальная пластинка.

Выводы

1. Конечно-элементный анализ – мощное средство современного анализа в биомеханике.

2. Только рациональная зубочелюстная конструкция, полученная с учетом биомеханического анализа с применением метода конечных элементов, может обеспечить ее долговечность.

Корректность получаемых результатов зависит от точности определения компонентов жевательной нагрузки (по данным гнатометрии и т.п.) для каждого конкретного пациента; точности построения геометрической модели (в данном исследовании мы отдаем предпочтение компьютерной томографии); размеров, характера взаимодействия отдельных элементов и т.д., и от точности задания свойств материалов (механических и др.), а также необходимо учитывать строение и свойства костных тканей конкретного пациента с учетом не только его пола и его возраста, но и с обязательным учетом вида заболевания.

Последний фактор прокомментируем более подробно. При паспортизации любого металла в специализированных лабораториях экспериментально определяется

целый ряд параметров: жесткостные константы – модуль упругости, коэффициент Пуассона и пр.; прочностные характеристики – предел прочности, предел текучести, предел усталостной прочности и т.п. Очевидно, что описание поведения костных и мягких тканей человека требует не меньшей номенклатуры показателей, чем металлы. Но такая информация в необходимом объеме, как и методика их определения для конкретного пациента, отсутствует. Частично эта проблема может быть решена, если известную в литературе классификацию кости по плотности дополнить основными механическими свойствами для каждого типа кости.

3. Проведенное исследование показало, что в реальном диапазоне соотношений жесткостей материалов имплантатов и костных тканей, зона концентрации напряжений локализуется вокруг шейки имплантата. Наиболее эффективным средством снижения этого показателя является рациональное профилирование конструкции (первую очередь толщины) в зоне передачи нагрузки с головки на костную ткань.

Для оценки прочности шейки имплантата могут быть разработаны графики для каждого сочетания параметров имплантата, используемых в клинике.

Размеры и конфигурация стабилизирующей ленты на механизм передачи нагрузки существенного влияния не оказывают и должны выбираться из условия устойчивости и неподвижности имплантата как твердого тела.

5. Фиксирующие элементы имплантата испытывают сложное напряженное состояние, исследование которого может быть проведено с применением метода конечных элементов.

6. В данном случае мышление врача формально можно приравнять к мышлению инженера. Так как, чтобы вычислить среднее значение функционального напряжения, необходимо знать эффективную площадь опорной ленты, а также по данным гнатодинамометрии, величину жевательной нагрузки. Кроме этого, эти напряжения требуют корректировки для каждой зоны зубочелюстной системы, с учетом коэффициентов концентрации напряжений. Полученные подобным способом действующие величины напряжений так же необходимо сравнить с учетом конкретизирующих данных для рассматриваемой зоны (пол, возраст, тип заболевания и т.п.) с травмирующими напряжениями. Подробный подход, учитывающий такие информационные нюансы о пациентах, позволит составить дополнительную базу данных, которая будет,

бесспорно, эффективным моментом в случае прогнозирования как ближайших, так и отдаленных результатов лечения в ходе протезирования.

Не всегда и везде этот метод можно внедрить в практику врача, так как необходимо, во-первых, провести углубленные биомеханические исследования, во-вторых, накопить дополнительные развернутые статистические данные о пациентах и случаях и, в-третьих, разработать необходимые методические рекомендации (2).

Список литературы

1. Токтосунов А.Т. Научно-практическое наследие сотрудников кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии КГМА им. И.К. Ахунбаева // Здоровье Кыргызстана. 2012. № 3. С. 67–73.
2. Калбаев А.А., Баянбаев М.А., Алтынбеков К.Д., Курача К.М., Бондаренко О.А., Дильбарханов Б.П. Современное состояние материаловедения в ортопедической стоматологии // Здоровье Кыргызстана. 2014. № 1. С. 86–88.
3. Савранский Ф.З., Гришин П.О., Кушнир Е.Н., Козлов А.В., Чигарина С.Е., Хайкин М.Б., Калинин Е.А. Использование метода математического моделирования напряженно-деформированного состояния костной ткани при дентальной имплантации (Литературный обзор) // Современная ортопедическая стоматология. 2018. № 30. С. 30–33.
4. Чуйко А.Н., Суров О.Н., Шинчуковский И.А., Алымбаев Р.С. Об особенностях биомеханики при фиксации субпериостальных имплантатов // Украинский стоматологический альманах. 2010. № 1. С. 27–38.
5. Журули Г.Н. Биомеханические факторы эффективности внутрикостных стоматологических имплантатов (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2010. 24 с.
6. Курицын А.В., Куцевляк В.И., Кондратьев А.В. Конечно-элементное моделирование винтового имплантата с костными тканями челюстного сегмента // Вестник проблем биологии и медицины. 2014. № 2 (107). С. 202–208.
7. Федорова Н.В. Исследование напряженно-деформированного состояния цельнокерамических имплантатов в зависимости от их формы для использования в стоматологии // XXX Международная инновационная конференция молодых ученых и студентов (МИКМУС 2018): сборник трудов конференции. М., 2019. С. 403–406.
8. Кизилова Н.Н. Метод конечных элементов в современной биомеханике // Современные проблемы естественных наук. 2014. Т. 1 (2). С. 18–34.
9. Коротких Н.Г., Митин Н.Е., Набатчикова Л.П., Филимонова Л.Б. Основы реабилитации стоматологических больных хирургической практики методом дентальной имплантации: методические рекомендации. Рязань: ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, 2013. 20 с.
10. Doroshenko O.M., Sirenko O.F. Prediction of biomechanical complications in patients with implant supported fixed dental prostheses in different terms of functional loading // Запорожский медицинский журнал. 2017. Т. 19. № 4 (103). Р. 424–429.

К ВОПРОСУ СОЗДАНИЯ РЕЦЕПТУР КРЕМОВ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТЕНИЙ ФЛОРЫ ГРУЗИИ

Гвинжилия С.А., Цинцадзе Т.Г., Явич П.А., Габелая М.А.

Грузинский технический университет, Тбилиси, e-mail: salomegvinjilia90@gmail.com

Современные косметологические средства по уходу за кожей фактически являются лечебными, выполняя функцию превенции и непосредственного лечения ряда заболеваний кожи. Была разработана рецептура кремов, предназначенных для различных типов кожи – жирной, сухой, чувствительной и проблемной. В основу вводились растительные экстракты и масла, полученные из растений флоры Грузии и содержащие биологически активные вещества с достаточно высокими антиоксидантными, противовоспалительными, антиаллергическими, антитромботическими, антимутагенными, противомикробными и противовирусными свойствами. Изучение физико-химических свойств разработанных вариантов кремов выявило, что показатели термо- и коллоидной стабильности, внешнего вида, запаха, pH, степени намазываемости, осмотических свойств, биодоступности, времени стабильности соответствуют существующим требованиям. Содержание воды в полученных рецептурах составляло в среднем 57–62%, величина pH изменялась в пределах 5,5–6,2. Показатели термо- и коллоидной стабильности удовлетворяют требованиям ГОСТ 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия». При определении степени намазываемости величина диаметра образовавшихся пятен составляла 40–50 мм. Величина осмотической активности через 8 ч составляла не более 130%, у кремов для лечения сухой кожи – до 98%. Исследование биодоступности методом диффузии в 10% желатиновый гель показало, что величина окрашенной зоны составляла в среднем до 1,0 см. По визуальным наблюдениям разработанные кремы хорошо впитываются, не оставляя на коже жирного блеска, смягчают, увлажняют, повышают упругость и эластичность кожи, нормализуют жировой баланс.

Ключевые слова: кремы, лекарственные растения, экстракты, масла, кожа, анализ

ON THE ISSUE OF CREATING FORMULATIONS FOR COSMETIC CREAMS USING PLANTS FROM THE FLORA OF GEORGIA

Gvinzhiliya S.A., Tsintsadze T.G., Yavich P.A., Gabelaya M.A.

Georgian Technical University, Tbilisi, e-mail: salomegvinjilia90@gmail.com

Modern cosmetic skin care products actually represents therapeutic, performing the function of prevention and direct treatment of a number of skin diseases. Was developed formulation of creams designed for various skin types – oily, dry, sensitive and problematic. Plant extracts and oils obtained from Georgia flora plants and containing biologically active substances with sufficiently high antioxidant, anti-inflammatory, antiallergic, antithrombotic, antimutagenic, antimicrobial and antiviral properties of substances were introduced into the base. The study of the physicochemical properties of the developed creams revealed that the indicators of thermo- and colloidal stability, appearance, odor, pH, degree of spreading, osmotic properties, bioavailability, and stability time correspond to the existing requirements. The water content in the resulting formulations in averaged Vary in the range 57–62%, the pH value vary in the range 5.5–6.2. Indicators of thermo- and colloidal stability satisfies the requirements of GOST 31460-2012 «Cosmetic creams. General technical conditions». At certain degree of spreading, the diameter of the formed spots makes up to 40-50 mm. The value of osmotic activity after 8 hours was no more than 130%, in creams for the treatment of dry skin up to 98%. The study of bioavailability by diffusion method in 10% gelatin gel indicates that the size of the colored zone makes in average up to 1.0 cm. According to visual observations, the developed creams are well absorbed, leaving no greasy on the skin, soften, moisturize, increase skin elasticity, normalize fat balance.

Keywords: creams, medicinal plants, extracts, oils, skin, analysis

Сегодняшняя косметология в области разработки рецептур и технологии производства кремов для лица отходит от привычного понятия, что предназначение крема заключается лишь в маскировке определенных недостатков поверхности кожи. Привычные названия, например «крем для сухой кожи» и т.п., не содержат информацию о том, что он лечебный, хотя назначение крема именно таково. Большинство рецептур современных кремов разрабатывается на основе понятия космецевтики. В состав кремов вводится всё больше натуральных продуктов – различных масел и экстрактов из разнообразного

растительного сырья, обладающих высокой биологической активностью. Поэтому одной из основных проблем при создании рецептуры кремов является подбор его составных частей, с избирательной лечебной направленностью, соответствующей типу и структуре кожи, что дает определенные гарантии отсутствия побочных эффектов (аллергия, раздражение, высыпание и т.п.). Различные растительные полифенольные соединения в большинстве случаев проявляют высокую биологическую активность и могут обладать, в зависимости от химического строения веществ, входящих в их состав,

достаточно высокими антиоксидантными, противовоспалительными, антиаллергическими, антитромботическими, антимутагенными, противомикробными и противовирусными свойствами. При разработке рецептур кремов использовалось растительное сырье, в значительном количестве содержащее полифенольные компоненты – экстракт из косточек винограда, из листьев зеленого чая, из листьев алоэ вера, цветков ромашки обыкновенной и календулы лекарственной, фармакологические свойства которых приводятся в различных литературных источниках [1–4].

В рецептуре кремов также использованы следующие компоненты – эфирные масла (антисептики); кофеин, проникая через кожный барьер, усиливает микроциркуляцию крови в коже, стимулирует расщепление жиров, тем самым оказывая влияние на процесс накопления жира в клетках (уменьшает или полностью блокирует его), обладает высокими антиоксидантными свойствами; кислота салициловая, благодаря наличию комедолитических свойств и антибактериальной активности, используется при лечении жирной и проблемной кожи, угревых высыпаний, меланодермии, фотоповреждений, для удаления пигментных пятен; мочевины играют важную роль в регуляции влажности, являясь активной частью естественного увлажняющего фактора кожи и усиливая её способность создавать и удерживать воду; сера медицинская, которая обладает кератолитическим и антисептическим свойствами [5–8]. Жирные растительные масла – оливковое и аргановое. Целесообразность именно их использования обусловлена наличием не только смазывающего эффекта, но и значительного количества полифенольных соединений [9, 10].

Цель исследования: разработка рецептуры кремов для различных типов кожи – жирной, сухой, чувствительной и проблемной. Изучение физико-химических свойств разработанных вариантов кремов на базе универсальной основы с введением в рецептуру масел и экстрактов из растительного сырья Грузии.

Материалы и методы исследования

Изучались универсальная основа для кремов и варианты кремов для различных типов кожи, созданные по оригинальным рецептурам.

Внешний вид, запах, pH, содержание воды, термо- и коллоидная стабильность, время сохранения стабильности изучены согласно требованиям ГОСТ 31460-2012. Группа Р16. «Межгосударственный стандарт. Кремы косметические. Общие технические условия» [11]; биодоступность методом диффузии в 10% желатиновый гель и степень намазываемости по методике [12]; осмотические свойства по методике [13]. Отсутствие токсичных металлов

доказано наличием соответствующих сертификатов на использованное сырье и материалы.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью получения универсальной основы, использование которой возможно при создании косметических кремов различного действия, был разработан ряд вариантов рецептуры. Апробация полученных образцов проводилась по методикам приведенным выше, с учетом максимального количества сухих экстрактов, которое возможно ввести в основу. Наиболее целесообразным оказалось использование основы, содержащей моноглицериды дистиллированные, воск эмульсионный, масло оливковое, масло какао, стеарин медицинский, цетилпальмитат, карбопол 940, воду очищенную в определенных соотношениях. Полученная основа была использована при разработке рецептур кремов для жирной, сухой, чувствительной и проблемной кожи (данные представлены в нижеприведенных таблицах).

Крем для лечения жирной кожи

Снижение уровня жирности кожи и предотвращение ее раздражения возможно при использовании экстрактов из листьев зеленого чая и алоэ вера. Введение в состав крема кофеина, серы осажденной, кислоты салициловой позволяет усилить его лечебные свойства. Варианты прописей рецептуры крема для лечения жирной кожи приведены в табл. 1.

Пробы по прописям 1, 2, 3 оказались коллоидно- и термостабильны, в пробе 4 при повышении суммарного количества сухих экстрактов наблюдается разделение фаз. Наиболее целесообразно (с фармакологической точки зрения) использование крема по прописи 3.

Крем для лечения сухой кожи

В рецептуре крема в качестве средств регуляции влажности и увлажняющего фактора кожи использованы мочевины и аргановое масло, увеличено количество глицерина. Используются растительные экстракты, способные ограничивать либо уменьшать воспалительные процессы кожи. Варианты прописей рецептуры крема для лечения сухой кожи приведены в табл. 2.

По физико-химическим показателям более целесообразно использование составов по прописям 2, 3, в зависимости от степени сухости кожи.

Крем для лечения чувствительной кожи

Уход за чувствительной кожей и её лечение является одной из самых трудных косметических процедур из-за постоянной возможности раздражения по ряду причин – плохая

экология, неблагоприятное действие окружающей среды, вид пищи и т.п. Поэтому в данном случае необходимо введение в рецептуру крема составляющих частей, способных противодействовать этим явлениям. При разработке рецептуры крема были использованы аргановое масло, эфирное масло из листьев эвкалипта, которое по литературным данным

обладает успокаивающим действием, увеличено количество экстракта алоэ. Варианты прописей рецептуры крема для лечения чувствительной кожи приведены в табл. 3.

Проба крема по прописи 4 не соответствовала ряду физико-химических параметров. Рекомендуется использовать кремы по рецептурам 2, 3.

Таблица 1

Варианты прописей рецептуры крема для лечения жирной кожи

Наименование компонентов	Количество компонентов, г			
	1	2	3	4
Вода очищенная. ФС.2.2.0020.15	62,3	61,7	61,2	60,1
Моноглицериды дистиллированные. Е471	4,4	4,4	4,4	4,3
Воск эмульсионный. ТУ № 20.41.42-029-00333865-2018	1,9	1,9	1,9	1,9
Масло оливковое. ТУ 9141-001-26065327-2012	12,8	12,6	12,3	12,3
Масло какао. ТУ 10.82.12-001-11720683-2017	1,3	1,3	1,3	1,2
Стеарин медицинский. ТУ ВУ 600125053.050-2011 изм. № 10	1,3	1,3	1,3	1,2
Цетилпальмитат. ТУ 64-5-157-90	2,5	2,5	2,5	2,5
Сухой экстракт из листьев алоэ вера. ГОСТ 32593-2013, ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,5
Сухой экстракт из косточек винограда. ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,5
Глицерин дистиллированный. ГОСТ 6824-96.	6,9	6,9	6,9	6,8
Кофеин	0,9	0,9	0,9	0,8
Сера медицинская	0,5	0,5	0,5	0,5
Кислота салициловая	1,0	1,0	1,0	1,0
Сумма эфирных масел (в равных соотношениях) Гост Р 52791-2007	0,9	0,9	0,9	0,9
Сумма витаминов Е, С (в равных соотношениях) ОФС 1.520001.15.	0,4	0,4	0,4	0,4
Карбопол 950	0,6	0,6	0,6	0,6
Сумма метилового и этилового эфиров галловой кислоты (соотношение 1:1)	0,5	0,5	0,5	0,5

Таблица 2

Варианты прописей рецептуры крема для лечения сухой кожи

Наименование компонентов	Количество компонентов, г			
	1	2	3	4
Вода очищенная. ФС.2.2.0020.15	59,1	58,6	57,8	56,7
Моноглицериды дистиллированные. Е471	4,3	4,3	4,2	4,1
Воск эмульсионный. ТУ № 20.41.42-029-00333865-2018	1,8	1,8	1,8	1,7
Масло оливковое ТУ 9141-001-26065327-2012	12,3	12	11,9	11,7
Масло какао. ТУ 10.82.12-001-11720683-2017	1,3	1,2	1,2	1,2
Стеарин медицинский. ТУ ВУ 600125053.050-2011 изм. №10	1,3	1,2	1,2	1,2
Цетилпальмитат. ТУ 64-5-157-90	2,5	2,4	2,4	2,4
Карбопол 940	0,6	0,6	0,6	0,6
Сухой экстракт из листьев алоэ вера. ГОСТ 32593-2013, ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,0
Сухой экстракт из цветков календулы. ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,1
Сухой экстракт из цветков ромашки аптечной ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,0
Масло аргановое	4,2	4,1	4,1	4,0
Сумма эфирных масел (в равных количествах) мандарина, лимона, апельсина. ОФС.1.5.2.0001.15	0,8	0,8	0,8	0,8
Мочевина. ГОСТ 2081-2010	0,8	1,1	1,4	1,8
Глицерин дистиллированный. ГОСТ 6824-96	7,8	7,8	7,6	7,6
Сумма метилового и этилового эфиров галловой кислоты (соотношение 1:1)	0,5	0,5	0,5	0,5

Таблица 3

Варианты прописей рецептуры крема для лечения чувствительной кожи

Наименование компонентов	Количество компонентов, г			
	1	2	3	4
Вода очищенная. ФС.2.2.0020.15	60,3	60,3	59,0	57,6
Моноглицериды дистиллированные. Е471	4,3	4,3	4,2	4,1
Стеарин медицинский. ТУ ВУ 600125053.050-2011 изм. № 10	1,2	1,2	1,2	1,2
Воск эмульсионный	1,9	1,9	1,8	1,8
Цетилпальмитат. ТУ 64-5-157-90	2,5	2,4	2,4	2,4
Масло какао. ТУ 10.82.12-001-11720683-2017	1,2	1,2	1,2	1,2
Масло оливковое. ТУ 9141-001-26065327-2012	12,3	12,2	12	11,8
Карбопол 940	0,6	0,6	0,6	0,6
Сухой экстракт из листьев алоэ вера. ГОСТ 32593-2013, ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	1,6	1,8	1,9	2,4
Сухой экстракт из косточек винограда. ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,4
Сухой экстракт из листа зеленого чая ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,8	2,4
Глицерин дистиллированный. ГОСТ 6824-96.	6,9	6,8	6,7	6,6
Масло аргановое	4,3	4,3	4,4	4,1
Сумма витаминов Е и С (в равных количествах). ГОСТ Р 52791-2007	0,4	0,4	0,4	0,4
Масло эфирное из листьев эвкалипта	0,9	0,9	0,9	0,9
Сумма метилового и этилового эфиров галловой кислоты (соотношение 1:1)	0,5	0,5	0,5	0,5

Крем для лечения проблемной кожи

Понятие проблемной кожи часто связано с четко выраженными признаками акне. Поэтому в кремах, предназначенных для проблемной кожи, предусмотрено наличие высоких концентраций компонентов, способствующих лечению заболевания и уменьшению степени его распространения. В связи с этим в рецептуру крема были добавлены салициловая кислота и сера в соответствующих концентрациях. Введение коэнзима Q10 связано с его антиоксидантной активностью, способствующей превенции чистоты и гладкости кожного покрова, более быстрому заживлению повреждений кожи. Его действие усиливается наличием в рецептуре растительных экстрактов. Варианты прописей рецептуры крема для лечения проблемной кожи приведены в табл. 4.

Прописи рецептуры 1, 2, 3 соответствуют существующим требованиям, при проверке 4-й прописи на коллоидную стабильность наблюдалось расслоение фаз. В зависимости от стадии заболевания и степени высыпания рекомендуются составы прописей 2, 3.

Исследование физико-химических свойств кремов проводилось согласно соответствующей нормативно-технической документации и литературным источникам. Изучение внешнего вида показало, что получена однородная масса, не содержащая посторонних примесей, белого с бурым

оттенком цвета, характерным запахом, соответствующему запаху использованной отдушки. Содержание воды в различных кремах составляет в среднем от 57% до 62%, pH в пределах 5,3–6,2. Кремы по термо- и коллоидной стабильности удовлетворяют требованиям ГОСТ 31460-2012. Группа Р16. Межгосударственный стандарт. Кремы косметические. Общие технические условия. При определении степени намазываемости величина диаметров образовавшихся пятен составляла 40–50 мм, это показало, что кремы должны достаточно легко наноситься на кожу (это подтверждается проверкой на группе добровольцев – авторы статьи). Величина осмотической активности через 8 ч составляла не более 130%, у кремов для лечения сухой кожи – не более 98%. Исследование биодоступности методом диффузии в 10% желатиновый гель показало, что величина окрашенной зоны составляла в среднем до 1,0 см. Параметры стабильности кремов оставались неизменными в течение 1,5 лет хранения образцов. По визуальным наблюдениям разработанные кремы хорошо впитываются, не оставляя на коже жирного блеска, смягчают, увлажняют, повышают упругость и эластичность кожи, нормализуют жировой баланс. При нанесении 2 г крема дважды в день (утром и вечером) в течение 5 дней на внутренний сгиб локтевого сустава добровольцев (авторы исследования) не наблюдалось раздражения либо аллергических реакций.

Таблица 4

Варианты прописей рецептуры крема для лечения проблемной кожи

Название компонентов	Количество компонентов, г			
	1	2	3	4
Вода очищенная. ФС.2.2.0020.15	61,25	60,05	59,65	57,85
Моноглицериды дистиллированные. Е471	4,4	4,4	4,3	4,2
Стеарин медицинский. ТУ ВУ 600125053.050-2011 изм. № 10	1,3	1,3	1,2	1,2
Воск эмульсионный	1,9	1,9	1,9	1,9
Цетилпальмитат. ТУ 64-5-157-90	2,5	2,5	2,5	2,5
Масло какао. ТУ 10.82.12-001-11720683-2017	1,3	1,3	1,2	1,2
Масло оливковое. ТУ 9141-001-26065327-2012	12,8	12,3	12,3	12
Карбопол 940	0,6	0,6	0,6	0,6
Сухой экстракт из цветков ромашки аптечной. ГОСТ 32593-2013, ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,5
Сухой экстракт из цветков календулы ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,5
Сухой экстракт из листа зеленого чая ТУ 9379-129-12424308-04 «Экстракты растительные сухие»	0,9	1,3	1,7	2,5
Глицерин дистиллированный. ГОСТ 6824-96	7	7	7	6,6
Кислота салициловая ФС.2.1.0033.15	1,3	1,3	1,3	1,3
Сера осажденная ФС.2.2.0016.15	0,65	0,65	0,65	0,65
Сумма витаминов Е, С и коэнзима коэнзима Q10 (в равных количествах). ГОСТ Р 52791-2007	0,9	0,9	0,9	0,9
Сумма эфирных масел (в равных количествах) мандарина, лимона, апельсина. ОФС.1.5.2.0001.15	0,9	0,9	0,9	0,8
Сумма метилового и этилового эфиров галловой кислоты (соотношение 1:1)	0,5	0,5	0,5	0,5

Закключение

1. Разработана универсальная основа, использование которой возможно в рецептуре кремов различного направления для лечения жирной, сухой, чувствительной и проблемной кожи.

2. Разработаны варианты рецептур кремов для лечения жирной, сухой, чувствительной и проблемной кожи с использованием эффективных растительных экстрактов, получение которых возможно из растений флоры Грузии.

3. Показана целесообразность использования в разработанных рецептурах кремов оливкового и арганового масел, в связи с высоким содержанием в них полифенольных соединений.

4. Изучены физико-химические показатели кремов по следующим параметрам – внешний вид, запах, значение pH, содержание воды, термо- и коллоидная стабильность, срок сохранения стабильности, биодоступность (методом диффузии в 10% желатиновый гель), степень намазываемости и осмотической активности.

5. Установлены варианты рецептур кремов наиболее целесообразных для использования.

Список литературы

1. Лосева Н.В. Разработка новых видов косметических средств на основе использования продуктов переработки

винограда: автореф. дис. ... канд. техн. наук, Краснодар, 2013. 26 с.

2. OyetakinWhite P., Tribout H., Baron E. Protective Mechanisms of Green Tea Polyphenols in Skin. *Oxid Med Cell Longev*. 2012. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390139> (date of access: 02.06.2019).

3. Dr. Bhuvana K.B., Dr. Hema N.G., Dr. Rajesh T. Patil, Review on Aloe vera. *International Journal of Advanced Research*. 2014. Vol. 2. no. 3. P. 677–691.

4. Kanika Dhote, Vinod Dhote, Kapil Khatri. Formulation and evaluation of herbal cosmetic formulation containing Calendula officinalis. 2015. Vol 4. Issue3. P. 15–20.

5. Trauer S., Patzelt A., Otberg N., Knorr F., Rozycki C., Balizs G., Büttmeyer R., Linscheid M., Liebsch M., Lademann J. Permeation of topically applied caffeine through human skin – a comparison of in vivo ulite component of boli lotion. *Sciences*. 2012. Vol. 3. no. 1. P. 23–27.

6. Tasleem Arif. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015. no 8. P. 455–461.

7. What is Urea and its Benefits in Skincare – The Naked Chemist. [Electronic resource]. URL: <https://thenakedchemist.com/what-is-urea-and-its-benefits-in> (date of access: 02.06.2019).

8. Галлямова Ю.А. Теоретические и практические аспекты применения препаратов серы в дерматологии // *Лечащий врач*. 2017. № 9. С. 44.

9. Monika Gorzynik-Debicka, Paulina Przychodzen, Francesco Cappello, Alicja Kuban-Jankowska, Antonella Marino Gammazza, Narcyz Knap, Michal Wozniak, Magdalena Gorska-Ponikowska. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int. J. Mol Sci*. 2018. Vol. 19. no. 3. Abstract.

10. Urszula Goik Tomasz Goik Izabela Załęska. The Properties and Application of Argan Oil in Cosmetology. *European Journal of Lipid Science and Technology banner*. 2019. Vol. 121. Issue4. Review Article.

11. ГОСТ 31460-2012. Группа P16. Межгосударственный стандарт. Кремы косметические. Общие технические условия.

12. Иванкова Ю.О., Верниковский В.В., Степанова Э.Ф. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2–2. С. 36–39.

13. Гунько В.А., Гунько А.А., Мушенко Н.М. Изучение осмотической активности некоторых мазевых основ. *Хим.-фармац. журн*. 1982. № 3. С. 89–91.

УДК 614.2(571.51)

**ФАКТОРЫ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМПЛЕКС
ОРГАНИЗАЦИОННЫХ И ИНФРАСТРУКТУРНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ****¹Егоркина А.В., ^{1,2}Ямщиков А.С.**¹*Сибирский федеральный университет, Красноярск, e-mail: aegorkina@mail.ru;*²*АО МСО «Надежда», Красноярск, e-mail: yamshikov_as@msonad.ru*

В настоящей работе рассмотрена проблема высокой заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, это одна из самых значимых медицинских и общественных проблем как в России, так и в большинстве стран мира. В статье представлена структура смертности в Красноярском крае за 2018 г., статистика заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае, Сибирском федеральном округе и в Российской Федерации за последние пять лет, определены ведущие факторы риска, влияющие на развитие онкологических заболеваний, а также представлена динамика распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения. Определены проблемы, влияние на которые поможет снизить риски заболевания раком, а также снизить смертность от данной патологии и увеличить продолжительность жизни граждан. Предложен комплекс возможных мер по противодействию факторам риска развития онкологических заболеваний у жителей Красноярского края. Предложены меры, которые возможно включить в региональную программу по борьбе с онкологическими заболеваниями, данные меры касаются вопросов профилактики, информирования граждан о факторах риска. Определены организационные решения для повышения доступности медицинской помощи онкологическим больным, в том числе мероприятий первичной профилактики.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкопатология, онкоскрининг, факторы риска, профилактика

**RISK FACTORS FOR NONCOMMUNICABLE DISEASES AND A SET
OF ORGANIZATIONAL AND INFRASTRUCTURAL MEASURES
FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CANCER IN THE KRASNOYARSK TERRITORY****¹Egorkina A.V., ^{1,2}Yamshchikov A.S.**¹*Siberian Federal University, Krasnoyarsk, e-mail: aegorkina@mail.ru;*²*JSC MSO «Nadezhda», Krasnoyarsk, e-mail: yamshikov_as@msonad.ru*

This paper addresses the problem of high morbidity and mortality from malignant neoplasms; this is one of the most significant medical and social problems in Russia and in most countries of the world. The article presents the structure of mortality in the Krasnoyarsk Territory for 2018, the incidence rate of malignant tumors in the Krasnoyarsk Territory, the Siberian Federal District and the Russian Federation over the past five years, identified leading risk factors affecting the development of cancer, and also presents the dynamics of the prevalence of risk of noncommunicable diseases among the population. Identified problems, the impact on which will help reduce the risk of cancer, as well as reduce mortality from this pathology and increase the life expectancy of citizens. A set of possible measures to counter the risk factors for the development of cancer in the residents of the Krasnoyarsk Territory is proposed. The proposed measures that may be included in the regional program to combat cancer, these measures relate to the issues of prevention, informing citizens about risk factors. Organizational solutions have been identified to increase the availability of medical care for oncological patients, including primary prevention activities.

Keywords: malignant neoplasms, oncopathology, oncoscreening, risk factors, prevention

Злокачественные опухоли – одна из самых значимых медицинских и общественных проблем как в России, так и в большинстве стран мира. Онкологические заболевания в России ежегодно уносят почти 300 000 жизней, а число заболевших за год приближается к 600 000. Уже сейчас на протяжении жизни каждый 4-й россиянин рискует заболеть раком, а каждый 9-й погибнет от него. С учетом роста заболеваемости шанс увидеть болезнь у кого-то из «ближнего круга» приближается к 100%. И хотя онкологам России удается спасти более половины из заболевших, соотноше-

ние между заболевшими и умершими от онкологических заболеваний в нашей стране значимо хуже, чем в развитых странах.

Приоритетные направления развития здравоохранения определены в Указе Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.»:

– обеспечение устойчивого роста численности населения Российской Федерации;

– повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет (в 2030 г. – до 80 лет).

Таким образом, цель исследования – сформулировать пути снижения смертности от онкологических заболеваний в Красноярском крае. Разработать предложения в региональную программу по борьбе с онкологическими заболеваниями в Красноярском крае в части мероприятий по противодействию факторам риска и комплекса мер первичной профилактики онкологических заболеваний.

Материалы и методы исследования

В структуре смертности в Красноярском крае за 2018 г. онкологические заболевания занимают второе место – 17,0%. За последние 3 года коэффициент смертности от новообразований снижается – с 240,7 на 100 тыс человек населения в 2016 г. до 208,8 в 2018 г. [1].

В крае организовано проведение скрининговых исследований на раннее выявление онкологических заболеваний в различных возрастных группах населения (компьютерная томография органов грудной клетки у стажированных курильщиков, работают смотровые кабинеты, проводится диспансеризация населения, предварительные и периодические медицинские осмотры, включая обращения пациентов при оформлении медицинских справок на оружие, управление транспортными средствами). Разработаны и внедрены программы, рассчитанные на привлечение дополнительных групп населения к участию в медицинских осмотрах по раннему выявлению злокачественных новообразований у лиц старше 50 лет. За 2017 г. в рамках онкоскрининга осмотрено 102 890 человек. ЗНО выявлены у 371 человека (149 мужчин и 222 женщин), что соответствует 0,4%.

В работу медицинских организаций края внедрен программный продукт «Онкологический мониторинг», позволяющий оценивать сроки получения медицинской помощи на каждом этапе пациентам с подозрением на наличие онкологического заболевания (в поликлинике – при прохождении обследования для направления на консультацию онколога, в онкологическом диспансере – сроки установления диагноза ЗНО и начала специализированного лечения).

В настоящее время в Красноярском крае осуществляется динамическое (диспансерное) наблюдение пациентов с установленным злокачественным новообразованием по отдельным локализациям врачами первичного звена, совместно с врачами-онкологами, Красноярским медицинским университетом определены сроки и клинические критерии для направления таких пациентов на очную консультацию в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».

В рамках диспансеризации отдельных групп взрослого населения организован скрининг рака лег-

ких. К группе риска относят мужчин в возрасте 50–64 лет, имеющих стаж курения более 20 лет и выкуривающих более пачки сигарет в день.

При этом показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями растут.

Цель, которая стоит перед отраслью здравоохранения – снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных, в Красноярском крае до 221,4 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г. Данная проблема имеет на сегодняшний день очень высокую актуальность и значимость как в России, так и во всех странах мира.

Планируя мероприятия по данной проблеме, возможно анализировать следующие направления:

- повышение эффективности профилактики;
- совершенствование работы по раннему выявлению онкопатологии;
- совершенствование методов диагностики и лечения, повышение доступности и качества оказания медицинской помощи;
- повышение эффективности диспансерного наблюдения и поддерживающей, паллиативной медицинской помощи.

Профилактика и здоровый образ жизни с нашей точки зрения является важным направлением работы, способным как снизить риски возникновения заболеваний, так и фактором укрепления здоровья, увеличения продолжительности жизни граждан.

Основными причинами роста заболеваемости являются проведение целевого, интенсивного поиска онкопатологии медицинскими работниками первичной медико-санитарной помощи, благодаря возросшим профессиональным компетенциям, проведению медицинских осмотров у лиц с риском развития ЗНО старше 50 лет, диспансеризации, осмотров декретированных и других целевых групп, улучшении статистического учета [1].

Согласно данным, представленным Американским онкологическим обществом основными факторами риска онкологических заболеваний являются: загрязнение окружающей среды, табак, питание и ожирение, канцерогены на рабочем месте, инфекции, репродуктивное поведение [2].

Распространенность основных факторов риска неинфекционных заболеваний (избыточная масса тела, потребление алкоголя, курение, нерациональное питание, низкая физическая активность) в Красноярском крае оценивается по результатам ежегодных социологических опросов квотной выборки взрослого населения.

Доля жителей г. Красноярска, употребляющих алкоголь, составила 79,8%; в том числе доля лиц с пагубным потреблением алкоголя – 2%.

Второе место по уровню распространенности факторов риска занимает нерациональное питание: от 50% до 60% респондентов дают ответы о недостаточном потреблении фруктов и овощей.

Таблица 1

Заболеваемость злокачественными новообразованиями, на 100 тыс. чел., 2014–2018 г.

Наименование	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018
Красноярский край	399,9	431,6	441,1	452,6	468,5
СФО	404,6	420,2	430,6	444,5	н/д
РФ	388,0	402,6	408,6	420,3	н/д

Таблица 2

Динамика распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний в Красноярском крае по данным социологических опросов взрослого населения, %.

Факторы риска ХНИЗ	2014	2015	2016	2017	2018
Курение	33,3%	38,0%	32,4%	31,5%	31,3%
Употребление алкоголя	69,1%	74,0%	74,0%	74,2%	72,8%
Избыточная масса тела и ожирение	39,0%	35,0%	43,6%	47,5%	43,2%
Ожирение	13,3%	12,0%	10,0%	16,0%	13,3%
Низкая физическая активность (ходьба менее 30 мин в день)	16,4%	16,0%	18,0%	23,0%	17,4%
Недостаточное употребление фруктов и овощей	59,5%	57,0%	50,0%	64,4%	59,1%

На 3 месте по уровню распространенности факторов риска находится повышенный холестерин крови, который отмечается у 55,8% обследованных из числа выборки взрослого населения г. Красноярска.

В исследовании использованы методы: анализ и синтез.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из вышеперечисленных факторов, влияющих на уровень онкопатологии, необходимо разработать комплекс мероприятий для решения следующих задач:

- противодействие факторам риска развития онкологических заболеваний;
- комплекс мер первичной профилактики онкологических заболеваний.

При разработке региональной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями в Красноярском крае целесообразно рассмотреть следующие предложения.

- пересмотреть содержательную часть школ профилактики онкологических заболеваний по локализациям;
- организовать участие специалистов онкологического диспансера в работе межведомственной лекторской группы и «Краевой дистанционной школы здоровья» на постоянной основе;
- с целью повышения информированности населения о факторах риска разработать программы «Здоровье на рабочем месте» с информацией о профилактике онкологических заболеваний;
- при проведении ежегодных профилактических осмотров населения обеспечить информационное взаимодействие между медицинскими работниками и гражданами по вопросам профилактики онкозаболеваний;
- принять участие в разработке разделов по профилактике онкологических заболеваний краевого интернет-портала по вопросам здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний;
- провести поиск для создания и систематического пополнения библиотеки видеороликов социальной рекламы, направленных

на формирование здорового образа жизни и профилактику онкологических заболеваний, обеспечить правовую сторону и соблюдение законодательства в области прав собственности авторов при использовании;

- подготовить видеоролики по профилактике онкологических заболеваний с участием ведущих специалистов онкологов с целью формирования узнавания и положительного имиджевого образа онкологического диспансера;

– в рамках внедрения модельных региональных и муниципальных программ по укреплению здоровья населения (в том числе программ для моногородов), направленных на сокращение действия факторов риска развития неинфекционных заболеваний, предусмотреть наличие, разработать и методически сопровождать раздел по первичной профилактике онкологических заболеваний [3];

– профилактика рака в группах повышенного риска: работники канцерогеноопасных организаций (предприятий), лица с наследственной предрасположенностью к возникновению злокачественных новообразований (если молекулярно-генетические методы в силу своей сложности пока доступны не всем региональным онкодиспансерам страны, то клинко-генеалогический и синдромологический методы уже сейчас могут быть использованы практически во всех субъектах России), лица, перенесшие сильный психоэмоциональный стресс с последующей длительной депрессией, лица старше 50 лет. Выделять группы риска через анкетирование при проведении профилактических осмотров;

– размещение «немой» справки в медицинских учреждениях о возможности пройти онкоскрининг, диспансеризацию и другие виды профилактических осмотров; эффективную диспансеризацию с предраковыми заболеваниями, особенно из группы облигатных предраков (вторичная профилактика) при обязательном и полном выполнении стандарта обследования.

– проведение противораковой просветительской и воспитательной работы среди населения при активном использовании средств массовой информации в пропаганде здорового образа жизни: создание, тиражирование и распространение информационных материалов, буклетов, листовок, брошюр по профилактике и раннему выявлению новообразований, размещение плакатов о факторах риска злокачественных новообразований, выступление на радио, краевом телевидении;

– разработка и реализация ежегодной лекторской программы мероприятий в целевых аудиториях и проекта «Прогулки с онкологом» по пропаганде здорового образа жизни и первичной профилактике злокачественных новообразований в целях образования и обучения не только медицинских работников, но специалистов социальной сферы, педагогов, работников культуры;

– регулярное проведение тематических противораковых акций, направленных как на пропаганду здорового образа жизни, так и на раннее выявление рака, например акции, приуроченные к международному дню отказа от курения (каждый третий четверг ноября), всемирный день борьбы с курением (31 мая), европейская неделя ранней диагностики опухолей головы и шеи, международный день борьбы с раком (4 февраля) и т.п.;

– разработка мероприятий по межведомственному взаимодействию с органами социальной защиты, пенсионного обеспечения, религиозными и иными организациями, волонтерским движением по вопросам сотрудничества по формированию здорового образа жизни среди населения Красноярского края, ответственного отношения граждан к своему здоровью.

С целью повышения доступности медицинской помощи онкологическим больным, в том числе мероприятий первичной профилактики, в крае необходимо организовать амбулаторно-поликлиническую помощь путем формирования 20 центров первичной амбулаторной онкологической помощи (в межрайонных центрах (г. Минусинск, Норильск, Лесосибирск, Канск, Ачинск), в закрытых административно-территориальных образованиях (г. Железногорск и г. Зеленогорск), Красноярском онкологическом диспансере и крупных медицинских организациях Красноярского края) [4].

В вопросах реализации мероприятий по профилактике онкологических заболеваний и укрепления здоровья граждан целесообразно рассматривать вопросы государственно-частного партнерства [5].

Предложенные инфраструктурные решения позволят приблизить медицинскую помощь к населению, это особенно актуально для отдаленных регионов края.

Работа, направленная на профилактику возникновения онкологических заболеваний, не требует серьезных финансовых затрат, но может принести существенный вклад в укрепление здоровья граждан и снижение заболеваемости. К счастью, большинство из перечисленных выше факторов риска для здоровья являются потенциально предотвратимыми. Сознательный отказ человека от контакта с ними, а также различные профилактические мероприятия могут значительно уменьшить риск развития обусловленного ими онкологического заболевания [6]. Именно благодаря отказу от курения, снижению потребления алкоголя, борьбе с ожирением и избыточным весом в настоящее время происходит снижение заболеваемости (а следовательно – и смертности) некоторыми видами опухолей (рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки) в развитых странах мира. Такой подход – «удаление» причин, вызывающих рак, можно назвать одним из наиболее эффективных методов борьбы с онкологическими заболеваниями. Результативность этого метода в наименьшей степени зависит от специалистов-онкологов, а в наибольшей – от самого общества и каждого человека в отдельности. Знание о вреде того или иного фактора, необходимости отказа от вредных привычек следует доносить до «конечного потребителя» – людей пока еще здоровых и часто не задумывающихся о проблеме онкологии. Следует признать необходимыми меры «принуждения» к здоровому образу жизни в виде «удорожания» вредных привычек, снижения их доступности и т.д. Все это требует взаимодействия врачей, органов государственной власти, СМИ и общества в целом [6].

Выводы

В заключение хотелось бы отметить следующее. За последние годы в борьбе с онкологическими заболеваниями мы достигли значительных успехов. Достижения в технологиях диагностики и лечения позволили повысить показатели ранней диагностики заболеваний, значительно повысить качество лечения.

Ключевым моментом в первичной профилактике онкологических заболеваний является информирование граждан о факторах риска, онконастороженности, необходимости своевременного прохождения диспансеризации и ежегодных профилактических осмотров. Роль здравоохранения

в вопросе профилактики и снижения заболеваемости онкологическими заболеваниями безусловно высока, но не менее важно отношение граждан к собственному здоровью и образу жизни.

Включая мероприятия по эффективной профилактике онкологических заболеваний в региональную программу здравоохранения по борьбе с онкологическими заболеваниями, возможно оказать влияние на снижение заболеваемости населения от рака, а также увеличение продолжительности жизни граждан.

Список литературы

1. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Красноярского края по итогам деятельности за 2018 г. Министерство здравоохранения Красноярского края. 2019. 139 с.
2. Атлас современной онкологии, второе издание, Американского онкологического общества (ACS), Международного агентства по изучению рака (IARC), Международного противоракового союза (UICC) [Электронный ресурс]. URL: <http://canceratlas.cancer.org> (дата обращения: 30.05.2019).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология» // Справочная правовая система Консультант Плюс. Версия проф. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145464 (дата обращения: 26.05.2019).
4. Ямщиков А.С., Модестов А.А., Слепов Е.В. Механизмы взаимодействия участников обязательного медицинского страхования для совершенствования системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями (статья) // Менеджер здравоохранения. М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2018. № 4. С. 13–23.
5. Ямщиков А.С., Руйга И.Р. Особенности применения механизма государственно-частного партнерства в практике управления государственными и муниципальными автономными учреждениями социальной сферы: статья из журнала // Вестник алтайской науки. 2015. № 3. С. 598–604.
6. Правда о Российской онкологии. Проблемы и возможные решения. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». М., 2018. [Электронный ресурс]. URL: http://www.oncology.ru/books/2018/brochure_russco (дата обращения: 26.05.2019).

УДК 616-006.6:612.086.2:599.323.4

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЬНОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ НА КАРЦИНОМУ У КРЫС

Крыжановская Е.А., Юкина Г.Ю., Беляев М.А., Захаренко А.А., Рыбальченко В.А.,
Томсон В.В., Сухорукова Е.Г., Палтышев И.А., Вервекин И.В.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: pipson@inbox.ru*

Проведено исследование метода аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии под давлением на перевитый крысам линии Вистар перитонеальный канцероматоз. Перитонеальный канцероматоз моделировали с использованием штамма опухоли яичника. Для развития перитонеального канцероматоза животным вводили внутрибрюшинно 1×10^7 опухолевых клеток. После фиксации материала в 10% формалине и стандартной гистологической методики, методом световой микроскопии изучали материал аутопсий крыс с перевитой опухолью без лечения и материал биопсий и аутопсий крыс с лечением методом аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии под давлением с применением цисплатина. Животные без лечения погибали на 7–14 сут. После лечения методом аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии под давлением с применением цисплатина продолжительность жизни животных увеличилась. Морфологический анализ аутопсийного материала леченых животных показал, что практически весь сальник имеет обычное строение со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией. Опухолевая ткань наблюдается в единичных фрагментах ткани в виде мелких фокусов гомогенных некротических масс с примесью эритроцитов и единичными дегенеративными опухолевыми клетками. Таким образом, наблюдается развитие частичного регресса опухолевого процесса с уменьшением объема опухолевой ткани в брюшной полости и значительное снижение активности воспалительного процесса, что в совокупности привело к увеличению продолжительности жизни лабораторных животных. Однако сохранился метастатический процесс (метастаз в лимфатический узел и опухолевые эмболы в сосудах), вносящий вклад в опухолевую интоксикацию с развитием дистрофии паренхиматозных органов.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, асцитная карцинома, аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением, цисплатин, морфологическая оценка

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF AEROSOL INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE ON EHRlich'S CARCINOMA IN RATS

Kryzhanovskaya E.A., Yukina G.Yu., Belyaev M.A., Zakharenko A.A., Rybalchenko V.A.,
Tomson V.V., Sukhorukova E.G., Paltyshev I.A., Vervekin I.V.

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, e-mail: pipson@inbox.ru

A study of the method of aerosol intraperitoneal chemotherapy under pressure on the line of Wistar peritoneal carcinomatosis transplanted to rats was carried out. Peritoneal carcinomatosis was modeled using a strain of ovarian tumor. For the development of peritoneal carcinomatosis animals were intraperitoneal injected 1×10^7 tumor cells. After fixation of the material in 10% formalin and standard histological technique, the material of autopsies of rats with transplanted tumor without treatment and the material of biopsies and autopsies of rats with treatment by aerosol intraperitoneal chemotherapy under pressure with cisplatin were studied by light microscopy. Animals without treatment were died at 7–14 days. After treatment with aerosol intraperitoneal chemotherapy under pressure with cisplatin, the life expectancy of animals increased. Morphological analysis of autopsy material of treated animals showed that almost the entire omentum has a normal structure with mild inflammatory infiltration. Tumor tissue is observed in single tissue fragments in the form of small foci of homogeneous necrotic masses with an admixture of erythrocytes and single degenerative tumor cells. Thus, there is a development of partial regression of the tumor process with a decrease in the volume of tumor tissue in the abdominal cavity and significant decrease in the activity of the inflammatory process, which together led to an increase in the life expectancy of laboratory animals. However, the metastatic process (metastasis in the lymph node and tumor emboli in the vessels) was remained, contributing to tumor intoxication with the development of dystrophy of parenchymal organs.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, carcinoma, aerosol intraperitoneal chemotherapy under pressure, cisplatin, morphological assessment

Канцероматоз брюшины является одним из наиболее неблагоприятных вариантов прогрессирования и рецидивирования злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Длительное время развитие канцероматоза брюшины рассматривалось как терминальная стадия онкологического заболевания с медианой выжи-

ваемости 3–6 мес., при котором основным методом лечения оставалась лишь системная химиотерапия, несмотря на низкую ее эффективность, особенно при таких опухолях, как рак желудка. Перитонеальный канцероматоз (ПК) встречается у 14–43% пациентов с раком желудка [1, 2]. При этом из всей группы больных раком желудка

брюшина является единственным местом метастазирования для 35% пациентов [3]. Самой частой причиной смерти у пациентов с раком желудка является имплантационное метастазирование в брюшину. На момент постановки диагноза уже около 15–40% пациентов с раком желудка имеют перитонеальное распространение опухоли [4]. После проведения радикальной операции по поводу рака желудка отдаленные метастазы сохраняются у 25–50% пациентов [5–7]. Из всех случаев рецидивирования заболевания, в 35–45% причиной становится наличие ПК [6]. Хотя выживаемость после радикальной операции при раке желудка незначительно повышается с помощью адъювантной или неoadъювантной химиотерапии [8, 9], но эти методики остаются безуспешными в снижении частоты метастазирования, включая развитие ПК [10, 11].

В настоящее время «золотым стандартом» паллиативного лечения опухолевого асцита и профилактики его возникновения у больных раком желудка с высоким риском развития ПК, а также для лечения пациентов с уже развившимся ПК в сочетании с циторедуктивной хирургией (ЦРХ) является внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия (ВБХГТП). Основной проблемой в лечении ПК является низкая проницаемость цитостатиков в опухолевые узлы, преимущественно за счёт высокого интерстициального давления жидкости в последних. В связи с этим был предложен принципиально новый способ регионарной химиотерапии ПК – аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением (АВХД), при котором в брюшной полости в условиях карбоксиперитонеума с помощью специальных устройств создаётся аэрозоль из химиопрепарата с последующей экспозицией [12]. Новая методика позволяет при меньших дозах химиопрепарата и широких возможностях к повторным процедурам уменьшить диссеминацию перитонеальных очагов, что в дальнейшем может позволить провести циторедуктивную операцию и ВБХГТП.

Цель исследования: морфологическая оценка применения аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии под давлением (АВХД) с использованием цисплатина при развитом карциноматозе на модели экспериментального животного.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на крысах линии Вистар возрастом 3–3,5 месяца с массой тела 340–400 г. Для моделирования перитонеального канцероматоза использован штамм опухоли яичника. Опухоль предварительно перевивали внутрибрюшинно 5 крысам,

которые использовались в качестве доноров опухолевых клеток. На 7-й день со времени перевивки развившийся асцит перевивали от крыс-доноров здоровым крысам внутрибрюшинно. Для развития ПК животным вводили внутрибрюшинно 1×10^7 опухолевых клеток. Экспериментальных животных разделили на две группы. В первой группе (Гр I) заражённых животных оставляли без лечения ($n = 5$), животных во второй группе (Гр II) на 5-е сут после заражения лечили методом аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии под давлением (АВХД) цисплатином ($n = 4$). Перед лечением у животных брали биопсию сальника и брыжеечные лимфатические узлы для подтверждения опухолевого процесса, развитие асцита подтверждали цитологическим исследованием.

Животные в Гр I без лечения прожили от 7 суток до 14 суток. У погибших животных забирали аутопсийный материал: солидные пласты опухоли с брюшины, фрагменты брюшины, мышечную ткань передней брюшной стенки, большой и малый сальник, поджелудочную железу с парапанкреатической жировой клетчаткой, печень, почку.

Животные после лечения погибли на 30 сут ($n = 3$), одна крыса была выведена из эксперимента на 40 сут после лечения. У животных забирали аутопсийный материал: брыжеечные лимфатические узлы, сальник, печень, почку, поджелудочную железу, мышцы передней брюшной стенки с брюшиной. Все эксперименты *in vivo* выполнены в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (принципы Европейской конвенции, Страсбург, 1986 г., и Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными, 1996 г.).

Биопсийный и аутопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 ч. Для получения сопоставимых результатов образцы от всех животных обрабатывали параллельно и в одинаковых условиях. После формалиновой фиксации, используя стандартную гистологическую методику со спиртами возрастающей концентрации, материал заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония), окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при увеличении в 100 и 400 раз. Фотосъёмку гистологических объектов выполняли, используя цифровую микрофотокамеру ICC50 (Leica, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

У животных Гр I в аутопсийном материале выявлены имплантированные на сальник опухолевые клетки, имеющие солидный тип роста и образующие экзофитные узлы, покрытые соединительнотканной капсулой. Отметим, что инвазии вглубь сальника не отмечается. В опухолевых узлах клетки располагаются группами, окруженными тонкими соединительнотканными прослойками (рис. 1). Опухолевые клетки имеют округлую и овальную форму с центрально или эксцентрично расположенным крупным гиперхромным ядром. Цитоплазма клеток

вакуолизирована вплоть до образования перстневидных клеток. Во всех фрагментах сальника отмечается оментит с образованием грануляционной ткани с выраженной инфильтрацией лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, тучными клетками, в меньшей степени – полиморфно-ядерными лейкоцитами. В сосудах разного калибра определяются явления сладжа и стаза. Кровоизлияний и аррозий сосудов не отмечается. В мышечной ткани передней брюшной стенки отмечается инвазивный стелющийся рост опухолевой ткани, сопровождающийся отеком, дистрофическими изменениями мышечных волокон с их незначительной воспалительной инфильтрацией. Во фрагментах брюшины отмечается плотный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, макрофагов, моноцитов, на фоне выраженного отека. Мезотелиоциты набухшие, с крупным ядром. В отдельных участках отмечается примыкание к брюшине некротизированной опухолевой ткани, представленной гомогенными эозинофильными массами, содержащими отдельные опухолевые крупные клетки с вакуолизированной цитоплазмой с крупным гипер- или гипохромным ядром, а также апоптотические тельца. Среди некротических масс выявляются лимфоциты и макрофаги. В печени наблюдаются признаки дистрофии гепатоцитов, в синусоидах выявляется большое число лимфоцитов, в сосудах разного калибра – стазы и сладжи, пристеночные фибриновые тромбы. В ветвях печеночной вены определяются отдельные опухолевые клетки. В паренхиме поджелудочной железы наблюдаются признаки дистрофии, в парапанкреатической

жировой клетчатке встречаются небольшие фокусы некротических масс с клетками в состоянии некробиоза и диффузная выраженная инфильтрация лимфоцитами, моноцитами и небольшим количеством сегментоядерных лейкоцитов.

Таким образом, животные в Гр I, оставленные без лечения, погибли от опухолевой интоксикации на 7–14 сут эксперимента.

В исследованном биопсийном материале Гр II брыжеечные лимфатические узлы с признаками гиперплазии. На грануляционной ткани сальника располагаются некротизированные опухолевые массы (рис. 2).

Биопсийный материал подтвердил, что на 5 сут после перевивки опухоли у животных развился перитонеальный карциноматоз, и АВХД начали проводить у больных крыс. После проведения АВХД продолжительность жизни крыс составила 30 суток, и одно животное вывели из эксперимента на 40 сутки после лечения.

В аутопсийном материале леченых животных практически все фрагменты сальника имеют обычное строение со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией, небольшим числом гемосидерофагов и с образованием отдельных мелких плотных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоцитов. Встречаются участки зрелой грануляционной ткани и фиброза (рис. 3). Опухолевая ткань наблюдается в единичных случаях в виде мелких фокусов гомогенных некротических масс с дегенеративными опухолевыми клетками. Затухание воспалительного процесса также наблюдается в парапанкреатической клетчатке. В лимфатических узлах выявляются признаки неспецифической гиперплазии.

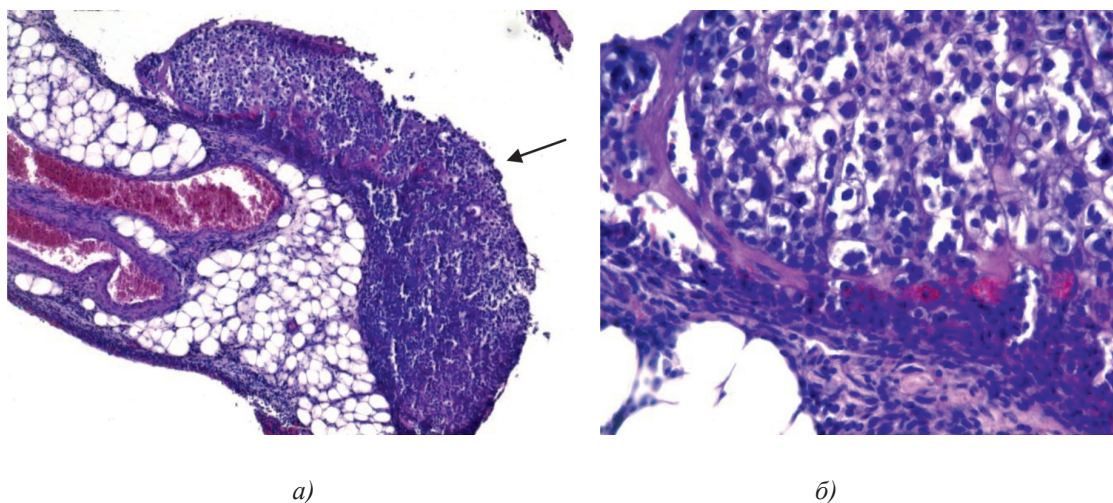
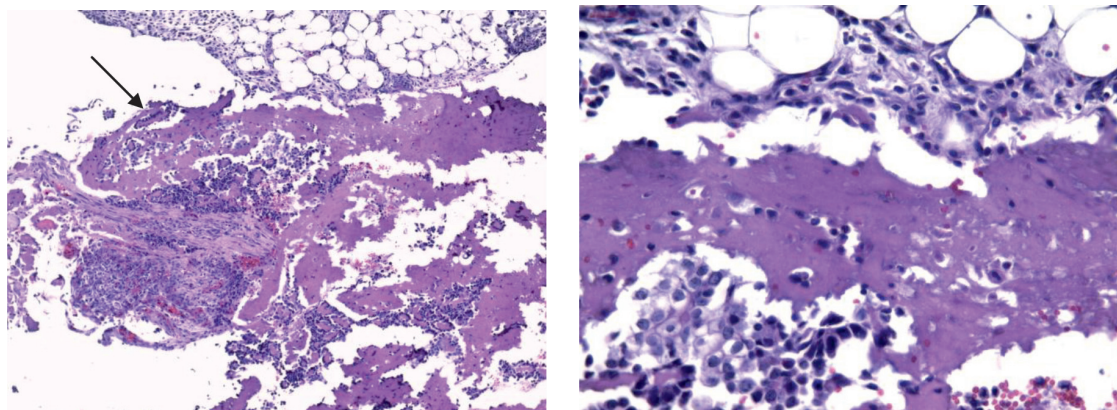


Рис. 1. Сальник с узлом карциномы (указан стрелкой), окраска гематоксилином и эозином.
а) ок. $\times 10$, об. $\times 10$; б) ок. $\times 10$, об. $\times 10$



а)

б)

Рис. 2. Сальник с некрозом опухолевой ткани (указан стрелкой), окраска гематоксилином и эозином. а) ок. $\times 10$, об. $\times 10$; б) ок. $\times 10$, об. $\times 10$

Но стоит отметить, что в одном лимфатическом узле обнаружен тотальный метастаз карциномы без инвазии капсулы узла, состоящий из перстневидных клеток. В одном из фрагментов мышечной ткани передней брюшной стенки отмечается наличие опухолевых эмболов в сосудах венозного типа. В гепатоцитах выявлены признаки дистрофии, в синусоидных капиллярах диффузно располагается большое число лимфоцитов. В почке определяются признаки дистрофии эпителия извитых канальцев, в сосудах мелкого калибра наблюдаются фибриновые тромбы и стаз.

частичного регресса опухолевого процесса с уменьшением объема опухолевой ткани в брюшной полости и значительному снижению активности воспалительного процесса, что в совокупности привело к увеличению продолжительности жизни лабораторных животных. Однако сохранился метастатический процесс (метастаз в лимфатический узел и опухолевые эмболы в сосудах), также вносящий вклад в опухолевую интоксикацию с развитием дистрофии паренхиматозных органов.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания, № госрегистрации АААА-А18-118112890037-9.

Список литературы

1. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int. J. Cancer*. 2014. № 134. P. 622–628.
2. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A., Furukawa H., Nakajima T., Ohashi Y., Imamura H., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007. № 357. P. 1810–1820.
3. Abbasi S.Y., Taani H.E., Saad A., Badheeb A., Addasi A. Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res.* 2011. № 4. P. 122–127.
4. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int. J. Cancer*. 2014. № 134. P. 622–628.
5. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., For the ACTS-GC group, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007. № 357. P. 1810–1820.
6. Roviello F., Marrelli D., de Manzoni G., on behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer, et al. Prospective

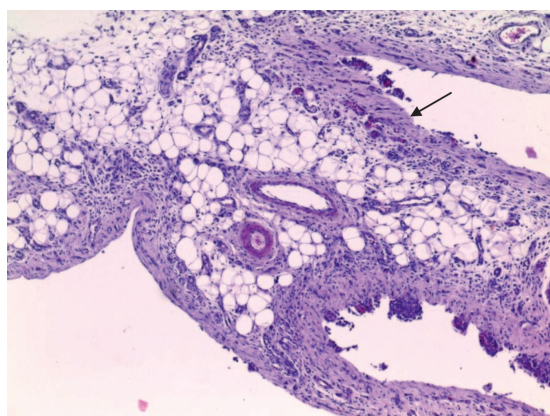


Рис. 3. Сальник после лечения АВХД с участками зрелой грануляционной ткани (указана стрелкой), окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$

Таким образом, проведение АВХД на 5 сутки экспериментального перитонеального канцероматоза привело к развитию

study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2003. № 90. P. 1113–1119.

7. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., MAGIC Trial Participants, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006. № 355. P. 1–20.

8. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., CLASSIC Trial Investigators, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012. № 379. P. 315–321.

9. Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G., et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial

of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J. Clin. Oncol.* 2012. № 30. P. 2327–2333.

10. Xiong B., Ma L., Cheng Y., et al. Clinical effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014. № 40. P. 1321–1330.

11. Cao J., Qi F., Liu T. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014. № 49. P. 690–704.

12. Reymond M.A. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. P. 553–559.

УДК 615:614.272(575.2)

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Мурзабаева Э.Б.*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: elusya_kg@mail.ru*

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) является одним из необходимых этапов лечения кислотозависимых заболеваний в медицинской практике. ИПП эффективно ингибируют секрецию соляной кислоты и широко применяются для лечения заболеваний, связанных с избыточной кислотностью в желудке, включая пептические язвы, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, вторичной профилактики НПВС-ассоциированных язв, синдрома Золлингера – Эллисона. Наряду с высокой эффективностью, ИПП имеют нежелательные лекарственные реакции, как и в случае применения других лекарственных средств. ИПП считаются относительно безопасными и клинически полезными. В статье приводятся результаты маркетингового анализа фармацевтического рынка ИПП в Кыргызской Республике, а именно: сегментационный анализ по странам-производителям, лекарственным формам, ценовым характеристикам и анализ сопоставления МНН лекарственных препаратов ИПП, включенных в Перечень жизненно важных лекарственных средств Кыргызской Республики 2018 г., с торговыми наименованиями, зарегистрированными в стране, с использованием методов контент-анализа, сравнения, группировки, ранжирования. Проведенное маркетинговое исследование показало, что ассортимент ИПП в Кыргызской Республике характеризуется разнообразием, на фармацевтическом рынке присутствуют 60 торговых наименований и 5 МНН ИПП из 12 стран-производителей, лидирующие позиции среди которых занимают Словения, Турция и Индия. Сегментирование по видам лекарственных форм показало абсолютное преобладание твердых форм, в ценовом диапазоне от 3 до 7 долл. США. Результаты анализа могут послужить развитию перспективных направлений отечественного производства ингибиторов протонной помпы и их рациональному использованию.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, кислотозависимые заболевания, маркетинговый анализ, фармацевтический рынок, Кыргызская Республика

PROTON PUMP INHIBITORS ON PHARMACEUTICAL MARKET OF KYRGYZ REPUBLIC

Murzabaeva E.B.*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: elusya_kg@mail.ru*

The use of proton pump inhibitors (PPIs) is one of the necessary steps in the treatment of acid-related diseases in medical practice. PPIs effectively inhibit the secretion of hydrochloric acid and are widely used to treat diseases associated with excess acidity in the stomach, including peptic ulcers, gastroesophageal reflux disease, secondary prevention of NSAID-associated ulcers, Zollinger-Ellison syndrome. Along with high efficiency, PPIs have undesirable drug reactions, as in the case of the use of other drugs. PPIs are considered to be relatively safe and clinically beneficial. The article presents the results of a marketing analysis of the PPI's pharmaceutical market in the Kyrgyz Republic: a segmentation analysis by manufacturer countries, dosage forms, price characteristics and an analysis of the comparison of the INN of PPI drugs included in the List of Essential Drugs of the Kyrgyz Republic of 2018, trade names registered in the country, with using the methods of content analysis, comparison, grouping, ranking. A marketing study showed that the range of PPIs in the Kyrgyz Republic is characterized by diversity, 60 brands and 5 INNs from 12 manufacturing countries are present in the pharmaceutical market, with Slovenia, Turkey and India taking the leading positions. Segmentation by type of dosage forms showed an absolute predominance of solid forms, in the price range from \$ 3 to \$ 7. The results of the analysis can serve the development of promising areas of domestic production of proton pump inhibitors and their rational use.

Keywords: proton pump inhibitors, acid-related diseases, marketing analysis, pharmaceutical market, Kyrgyz Republic

В целях фармакотерапии кислотозависимых заболеваний фармацевтический рынок Кыргызской Республики (КР) предлагает различные ингибиторы секреции желудочной кислоты. Как известно, ранее широко использовались препараты, нейтрализующие соляную кислоту, содержащие алюминий или магний, антихолинергические средства и блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов. Они имеют ограниченные эффекты воздействия на кислотосупрессию, и их применение часто приводит к развитию побочных эффектов. Как следствие,

в настоящее время отмечается тенденция к практически полной их замене ингибиторами протонной помпы (ИПП), которые созданы для более эффективного кислотного ингибирования и используются в качестве препаратов первой линии для терапии заболеваний, связанных с нарушением кислотности [1–3].

ИПП выведены на рынок в 1980-х гг. Они ингибируют секрецию желудочной кислоты посредством блокады $H^+ / K^+ -ATP$ -Фазы в париетальных клетках и высокоэффективны для лечения заболеваний верхне-

го отдела ЖКТ: пептических язв, эзофагита и гастроэзофагеального рефлюкса, а также язв, вызванных применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и других патологических гиперсекреторных состояний, включая синдром Золлингера – Эллисона [4–6].

Они также являются важными компонентами современных схем эрадикации *Helicobacter pylori* и включены как в международные клинические протоколы: Рекомендации Американской Коллегии Гастроэнтерологов 2016 г. [7], Маастрихт V/Флорентийского [8], Киотского [9] и Торонтского [10] Консенсусов 2017, 2015 и 2016 гг., так и клинические протоколы КР [11].

ИПП предназначены только для краткосрочного использования, то есть от четырех до восьми недель. Уже давно подозревается, что при длительном применении, данные препараты могут провоцировать развитие рака желудка, поскольку они приводят к желудочной атрофии с последующей гипергастринемией и избыточным бактериальным ростом в желудке [12–14].

С другой стороны, соляная кислота в желудке способствует усвоению железа и витамина В₁₂, а длительное применение ИПП приводит к их дефициту. Гипохлоргидрия, индуцированная этими препаратами, также влияет на защитную функцию желудка, и длительное применение может приводить к дисбалансу в нормальной микробиоте кишечника и, как следствие, увеличивается рост таких бактерий, как *Clostridium difficile*, *Campylobacter* и *Salmonella*, которые в свою очередь провоцируют развитие колита и гастроэнтерита [15].

Из вышеизложенного следует, что для оказания качественной фармацевтической помощи населению, необходимы данные о состоянии фармацевтического рынка препаратов ИПП, в том числе ассортимент группы, данные по их производству, а также ценовые характеристики на ЛП данной фармакологической группы.

Цель исследования: анализ рынка лекарственных препаратов – ингибиторов протонной помпы в Кыргызской Республике для определения плотности и организации ассортимента препаратов анализируемой группы.

Материалы и методы исследования

Материалами исследования явились официальные ресурсы информации о зарегистрированных и разрешенных к применению ЛС в Кыргызской Республике: Государственный реестр ЛС Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, преискурранты оптовых фармацевтических фирм, а также Перечень жизненно важных лекар-

ственных средств Кыргызской Республики, утвержденный решением Правительства Кыргызской Республики в 2018 г.

Методы исследования: при проведении данного исследования нами использовались методы контент-анализа, наблюдения, сравнения, группировки, ранжирования, а также документального и структурно-логического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью проведения оценки ситуации на фармацевтическом рынке Кыргызстана нами были проведены маркетинговые исследования ассортимента ИПП с использованием контент-анализа имеющихся данных. На начальных этапах анализа официальных источников информации о ЛП, а именно Государственного реестра ЛС, организован информационный массив, который включает в себя 60 торговых наименований и 5 международных непатентованных наименований антисекреторных препаратов – ИПП с учетом стран-производителей и лекарственных форм. По странам-производителям, но без учета ассортиментных разновидностей, показано 36 торговых наименований ИПП.

В ходе сегментационного анализа по признаку страны происхождения ЛП установлено, что весь ассортиментный состав ИПП представлен зарубежными производителями из 12 стран, из них 18,33% производится в странах ближнего зарубежья, а 81,66% – в дальнем зарубежье. Среди товаропроизводителей ИПП дальнего зарубежья по количеству зарегистрированных в Кыргызской Республике ЛП лидируют Словения (25%), Турция (20%) и Индия (15%). Из стран ближнего зарубежья наибольшее число зарегистрированных ИПП приходится на долю Казахстана – 13,33% ассортиментных позиций (табл. 1).

Адекватная фармакотерапия кислото-зависимых заболеваний зависит в том числе и от комфортной лекарственной формы, что является важной потребительской характеристикой препарата. Присутствие на фармацевтическом рынке страны разных лекарственных форм одного и того же лекарственного препарата создает идеальные условия для возможности его использования парентерально или перорально, учитывая тяжесть заболевания, состояние и возраст больного. При сегментации фармацевтического рынка ИПП в Кыргызстане по признаку лекарственной формы нами было установлено, что 83,33% из зарегистрированных ЛП представлены пероральными лекарственными формами, что составляет 50 торговых наименований, и 16,66% (10 препаратов) – парентеральными (рис. 1).

Таблица 1

Структура поставок ИПП по странам-производителям

№ п/п	Страна-производитель	Количество ЛС	
		Всего торговых наименований	Доля, %
Дальнее зарубежье		49	81,66
1	Словения	15	25
2	Турция	12	20
3	Индия	9	15
4	Пакистан	3	5
5	Германия	2	3,33
6	Греция	2	3,33
7	Португалия	2	3,33
8	Китай	1	1,66
9	Южная Корея	1	1,66
Ближнее зарубежье		11	18,33
1	Казахстан	8	13,33
2	Грузия	2	3,33
3	Беларусь	1	1,66

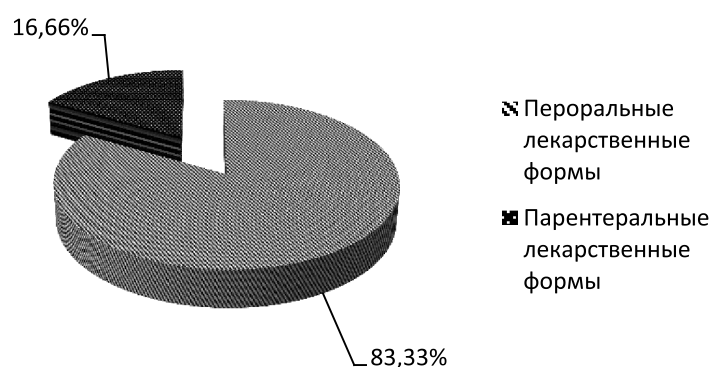


Рис. 1. Структура ассортимента ИПП по формам выпуска

Сегментирование ассортимента по виду лекарственной формы выявило абсолютное преобладание твердых лекарственных форм, среди которых лидирующее положение занимают капсулы – 45% (27 торговых наименований) и таблетки – 38,33% (23 торговых наименования) (табл. 2).

Таблица 2

Структура рынка ИПП по лекарственным формам

Лекарственные формы	Количество лекарственных препаратов	%
Капсулы	27	45
Таблетки, покрытые оболочкой	23	38,33
Порошки	6	10
Лиофилизаты	4	6,66
Всего	60	100

Как было отмечено, на фармацевтическом рынке страны зарегистрированы 5 МНН лекарственных препаратов ИПП, из них только 2 под МНН омепразол и пантопразол включены в Перечень жизненно важных лекарственных средств Кыргызской Республики 2018 г. Омепразол присутствует на фармрынке Кыргызстана под 9 торговыми наименованиями, а пантопразол – под 11 (табл. 3).

Анализ стоимости ИПП, предлагаемых дистрибьюторами в Кыргызской Республике, позволил установить широкий диапазон оптовых цен: от 0,50 долл. США за упаковку омепразола (30 таблеток по 20 мг, производитель – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь) до 9,5 долл. США за упаковку Пантапа (МНН – Пантопразол, 28 таблеток по 40 мг, производитель – АО Нобел Алматинская фармацевтическая фабрика, Республика Казахстан).

Таблица 3

Перечень ИПП, включенных в Перечень жизненно важных лекарственных средств
Кыргызской Республики 2018 г.

МНН	Количество препаратов	Форма выпуска	Торговое наименование	Страна-производитель
Омепразол	15	Капсула: 10 мг; 20 мг; 40 мг. Порошок для инъекций: 40 мг во флаконе	Омес, Омепар, Ультоп, Омегаст, Протон 20, Ортанол, Омид-20, Протон-40, Бензим	Индия, Словения, Казахстан, Португалия, Пакистан
Пантопризол	23	Порошок для инъекций: 40 мг во флаконе. Таблетка: 20, 40 мг	Пантопризол Сандоз, Нольпаза, Контролок, Контрол, Контролок, Улсепан, Стамик, Гастропризол, Парастамик, Пантаз, Пантап	Турция, Словения, Германия, Китай, Греция, Индия, Казахстан

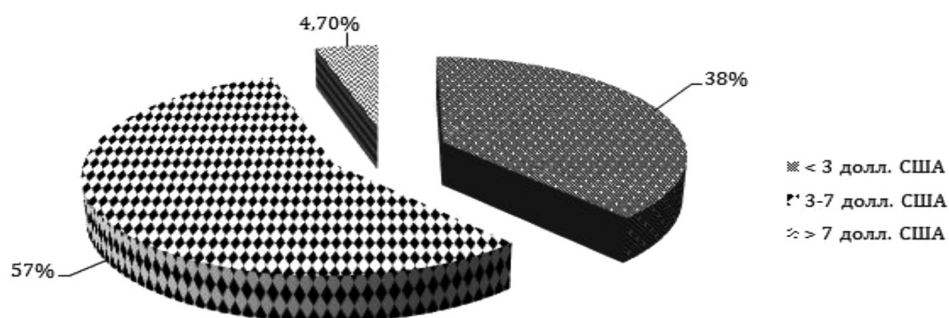


Рис. 2. Характеристика диапазона цен на ИПП в оптовой сети фармацевтического рынка Кыргызской Республики

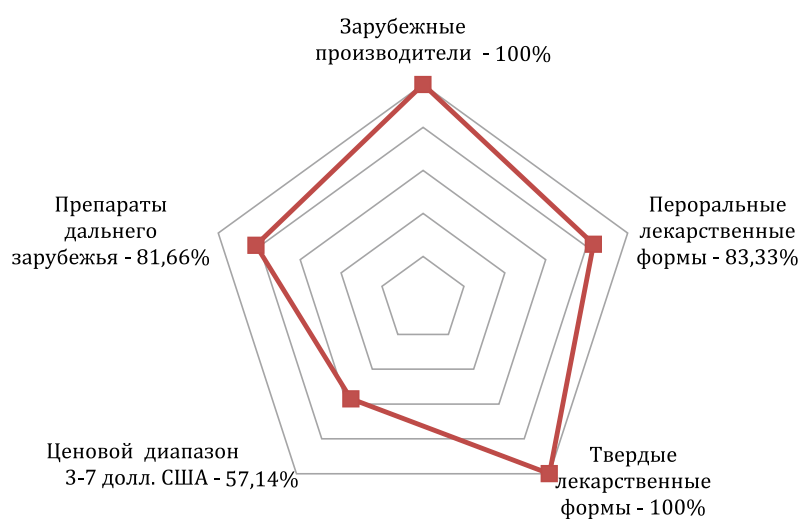


Рис. 3. Ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка ИПП в КР

Установлено, что препараты ценового диапазона до 3 долл. США составляют 38 % (в количественном выражении). На препараты ценового диапазона 3–7 долл. США приходится 57,14 %, а на препараты со стоимостью от 7 долл. США и выше – около 4,76 % (рис. 2).

Данная информация является существенной для Кыргызстана, так как, по данным Национального статистического комитета за 2017 г., четверть населения проживает за чертой бедности, что составляет более 1,5 млн чел.

В результате проделанного анализа нами был сформирован ассортиментный макроконтур рынка ЛП – ингибиторов протонной помпы, который представлен на рис. 3.

Из рис. 3 видно абсолютное преобладание препаратов ингибиторов протонной помпы зарубежного производства, которые в основном представлены ЛП, произведенными в странах дальнего зарубежья. Анализируемый ассортимент в 83,33 % представлен пероральными лекарственными формами, с абсолютным преобладанием твердых лекарственных форм. В общей структуре фармацевтического рынка Кыргызской Республики доминируют ИПП в ценовом диапазоне от 3 до 7 долл. США.

Выводы

Проведенное маркетинговое исследование показало, что ассортимент ингибиторов протонной помпы в Кыргызской Республике характеризуется разнообразием, а именно:

1. На фармацевтическом рынке присутствуют 60 торговых наименований и 5 международных непатентованных наименований ИПП.

2. В структуре поставок ИПП представлены исключительно препаратами зарубежного производства, лидирующие позиции среди стран-производителей занимают: Словения (25 %), Турция (20 %) и Индия (15 %).

3. Фармацевтический рынок ИПП в Кыргызстане представлен преимущественно твердыми лекарственными формами, среди которых лидирующее положение занимают капсулы – 45 % (27 торговых наименований) и таблетки – 38,33 % (23 торговых наименования).

4. В ходе сегментации фармацевтического рынка ИПП по ценовому признаку установлено, что на фармрынке преобла-

дают препараты ценового диапазона от 3 до 7 долл. США, на долю которых приходится 57,14 %.

Список литературы

1. Yoshikazu Kinoshita, Norihisa Ishimura, and Shunji Ishihara Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2018. vol. 24(2). P. 182–196.
2. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2016. vol. 51. P. 751–767.
3. Komazawa Y., Adachi K., Mihara T., et al. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. vol. 18. P. 678–682.
4. Tigran Makunts, Isaac V. Cohen, Linda Awdishu, Ruben Abagyan Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Scientific Reports*. 2019. vol. 9. P. 2282.
5. Daniel J.B. Marks Time to halt the overprescribing of proton pump inhibitors. *Clinical Pharmacist*. 2016. Vol. 8. No 8. [Electronic resource]. URL: <https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/insight/time-to-halt-the-overprescribing-of-proton-pump-inhibitors/20201548.article?firstPass=false> (date of access: 14.06.2019).
6. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017. vol. 11. P. 27–37.
7. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. vol. 112 (2). P. 212–239.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus. *Report. Gut*. 2017. vol. 66 (1). P. 6–30.
9. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015. vol. 64. P. 1353–1367.
10. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016. vol. 151 (1). P. 51–69.
11. Клиническое руководство по диагностике и лечению неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения Кыргызской Республики / Под рук. проф. Молдобаевой М.С. Бишкек, 2010. 76 с.
12. Campana D., Ravizza D., Ferolla P., et al. Risk factors of type I gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study. *Endocrine*. 2017. vol. 56. P. 633–638.
13. Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance. *Microsc. Res. Tech.* 2000. vol. 48. P. 357–366.
14. Delle Fave G., Capurso G., Annibale B., Panzuto F. Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2004. vol. 80(suppl 1). P. 16–19.
15. Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J. Systematic review: effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015. vol. 42. P. 649–663.

УДК 611.318-053.2

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУКОЗАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПЕРВОГО ДЕТСТВА

¹Куркин А.В., ²Рыбалкина Д.Х., ¹Барышев Б.Б.

¹Медицинский университет Астана, Нур-Султан;

²Медицинский университет Караганды, Караганда, e-mail: alexander194126@inbox.ru

Проведен сравнительный анализ цитогрaмм и морфометрических параметров мукозальных эпителиоцитов в интактных от высыпаний участках слизистой оболочки ротовой полости в области щек при ветряной оспе у детей в период первого детства. Показано, что у больных детей мазки мукозального эпителия ротовой полости при ветряной оспе отличаются обильной клеточностью в связи со сравнительно большим содержанием лейкоцитов и увеличением числа эпителиоцитов с изменениями в клетках. Повышено содержание обсеменённых микробной флорой эпителиоцитов, дистрофически изменённых клеток с крупно- и мелкокапельной вакуолизацией цитоплазмы. Цитопатическое действие вируса приводит к гибели эпителиоцитов путём карлиозиса, карнопикноза и карioreксиса. Возрастает уровень деструкции и появляется воспалительном-деструктивный показатель. Также наблюдается омоложение эпителиального состава буккального мазка, что характеризуется возрастанием показателя левого сдвига: повышается процент клеток третьей стадии и появляются эпителиоциты первой и второй. У больных детей происходит снижение показателя дифференцировки эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта: снижается число клеток пятой стадии и роговых чешуек. Изменяются цитометрические показатели эпителиоцитов различных стадий развития: снижается площадь клеток, увеличивается площадь ядер и, соответственно, возрастает ядерно-цитоплазматическое отношение. Разрыхление клеточного пласта, нарушение межклеточных связей приводят к появлению в мазке многоклеточных эпителиальных комплексов, которые в цитогрaмме здоровых детей не определяются.

Ключевые слова: цитология, буккальный эпителий, ветряная оспа, дети

REACTIVE CHANGES IN MUCOSAL EPITHELIAL CELLS OF THE ORAL CAVITY IN CASES OF CHICKEN POX IN CHILDREN DURING THE FIRST CHILDHOOD

¹Kurkin A.V., ²Rybalkina D.Kh., ¹Baryshev B.B.

¹Astana Medical University, Nur-Sultan;

²Karaganda Medical University, Karaganda, e-mail: alexander194126@inbox.ru

A comparative analysis of cytograms and morphometric parameters of mucosal epithelial cells in intact areas of the mucous membrane of the oral cavity of the cheeks during chicken pox in children during the first childhood period was carried out. It has been shown that in sick children, smears of the mucosal epithelium of the oral cavity in varicella are characterized by abundant cellularity due to a relatively high content of leukocytes and an increase in the number of epithelial cells with changes in the cells. The content of epitheliocytes contaminated with the microbial flora, dystrophically altered cells with large droplets and small droplets vacuolization of the cytoplasm is increased. The level of destruction increases and an inflammatory-destructive indicator appears. A rejuvenation of the epithelial composition of the buccal smear is also observed, which is characterized by an increase in the left shift index: the percentage of cells of the third stage increases and epithelial cells of the first and second epithelium appear. In sick children, there is a decrease in the differentiation rate of the epithelial cells of the oral mucosa: the number of fifth-stage cells and horny scales decreases. The cytometric indices of epithelial cells of various stages of development change: the area of cells decreases, the area of nuclei increases and, accordingly, the nuclear-cytoplasmic ratio increases. Loosening of the cell layer, intercellular communication disorders lead to the appearance of multicellular epithelial complexes in the smear, which are not detected in the cytogram of healthy children.

Keywords: cytology, buccal epithelium, chicken pox, children

Буккальный эпителий является частью мукозальной системы, которая характеризуется высокой чувствительностью к действию факторов внешней и внутренней среды. 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]. Представляет практический интерес изучение показателей дифференцировки и реактивности буккального эпителия у детей при ветряной оспе. Это острое инфекционное вирусное заболевание, характеризующееся появлением

на коже и слизистых оболочках мелких пузырьков с прозрачным содержимым. Формирование ветряночного пузырька начинается с поражения клеток шиповатого слоя многослойного эпителия. Пораженные клетки подвергаются баллонной дистрофии, вплоть до полного некроза. Нами показаны изменения в цитогрaммах мазков буккального эпителия у детей разного возраста в норме и при ветряной оспе [6]. Однако в предыдущих работах не приводится анализ цитометрических параметров эпителиоцитов.

Цель исследования: изучение цитометрических параметров и реактивности му-

козальных эпителиоцитов ротовой полости при ветряной оспе у детей в период первого детства.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследований послужили мазки со слизистой оболочки выступающего типа от 56 здоровых (контрольная группа) и 29 больных ветряной оспой детей легкой и средней степени тяжести в возрасте от 3 до 7 лет. До забора материала дети прополаскивали ротовую полость физиологическим раствором. Соскоб эпителия получали пластиковым шпателем со слизистой щеки. У детей с заболеванием слизистая оболочка отличалась незначительной гиперемией, иногда имели место энантемы. Соскоб эпителия проводили в интактных участках. Приготовленные мазки высушивали, фиксировали в спирт-ацетоне (1:1) в течение 5 мин и окрашивали метиленовым синим по Май-Грюнвальду (15 мин) и азур-эозином по Романовскому – Гимза (30 мин). На мазках из расчета на 1000 клеток определяли в процентах эпителиоциты различных стадий дифференцировки, нейтрофилы и лимфоциты, мононуклеары с цитоплазмой, голаядерные мононуклеары. По данным цитогрaмм изучали процессы дифференцировки буккальных эпителиоцитов. Для этого использовали показатель дифференцировки клеток, который представляет собой сумму клеток соответствующих стадий в процентах с учетом их цифровых обозначений. С целью изучения процессов ороговения эпителиальных клеток применяли показатель ороговения эпителиальных клеток, который равен отношению количества безъядерных пластинок к общему числу эпителиальных клеток в процентах. Для выявления омоложения клеточного состава определяли показатель левого сдвига, который равен отношению суммы базальных и парабазальных клеток к общему числу эпителиоцитов. Для количественной оценки цитологических изменений в эпителии применяли показатели деструкции и воспалительно-деструктивный индекс, который представляет собой отношение суммы количества лейкоцитов, голаядерных моноцитов и фибробластоподобных клеток к количеству неизмененных моноцитов. Цитометрически с помощью комплекса микроскоп – видеокамера – процессор определяли площади эпителиоцитов, ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью профессионального пакета статистических программ Statsoft «Statistica-6», методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Мазок у детей от 3 до 7 лет при ветряной оспе отличается умеренной или обильной клеточностью (более 8 клеток в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 600$), в отличие от нормы, где клеточность мазка только умеренная (не более 5–6 клеток в поле зрения). Фон препаратов при заболевании варьирует от прозрачного до слегка эозинофильного, в норме фон мазка прозрачный. Среди клеток различают эпителиоциты и лейкоциты. Количество эпителиальных клеток преобладает над

неэпителиальными и составляет в норме $94,7 \pm 1,02\%$. В норме среди эпителиоцитов в мазке выделяют клетки 3-й, 4-й, 5-й и 6-й стадий развития.

При ветряной оспе у детей в период первого детства в мазке появляется незначительное количество $0,1 \pm 0,04\%$ базальных клеток, которые соответствуют 1-й стадии дифференцировки, среди эпителиоцитов их число равно $0,2 \pm 0,05\%$. В норме эти клетки в соскобе отсутствуют. Они имеют округлую форму и интенсивно окрашенную базофильную цитоплазму. Ядра в них относительно крупные, темно-фиолетового цвета. Процентное содержание буккальных эпителиоцитов 2-й стадии дифференцировки, которые в нормальной цитогрaмме также отсутствуют, в мазке составляет $1,6 \pm 0,24\%$, среди эпителиоцитов их количество равно $2,4 \pm 0,27\%$. Цитоплазма клеток сохраняет базофильность, но менее интенсивной окраски, чем в эпителиоцитах 1-й стадии дифференцировки. Нередко наблюдается неровность контуров цитоплазмы до образования вытянутых участков. Ядро в эпителиоцитах также относительно крупное и темно-фиолетовое. Эпителиоциты 1-й стадии имеют небольшую площадь, которая в среднем равна $159 \pm 2,8$ мкм². Средняя площадь ядра базальных клеток составляет $98 \pm 1,3$ мкм². Ядерно-цитоплазматическое отношение данных клеток в среднем больше единицы ($0,64 \pm 0,097$). Площадь клеток 2-й стадии дифференцировки в среднем составляет $745 \pm 48,7$ мкм², то есть происходит её увеличение, по сравнению с клетками 1-й стадии ($p < 0,001$). Площадь ядра в среднем составляет $89 \pm 4,1$ мкм². ЯЦО эпителиоцитов 2 степени дифференцировки составляет в среднем $0,15 \pm 0,015$.

Содержание клеток 3-й стадии дифференцировки по отношению к норме увеличивается почти в 7 раз и составляет $11,5 \pm 0,89\%$, среди эпителиальных клеток их доля равна $17,9 \pm 1,06\%$. В норме содержание клеток 3-й стадии дифференцировки в цитогрaмме незначительно и составляет $2,7 \pm 0,53\%$, среди эпителиоцитов равно $2,9 \pm 0,53\%$. Площадь клеток 3-й стадии дифференцировки составляет в среднем $2167 \pm 68,7$ мкм², без значительных различий по сравнению с нормой ($2363 \pm 42,5$ мкм²). Площадь ядер в среднем равняется $111 \pm 1,7$ мкм², против $106 \pm 0,9$ мкм² незначительно увеличиваясь в размерах от нормы ($p < 0,05$). Ядерно-цитоплазматическое отношение эпителиоцитов 3-й стадии в среднем равняется $0,06 \pm 0,002$, против $0,05 \pm 0,001$, также несильно увеличиваясь по отношению к норме ($p < 0,01$). Эти клетки отличаются

овальной формой, цитоплазма в них умеренно-базофильна, в ядрах хроматин нежно-сетчатого характера. В эпителиоцитах под воздействием вируса ветряной оспы иногда выявляются морфологические проявления цитопатического действия, такие как вакуолизация ядра и цитоплазмы, внутриядерные эозинофильные и базофильные цитоплазматические включения. Обнаруживается микробная адгезия эпителиоцитов 3-й стадии от незначительного количества бактериальных тел на поверхности клетки до множественного, что в норме не наблюдается. Этот факт, по-видимому, отражает активность воспалительного процесса в слизистой ротовой полости.

Процентное содержание в мазках, у детей от 3 до 7 лет, эпителиоцитов 4-й стадии дифференцировки равняется $21,3 \pm 1,90\%$, что ниже нормы ($p < 0,001$), среди эпителиоцитов их количество составляет $33,1 \pm 1,90\%$. Число эпителиоцитов 4-й стадии в цитограмме в норме равно $31,1 \pm 1,70\%$, среди эпителиоцитов $33,7 \pm 1,70\%$. Площадь клеток 4-й стадии имеет среднее значение $2102 \pm 44,6 \text{ мкм}^2$, против $2549 \pm 13,4$, что меньше нормы. Площадь ядер в среднем равняется $94 \pm 1,1 \text{ мкм}^2$, незначительно увеличиваясь в объёме от нормы ($88 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$). Ядерно-цитоплазматическое отношение в среднем составляет $0,08 \pm 0,001$, сохраняя тенденцию увеличения нормальных параметров ($0,04 \pm 0,001$). При ветряной оспе клетки сохраняют нормальный светло-базофильный тон цитоплазмы. В них также проявляется крупнокапельная вакуолизация цитоплазмы. Появляются двуядерные эпителиоциты и клетки с перетяжкой ядра, что, возможно, указывает на усиление процессов пролиферации.

Количество эпителиоцитов 5-й степени дифференцировки в цитограмме больных детей становится значительно меньше, чем у здоровых ($p < 0,001$), в среднем оно составляет $28,2 \pm 1,39\%$, среди эпителиоцитов их содержание равно $43,8 \pm 2,89\%$. В норме число клеток 5-й стадии превалирует в цитограмме и составляет $58,0 \pm 2,35$, среди эпителиоцитов – $61,2 \pm 2,12\%$. Уменьшение числа поверхностных эпителиоцитов свидетельствует о замедлении процессов дифференцировки клеток. Существенная разница между долевым содержанием эпителиальных клеток в цитограмме и среди эпителиоцитов объясняется значительным увеличением неэпителиального компонента цитограммы, по сравнению с нормой.

Площадь клеток 5-й стадии составляет в среднем $1830 \pm 40,3 \text{ мкм}^2$, против $2511 \pm 9,8 \text{ мкм}^2$, что достоверно ниже, чем

в норме ($p < 0,001$). Площадь ядер в среднем имеет значение $68 \pm 1,0 \text{ мкм}^2$, против $67 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$, не отличаясь от нормы. Ядерно-цитоплазматическое отношение составляет в среднем $0,04 \pm 0,001$, против $0,03 \pm 0,001$, сохраняя направленность превышения показателей нормы. Клетки имеют полигональную форму со слабобазофильной до оксифильной цитоплазмой. Ядра поверхностных клеток приобретают неправильную форму, всё более уменьшаясь в размере. При этом выявляются эпителиоциты с пикнотичными, гиперхромными ядрами, так как максимальная оптическая плотность ядер при ветряной оспе выше, чем в норме.

Процентное соотношение клеток 6-й степени дифференцировки в мазке составляет $1,7 \pm 0,14\%$, что ниже нормы ($p < 0,001$). Среди эпителиоцитов их число равно $2,6 \pm 0,14\%$. Процент клеток в норме составляет $2,1 \pm 0,27$, среди эпителиоцитов равен $2,2 \pm 0,22\%$. Они имеют неправильную форму. Цитоплазма безъядерных пластинок окрашивается в серый или белесый цвет. На месте ядра нередко видна полость. Средняя площадь клеток 6-й степени дифференцировки составляет $1379 \pm 15,8 \text{ мкм}^2$, против $1246 \pm 8,6 \text{ мкм}^2$ в норме. Адгезированные микробами клетки 3-й, 4-й и 5-й степеней дифференцировки в препаратах составляют $12,1 \pm 0,24\%$, это выше нормы ($p < 0,001$). У здоровых детей в $7,9 \pm 0,51\%$ наблюдается микробная адгезия эпителиальных клеток 4–5 стадий дифференцировки. Бактерии имеют округлую форму с диаметром около 1 мкм и фиолетовую окраску, располагаясь гроздьями или в виде цепочек. Увеличение процентного содержания обсеменённых эпителиоцитов в мазке у детей в период первого детства нельзя однозначно объяснить неудовлетворительной гигиеной полости рта во время заболевания. Выявление значительного числа бактерий, прикреплённых к поверхности эпителиоцитов, возможно подтверждает подавление активности обычных механизмов очищения слизистой оболочки полости рта. При этом микробы могут нарушить целостность эпителия, внедриться в него, и, действуя своими токсинами, усугубить цитопатическое воздействие вируса.

Дистрофически изменённые клетки с крупно- и мелкокапельной вакуолизацией цитоплазмы составляют $0,7 \pm 0,10\%$, против $0,2 \pm 0,08\%$, что выше нормы в 2,5 раза. Содержание фагирующих клеток равно $1,0 \pm 0,05\%$, против $0,2 \pm 0,01\%$. Цитопатическое действие вируса приводит к гибели эпителиоцитов путём кариолизиса, кариопикноза и кариорексиса. Кариологи-

ческие данные цитogramмы, указывающие на кариотоксическое действие вируса ветряной оспы, имеют следующие значения: кариолизис и кариорексис, соответственно $22,6 \pm 0,21\%$ и $3,2 \pm 0,10\%$; вакуолизация ядра в $4,9 \pm 0,04\%$; в $6,5 \pm 0,10\%$ встречаются двоядерные эпителиоциты и в $4,9 \pm 0,04\%$ клетки с перетяжкой ядра. Кариопикноз наблюдается в $26,9 \pm 0,28\%$.

Кроме различных типов эпителиальных клеток в препаратах определяются нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги. Последние составляют $35,8 \pm 0,33\%$, против $5,3 \pm 0,29\%$ у здоровых, что в 6,5 раз выше нормы. Из лейкоцитов в цитогамме преобладают нейтрофилы в $24,4 \pm 0,98\%$, против $3,3 \pm 0,12\%$, среди которых большое количество разрушенных клеток. У нейтрофилов могут отмечаться проявления фагоцитарной функции – от единичных бактерий в цитоплазме до цитоплазмы, заполненной бактериями.

Тропизм вируса ветряной оспы к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы вызывает изменение функциональной активности макрофагов, появляются признаки выраженной мембранной активности. Среди моноцитов ($5,8 \pm 0,46\%$), которые в норме составляют $1,1 \pm 0,09\%$, нередко встречаются голоядерные клетки, лишённые цитоплазмы, и балонирующие мононуклеары с ярко выраженной мелко- и крупнокапельной вакуолизацией цитоплазмы и ядра.

Заклучение

В период первого детства мазки мукозального эпителия ротовой полости при ветряной оспе отличаются от нормы обильной клеточностью в связи со сравнительно большим содержанием лейкоцитов и увеличением числа эпителиоцитов с деструктивными изменениями в клетках. Повышается уровень деструкции и появляется воспалительно-деструктивный показатель.

Также наблюдается омоложение эпителиального состава буккального мазка, что характеризуется возрастанием показателя левого сдвига: повышается процент клеток третьей стадии и появляются эпителиоциты первой и второй. У больных детей происходит снижение показателя дифференцировки эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта: снижается число клеток пятой стадии и роговых чешуек. Изменяются цитометрические показатели эпителиоцитов различных стадий развития: снижается площадь клеток, увеличивается площадь ядер и, соответственно, возрастает ядерно-цитоплазматическое отношение. Разрыхление клеточного пласта, нарушение межклеточных связей приводят к появлению в мазке многоклеточных эпителиальных комплексов, которые в цитогамме здоровых детей не определяются.

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 гистопатологии, патологии и эффективности лечения // Вестник КазНМУ. 2006. № 1. С. 299–314.
4. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Ивченко Л.Г. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом // Научно-практический журнал Института стоматологии. 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. Реактивность буккального эпителия у детей // Морфология. 2011. Т. 139. № 1. С. 60–63.

УДК 618.146-002.446

ЭКТОПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА**Самигуллина А.Э., Сарыбаева К.А.***НЦОМид МЗ КР «Национальный центр охраны материнства и детства**Министерства здравоохранения Кыргызской Республики», Бишкек, e-mail: samigullina.68@mail.ru*

Здоровье женской половой сферы является одним из факторов, оказывающих кардинальное влияние на общее состояние женщины, ее работоспособность, детородную функцию, удовлетворенность качеством жизни, а также – на ее социальную активность. В последние годы эктопия шейки матки занимает лидирующие позиции среди гинекологических патологий репродуктивного возраста, заболевание обнаруживается у 38,8% женского населения, у 49,2% гинекологических больных, в 54,2% случаев в возрасте до 25 лет. Для определения прогностической значимости риск-факторов развития осложненных эктопий у женщин репродуктивного возраста проведено двунаправленное когортное исследование на базе НЦОМид МЗ КР, обследовано 850 женщин репродуктивного возраста, основная группа 400 женщин с эктопией шейки матки, контрольная – 350 условно здоровых женщин. В ходе исследования установлено, что в 40,3% эктопия шейки матки сочетается: с эктропионом (12,3%), полипом цервикального канала (8,8%), О. Naboti (8,0%), гипертрофией (6,5%), деформацией (3,0%), кандиломатозом (1,0%), кистой (0,5%) и рубцом после ДЭК (0,3%). На каждую женщину приходится по 3,2 гинекологических заболевания: цервицит (98,0%), вагинит (93,3%), НМЦ (49,3%), невынашиванием беременности (22,3%), хронический эндометрит (17,3%), АМК (12,3%), хронический сальпингоофорит (11,8%), миома матки (5,5%), бесплодие (5,3%), киста яичника (3,3%), эндометриоз (3,0%) и полип эндометрия (1,5%). В 72,3% выявлена соматическая патология, представленная болезнями: инфекционными и паразитарными (44,8%), мочевыводящей системы (15,8%), эндокринной системы (5,3%), крови и кроветворных органов (4,3%), сердечно-сосудистыми заболеваниями (1,0%), органов пищеварения (0,5%), органов дыхания (0,3%), нервной системы (0,3%) и онкологическими (0,3%). При этом доказано, что полной степенью обусловленности являются: гинекологическая заболеваемость (RR = 77,1; AR = 327,0%; EF = 98,7%), соматическая патология (RR = 11,5; AR = 66,0%; EF = 91,3%) и наличие комбинаций патологии шейки матки (RR = 23,7; AR = 38,6%; EF = 95,8%). Полученные результаты станут научным обоснованием необходимости комплексного подхода при лечении эктопий шейки матки.

Ключевые слова: эктопия шейки матки, факторы риска, этиологическая доля, гинекологическая патология, соматические заболевания

ECTOPY OF THE CERVICAL UTERUS: ASSESSMENT OF RISK FACTORS**Samigullina A.E., Sarybaeva K.A.***National Center for Maternal and Child Welfare of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,**Bishkek, e-mail: samigullina.68@mail.ru*

The health of the female genital sphere is one of the factors that have a cardinal importance on the general condition of a woman, her working capacity, her reproductive function, satisfaction with the quality of life, and also her social activity. In recent years, cervical ectopia occupies a leading position among gynecological pathologies of reproductive age, the disease is found in 38.8% of the female population, in 49.2% of gynecological patients, in 54.2% of cases before the age of 25 years. To determine the prognostic significance of risk factors for the development of complicated ectopies in women of reproductive age, a bi-directional cohort study was conducted based on the National Center for Health and Social Development of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 850 women of reproductive age were examined, the main group of 400 women with cervical ectopia, 350 apparently healthy women. The study found that in 40.3% of the ectopia of the cervix is combined: ectropion (12.3%), polypous cervical canal (8.8%), O. Naboti (8.0%), hypertrophy (6.5%), deformity (3.0%), candidomatosis (1.0%), cyst (0.5%) and scar after DEC (0.3%). Each woman accounts for 3.2 gynecological diseases: cervicitis (98.0%), vaginitis (93.3%), NMC (49.3%), miscarriage (22.3%), chronic endometritis (17.3%), BUN (12.3%), chronic salpingoophoritis (11.8%), uterine myoma (5.5%), infertility (5.3%), ovarian cyst (3.3%), endometriosis (3.0%) and endometrial polyp (1.5%). In 72.3%, a somatic pathology was identified, which is represented by diseases: infectious and parasitic (44.8%), urinary system (15.8%), endocrine system (5.3%), blood and blood-forming organs (4.3%), cardiovascular (1.0%), digestive organs (0.5%), respiratory organs (0.3%), nervous system (0.3%) and oncological (0.3%). It was proved that the full degree of conditionality are: gynecological morbidity (RR = 77.1; AR = 327.0%; EF = 98.7%), somatic pathology (RR = 11.5; AR = 66.0%; EF = 91.3%) and the presence of combinations of cervical pathology (RR = 23.7; AR = 38.6%; EF = 95.8%). The results will be the scientific rationale for the need for an integrated approach in the treatment of cervical ectopy.

Keywords: cervical ectopia, risk factors, etiological share, gynecological pathology, somatic diseases

Здоровье женской половой сферы является одним из факторов, оказывающих кардинальное значение на общее состояние женщины, ее работоспособность, детородную функцию, удовлетворенность качеством жизни, а также – на ее социальную активность. Одной из основных задач со-

временной медицины является обеспечение необходимого индекса здоровья женщины, как одного из основных факторов репродуктивного потенциала [1].

Заболевания шейки матки являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы

и не имеют тенденции к снижению. Любые гинекологические заболевания могут сочетаться с патологией шейки матки [2].

В последние годы эктопия шейки матки занимает лидирующие позиции среди гинекологических патологий репродуктивного возраста. Заболевание обнаруживается у 38,8% женского населения, у 49,2% гинекологических больных, в 54,2% случаев в возрасте до 25 лет. Проблема не ограничивается только патологическим очагом на шейке матки. Репродуктивное здоровье пациенток характеризуется тем, что у них достоверно выше риск нарушений менструальной и репродуктивной функции, восходящего инфицирования верхнего отдела генитального тракта, частота бесплодия, невынашивания, преждевременных и осложненных родов, кроме того, эктопию в анамнезе отмечают 50,9% больных раком шейки матки [3].

Проблема лечения железистых псевдоэрозий в гинекологической практике до сих пор остается актуальной ввиду высокой частоты осложнений и рецидивов заболевания даже после, казалось бы, радикальных методов лечения и вызывает необходимость более глубокого осмысления теоретических аспектов и практического применения накопленных в этой области знаний. Вместе с тем возможность их лечения остается неисчерпаемой, как неисчерпаем весь спектр проявлений, сопровождающих процессы железистой псевдоэрозии в наиболее уязвимой зоне на влажной порции шейки матки [4].

Несмотря на широкую распространенность заболевания, сведения, имеющиеся в литературе об этиологии и патогенезе псевдоэрозий шейки матки, весьма противоречивы. До конца не раскрыта роль эстрогенов, воспалительных заболеваний внутренних гениталий и родовых травм в развитии псевдоэрозий шейки матки. К заболеваниям, осложняющим течение псевдоэрозий, относятся воспалительные процессы, диспластические изменения эпителия эктоцервикса, фоновые процессы [5], однако прогностическая значимость данных факторов риска и сопутствующих заболеваний разнится от территории проживания женщин и имеет свои особенности и различия.

В Кыргызской Республике работ, направленных на изучение прогностической значимости риск-факторов и анализа значимости комбинации факторов риска, не проводилось, следовательно, существует необходимость продолжения углубленных исследований в данном направлении для оптимизации методов профилактики и лечения эктопий шейки матки.

В связи с этим представляет научный и практический интерес исследование, посвященное данному направлению, а отсутствие научных работ в Кыргызской Республике подтверждает актуальность выполненной работы.

Цель исследования: определить прогностическую значимость факторов риска в развитии осложненного течения эктопий шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

База исследования – Национальный центр охраны материнства и детства (НЦОМид) МЗ КР.

Проведено двунаправленное когортное исследование, при этом схема исследования ретроспективная (основанием для включения в группу явилось наличие эктопии шейки матки), а сбор информации – проспективный (выявление факторов риска).

Таблица 1

Дизайн исследования

По цели	Описательно-аналитическое
По методологии	Смешанное
По позиции исследователя	Наблюдательное
По времени наблюдения	Динамическое (продольное)

Необходимый объем выборки и ее репрезентативность были рассчитаны по методике Е.А. Шигана [6], исследование повышенной точности $n = 400$, $p < 0,001$, $99,9\%$, $t = 3,2$.

Объектом исследования стали 850 женщин репродуктивного возраста, первая группа (основная) – женщины с эктопией шейки матки, вторая группа (контрольная) – 350 условно здоровых женщин.

Набор групп проводился по обращаемости в Центр планирования семьи «Брак и семья» клинического родильного дома НЦОМид за 2016 г.

Единица исследования – женщины репродуктивного возраста.

Предмет исследования – шейка матки и репродуктивное здоровье.

Исследование основано на первичной информации, источником которой послужили данные, собранные при обращении женщин в кабинет патологии шейки матки: анамнез, жалобы, объективный осмотр, углубленное полное обследование (клиническое, лабораторное, инструментальное).

Были рассчитаны: относительные величины (Р) и их ошибки (mp), относительный риск (RR) – для количественной оценки воздействия фактора, доля добавочного риска (AR, %) – для оценки действия фактора в создании заболеваемости, этиологическая доля (EF, %) – пропорциональный привнесенный риск за счет воздействия фактора на болезнь, для моделирования влияния предикторов на исход – регрессионный анализ.

Для оценки статистически значимой разницы выбран коэффициент *Стьюдента*, в качестве значений вероятности безошибочного прогноза были выбраны критерии статической значимости ошибки – менее

5 % двусторонняя ($p < 0,05$), при 95 % доверительном интервале, и статистической мощности – 80 %-ная мощность. Ранговая значимость вычислялась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета Центра по контролю заболеваемости США OpenEpi 3.03.

Таблица 2
Оценка степени обусловленности фактора риска

Степень обусловленности	p	RR	EF, %
отсутствует	$> 0,05$	$0 < RR \leq 1$	–
малая	$< 0,05$	$1 < RR \leq 1,5$	< 33
средняя	$< 0,01$	$1,5 < RR \leq 2$	33–50
высокая	$< 0,001$	$2 < RR \leq 3,2$	51–66
очень высокая	$< 0,001$	$3,2 < RR \leq 5$	67–80
почти плотная	$< 0,001$	$RR > 5$	81–90
плотная	$< 0,001$	$RR = 10$	90
	$< 0,001$	$RR = 20$	95
	$< 0,001$	$RR = 100$	99

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления факторов риска, выступающих предикторами возникновения и развития осложненных форм эктопий шейки матки у женщин репродуктивного возраста, проведено углубленное комплексное медицинское обследование.

Средний возраст беременных женщин в основной группе составил $25,8 \pm 2,5$ года, в группе контроля – $25,6 \pm 2,5$ соответственно, статистически значимой разницы в группах не выявлено, $p > 0,005$, т.е. группы сопоставимы.

При проведении кольпоскопии выявлено (табл. 3), что у женщин основной группы эктопия шейки матки встречается в со-

четании с другой патологией шейки матки в 40,3 % случаев, что статистически значимо чаще, чем в группе контроля – 1,7 %, $t = 14,9$, $p < 0,001$.

На эктропион шейки матки приходится первое ранговое место в структуре выявленной сопутствующей патологии шейки матки у женщин исследуемых групп, он был выявлен у 49 женщин основной группы (12,3 %) и у 6 женщин (0,3 %) в группе контроля, но статистически значимо реже, $t = 7,4$, $p < 0,001$. Кроме того в основной группе у 35 женщин (8,8 %) встречался полип цервикального канала, $t = 6,3$, $p < 0,001$. Третье ранговое место приходится на О. Naboti, которые были у 32 женщин (8,0 %), что статистически значимо чаще, чем в группе контроля – у 3 женщин (0,9 %), $t = 4,8$, $p < 0,001$. Эктопии сопровождалась гипертрофией шейки матки у 26 женщин (6,5 %), что также статистически значимо чаще группы контроля (1 женщина – 0,3 %), $t = 5,0$, $p < 0,001$. Деформация шейки матки была зарегистрирована в обеих группах, но в основной статистически значимо чаще (основная – 3,0 %, контрольная – 0,3 %), $t = 2,9$, $p = 0,004$. Кроме того кандиломатоз статистически значимо чаще выявлен в основной группе, у четырех женщин или в 1,0 % случаев, $t = 2,0$, $p = 0,04$. В основной группе были также выявлены кисты шейки матки у двух женщин (0,5 %) и рубец шейки матки после деструкции у одной женщины (0,3 %).

Таким образом, при проведении кольпоскопии выявлена осложненная эктопия шейки матки у 40,3 % женщин. Эктопия шейки матки в данной группе сочеталась: с эктропионом (12,3 %), полипом цервикального канала (8,8 %), О. Naboti (8,0 %), гипертрофией (6,5 %), деформацией (3,0 %), кандиломатозом (1,0 %), кистой (0,5 %) и рубцом после ДЭК (0,3 %).

Таблица 3

Фоновые заболевания шейки матки

Виды патологии	Группы женщин				t	p
	Основная		Контрольная			
	n = 400		n = 350			
	Абс.	P ± mp	Абс.	P ± mp		
Всего выявлено патологии:	161	40,3 ± 2,5	6	1,7 ± 0,7	14,9	< 0,001
Эктропион	49	12,3 ± 1,6	1	0,3 ± 0,3	7,4	< 0,001
Полип цервикального канала	35	8,8 ± 1,4	—	—	6,3	< 0,001
Ovuli Naboti	32	8,0 ± 1,4	3	0,9 ± 0,5	4,8	< 0,001
Гипертрофия шейки матки	26	6,5 ± 1,2	1	0,3 ± 0,3	5,0	< 0,001
Деформация шейки матки	12	3,0 ± 0,9	1	0,3 ± 0,3	2,9	0,004
Кандиломатоз	4	1,0 ± 0,5	—	—	2,0	0,04
Киста шейки матки	2	0,5 ± 0,4	—	—	1,3	0,21
Рубец шейки матки после деструкции	1	0,3 ± 0,3	—	—	1,0	0,31

Таблица 4

Гинекологические заболевания

Показатель	Группы женщин				t	p
	Основная		Контрольная			
	n = 400		n = 350			
	Абс.	P ± mp	Абс.	P ± mp		
Всего выявлено заболеваний:	1290	322,5 ± 0,0	15	4,3 ± 1,1	289,3	< 0,001
Цервицит	392	98,0 ± 0,7	2	0,6 ± 0,4	120,8	< 0,001
Вагинит	373	93,3 ± 1,3	2	0,6 ± 0,4	68,2	< 0,001
НМЦ (НЛФ)	197	49,3 ± 2,5	5	1,4 ± 0,6	18,7	< 0,001
Невынашивание беременности	89	22,3 ± 2,1	–	–	10,6	< 0,001
Хронический эндометрит	69	17,3 ± 1,9	1	0,3 ± 0,3	8,8	< 0,001
АМК	49	12,3 ± 1,6	1	0,3 ± 0,3	7,4	< 0,001
Хронический сальпингоофорит	47	11,8 ± 1,6	2	0,6 ± 0,4	6,8	< 0,001
Миома матки	22	5,5 ± 1,2	1	0,3 ± 0,3	4,2	< 0,001
Бесплодие	21	5,3 ± 1,1	–	–	4,8	< 0,001
Киста яичника	13	3,3 ± 0,9	–	–	3,7	< 0,001
Эндометриоз	12	3,0 ± 0,9	1	0,3 ± 0,3	2,9	0,004
Полип эндометрия	6	1,5 ± 0,6	–	–	2,5	0,01

В контрольной группе было выявлено, по убывающей: эктропион (0,3%), O. Naboti (0,9%), гипертрофия (0,3%) и деформация шейки матки (0,3%).

Учитывая, что эктопия шейки матки, по данным ученых ближнего и дальнего зарубежья, является мультифакториальным заболеванием, нами проведено углубленное гинекологическое обследование женщин обеих групп с лабораторной диагностикой и УЗИ исследованием.

В ходе обследования установлено, что у женщин основной группы выявлено 1290 гинекологической патологии, что составило 322,5%, т.е. на каждую женщину с эктопией шейки матки приходится по 3,2 заболевания (табл. 4). При этом в группе контроля у женщин также выявлена гинекологическая патология, которая встречалась у 15 женщин (4,3%), что статистически значимо реже основной группы, $t = 289,3$, $p < 0,001$. Полученные данные указывают на то, что эктопии шейки матки развиваются у женщин на фоне неблагополучия в органах репродуктивной системы, что требует от врачей клиницистов при выявлении эктопий проведения более углубленного обследования женщин с целью коррекции выявленной патологии, которая осложняет течение эктопии шейки матки.

В табл. 4 представлена выявленная патология в виде убывания, из данных таблицы видно, что гинекологические заболевания можно разделить на две категории – воспалительные и эндокринные нарушения.

Первое ранговое место в основной группе приходится на цервициты, выявленные у 392 женщин (98,0%), что статистически

значимо чаще группы контроля (0,6%), $t = 120,8$, $p < 0,001$. На втором месте вагиниты, выявленные у 373 женщин основной группы (93,9%), что также статистически значимо чаще группы контроля (0,6%), $t = 68,2$, $p < 0,001$. Третье ранговое место приходится на нарушения менструального цикла (НМЦ), связанные с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) или по-другому – абсолютной или относительной гиперэстрогенией. Данная патология была выявлена у 197 женщин основной группы (49,3%), что статистически значимо чаще группы контроля (1,4%), $t = 18,7$, $p < 0,001$. Невынашивание беременности было выявлено у каждой 5-й женщины основной группы (у 89 женщин – 22,3%), в контрольной группе данная патология не встречалась. Пятое ранговое место в основной группе приходится на хронический эндометрит, который был диагностирован у 69 женщин (17,3%), что статистически значимо чаще группы контроля (0,3%), $t = 8,8$, $p < 0,001$. Аномальные маточные кровотечения (АМК) были выявлены у 49 женщин основной группы (12,3%), что также статистически значимо чаще группы контроля (0,3%), $t = 7,4$, $p < 0,001$. Следующим в ранговой значимости является хронический сальпингоофорит, выявленный у 47 женщин основной группы (11,8%), в группе контроля – у 2 женщин (0,6%), $t = 6,8$, $p < 0,001$. Миомы матки были выявлены у 22 женщин с эктопией шейки матки (5,5%), а в группе контроля у 1-й женщины (0,3%), статистически значимость между группами составила, $t = 4,2$, $p < 0,001$. Кроме того были выявлены в основной группе бесплодие

у 21 женщины (5,3%) и кисты яичников у 13 женщин (3,3%), которые не были зарегистрированы в группе контроля. Эндометриоз был выявлен у 12 женщин основной группы (3,0%), что статистически значимо чаще группы контроля (0,3%), $t = 2,9$, $p = 0,004$. В основной группе также были выявлены полипы эндометрия у 6 женщин (1,5%), в группе контроля данная патология не встречалась.

У женщин с эктопией шейки матки была выявлена гинекологическая патология, представленная: цервицитами (98,0%), вагинитами (93,3%), НМЦ (49,3%), невынашиванием беременности (22,3%), хроническим эндометритом (17,3%), АМК (12,3%), хроническим сальпингоофоритом (11,8%), миомой матки (5,5%), бесплодием (5,3%), кистами яичников (3,3%), эндометриозом (3,0%) и полипами эндометрия (1,5%).

В группе контроля гинекологическая патология представлена: НМЦ (1,4%), цервицитами (0,6%), вагинитами (0,6%), хроническим сальпингоофоритом (0,6%), хроническим эндометритом (0,3%), АМК (0,3%), миомой матки (0,3%) и эндометриозом (0,3%).

В табл. 5 представлена соматическая патология, как видно из таблицы, у женщин с эктопией шейки матки (основная группа) выявлено 289 заболеваний, что составило 72,3%, т.е. данная патология встречалась у каждой 3-й женщины. В группе контроля у 22 женщин также при обследовании была установлена соматическая патология (6,3%), статистически значимая разница между группами составила, $t = 25,8$, $p < 0,001$.

Класс инфекционные и паразитарные болезни занимает первое ранговое место среди соматической патологии, выявленной у женщин с эктопией шейки матки, данная

патология была выявлена у 179 женщин (44,8%), что статистически значимо чаще группы контроля (4,9%), $t = 14,4$, $p < 0,001$. На втором ранговом месте болезни мочевыводящей системы, выявленные у 63 женщин (15,8%), а в группе контроля у 1-й женщины (0,3%), $t = 8,5$, $p < 0,001$. Третье ранговое место приходится на болезни эндокринной системы (21 женщина – 5,3%), $t = 4,8$, $p < 0,001$. На болезни крови и кроветворных органов приходится четвертое ранговое место, выявлена данная патология у 17 женщин основной группы (4,3%), что статистически значимо чаще группы контроля (1,1%), $t = 2,7$, $p = 0,006$. Кроме того в отличие от группы контроля в основной группе выявлены сердечно-сосудистые заболевания у четырех женщин (1,0%), статистически значимая разница составила, $t = 2,0$, $p = 0,04$. Болезни органов пищеварения были выявлены в основной группе у двух женщин (0,5%), статистически значимой разницы при этом не установлено, $t = 1,3$, $p < 0,21$. У одной женщины основной группы выявлена патология органов дыхания (0,3%), $t = 1,0$, $p < 0,31$ и выявлены болезни нервной системы также у одной женщины (0,03%), $t = 1,0$, $p < 0,31$ и у одной женщины выявлена онкологическая патология (0,3%), $t = 1,0$, $p < 0,31$.

Таким образом, соматическая патология у женщин основной группы с эктопией шейки матки представлена болезнями: инфекционными и паразитарными (44,8%), мочевыводящей системы (15,8%), эндокринной системы (5,3%), крови и кроветворных органов (4,3%), сердечно-сосудистыми болезнями (1,0%), органов пищеварения (0,5%), органов дыхания (0,3%), нервной системы (0,3%) и онкологическими (0,3%).

Таблица 5

Соматическая патология

Виды патологии	Группы женщин				t	p
	Основная		Контрольная			
	n = 400		n = 350			
	Абс.	P ± mp	Абс.	P ± mp		
Всего выявлено заболеваний:	289	72,3 ± 2,2	22	6,3 ± 1,3	25,8	< 0,001
Инфекционные и паразитарные болезни	179	44,8 ± 2,5	17	4,9 ± 1,2	14,4	< 0,001
Болезни мочевыводящей системы	63	15,8 ± 1,8	1	0,3 ± 0,3	8,5	< 0,001
Болезни эндокринной системы	21	5,3 ± 1,1	—	—	4,8	< 0,001
Болезни крови, кроветворных органов	17	4,3 ± 1,0	4	1,1 ± 0,6	2,7	0,006
Сердечно-сосудистые заболевания	4	1,0 ± 0,5	—	—	2,0	0,04
Болезни органов пищеварения	2	0,5 ± 0,4	—	—	1,3	0,21
Болезни органов дыхания	1	0,3 ± 0,3	—	—	1,0	0,31
Болезни нервной системы	1	0,3 ± 0,3	—	—	1,0	0,31
Онкологические заболевания	1	0,3 ± 0,3	—	—	1,0	0,31

У женщин группы контроля выявлены, по убывающей: инфекционные и паразитарные болезни (4,9%), болезни крови и кроветворных органов (1,1%) и болезни мочевыводящей системы (0,3%).

Полученные данные легли в основу расчета степени обусловленности и этиологической доли, выявленных факторов риска развития осложненных эктопий шейки матки.

Как видно из табл. 6, относительный риск развития осложненной эктопии шейки матки при наличии сопутствующей гинекологической заболеваемости составил 77,1%, в структуре данной заболеваемости степень обусловленности различной патологии имеет свои особенности, но все они являются детерминирующими. Количественная оценка воздействия данных факторов риска выявила, что полной степенью обусловленности является наличие цервицита (163,3) и вагинита (155,5). Доля добавочного риска при наличии этих заболеваний составила более 90,0%, а пропорциональный привнесенный риск за счет воздействия данной патологии на развитие осложненной эктопии равен 99,4%. Далее по значимости воздействия следуют хронический эндометрит (57,7), АМК (41,0) и НМЦ (35,2). Однако расчет доли добавочного риска (AR) показал, что наличие гиперэстрогении при НМЦ (НЛФ) в 2–3 раза увеличивает риск развития осложненной эктопии, чем эндометрит и АМК. При этом этиологическая доля воздействия этих факторов составляет 97,2–98,2%.

Хронический сальпингоофорит (19,7), миома матки (18,3) и эндометриоз (10,0) также влияют на развитие осложненной эктопии шейки матки, с высокой степенью доли добавочного риска и полной обусловленностью этиологической доли.

Таким образом, гинекологическая заболеваемость имеет полную степень обусловленности

развития осложненных эктопий шейки матки (RR = 77,1; AR = 327,0%; EF = 98,7%). По степени обусловленности структура данной патологии представлена: цервицитами (RR = 163,3; AR = 97,4%; EF = 99,4%), вагинитами (RR = 155,5; AR = 92,7%; EF = 99,4%), хроническими эндометритами (RR = 57,7; AR = 17,0%; EF = 98,2%), АМК (RR = 41,0; AR = 12,0%; EF = 97,6%), НМЦ (RR = 35,2; AR = 47,9%; EF = 97,2%), хроническими сальпингоофоритами (RR = 19,7; AR = 11,2%; EF = 94,9%), миомой матки (RR = 18,3; AR = 5,2%; EF = 94,5%) и эндометриозом (RR = 10,0; AR = 2,7%; EF = 90,0%).

Далее нами рассчитана степень обусловленности воздействия соматической патологии на осложненное течение эктопии шейки матки, как видно из табл. 7, данная патология вносит полный пропорциональный привнесенный риск воздействия (RR = 11,5; AR = 66,0%; EF = 91,3%). Из общей структуры данной патологии полной степенью обусловленности являются заболевания мочевыводящей системы (RR = 52,7; AR = 15,5%; EF = 98,1%), инфекционные и паразитарные болезни (RR = 9,1; AR = 39,9%; EF = 89,1%) и болезни крови и кроветворных органов (RR = 3,9; AR = 3,2%; EF = 74,4%).

Эктопия шейки матки в советской школе относилась к фоновым заболеваниям, осложненное ее течение обуславливается наличием комбинации других патологических проявлений на шейке матки (табл. 8), что в полной степени обуславливает развитие осложненной эктопии (RR = 23,7; AR = 38,6%; EF = 95,8%). При этом нами установлено, что полной степенью обусловленности развития осложненной эктопии являются: эктропион (RR = 41,0; AR = 12,0%; EF = 97,6%), гипертрофия (RR = 21,7; AR = 6,2%; EF = 95,4%), деформация (RR = 10,0; AR = 2,7%; EF = 90,0%) и О. Naboti (RR = 8,9; AR = 7,1%; EF = 88,8%).

Таблица 6

Прогностическая значимость риск-факторов гинекологической патологии в осложненном течении эктопий шейки матки

Риск-фактор	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Гинекологическая патология	331,3	4,3	77,1	327,0	98,7
Цервицит	98,0	0,6	163,3	97,4	99,4
Вагинит	93,3	0,6	155,5	92,7	99,4
Хронический эндометрит	17,3	0,3	57,7	17,0	98,2
АМК	12,3	0,3	41,0	12,0	97,6
НМЦ (НЛФ)	49,3	1,4	35,2	47,9	97,2
Хронический сальпингоофорит	11,8	0,6	19,7	11,2	94,9
Миома матки	5,5	0,3	18,3	5,2	94,5
Эндометриоз	3,0	0,3	10,0	2,7	90,0

Таблица 7

Прогностическая значимость риск-факторов соматической патологии, осложняющих течение эктопий шейки матки

Риск-фактор	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Соматическая патология	72,3	6,3	11,5	66,0	91,3
Болезни мочевыводящей системы	15,8	0,3	52,7	15,5	98,1
Инфекционные и паразитарные болезни	44,8	4,9	9,1	39,9	89,1
Болезни крови, кроветворных органов	4,3	1,1	3,9	3,2	74,4

Таблица 8

Прогностическая значимость риск-факторов фоновой патологии шейки матки, осложняющей течение эктопий шейки матки

Риск-фактор	R1	R2	RR	AR, %	EF, %
Фоновая патология	40,3	1,7	23,7	38,6	95,8
Эктропион	12,3	0,3	41,0	12,0	97,6
Гипертрофия шейки матки	6,5	0,3	21,7	6,2	95,4
Деформация шейки матки	3,0	0,3	10,0	2,7	90,0
Ovuli Naboti	8,0	0,9	8,9	7,1	88,8

Выводы

Таким образом, оценка репродуктивного здоровья женщин с эктопиями шейки матки, по обращаемости в центр планирования семьи «Брак и семья» клинического родильного дома Национального центра охраны материнства и детства МЗ КР позволила сделать следующие выводы:

1. Средний возраст беременных женщин с эктопиями шейки матки составил $25,8 \pm 2,5$ года, в группе контроля – $25,6 \pm 2,5$ соответственно, $p > 0,005$.

2. Кольпоскопически выявлено, у женщин основной группы эктопия шейки матки встречается в сочетании с другой патологией шейки матки в 40,3 % случаев, что статистически значимо чаще группы контроля – 1,7%, $t = 14,9$, $p < 0,001$. Эктопия шейки матки сочеталась: с эктропионом (12,3 %), полипом цервикального канала (8,8 %), О. Naboti (8,0 %), гипертрофией (6,5 %), деформацией (3,0 %), кандиломатозом (1,0 %), кистой (0,5 %) и рубцом после ДЭК (0,3 %).

3. У женщин с эктопией выявлено 1290 гинекологической патологии (322,5 %), т.е. на каждую женщину приходится по 3,2 заболевания, в группе контроля – у 15 женщин (4,3 %), $t = 289,3$, $p < 0,001$. Выявленная гинекологическая патология представлена: цервицитами (98,0 %), вагинитами (93,3 %), НМЦ (49,3 %), невынашиванием беременности (22,3 %), хроническим эндометритом (17,3 %), АМК (12,3 %), хроническим сальпингоофоритом (11,8 %), миомой матки (5,5 %), бесплодием (5,3 %), кистами яичников (3,3 %), эндометриозом (3,0 %) и полипами эндометрия (1,5 %).

4. У женщин с эктопией шейки матки в 72,3 % выявлена соматическая патология, в группе контроля у 22 женщин (6,3 %), $t = 25,8$, $p < 0,001$. Данная патология представлена болезнями: инфекционными и паразитарными (44,8 %), мочевыводящей системы (15,8 %), эндокринной системы (5,3 %), крови и кроветворных органов (4,3 %), сердечно-сосудистыми (1,0 %), органов пищеварения (0,5 %), органов дыхания (0,3 %), нервной системы (0,3 %) и онкологическими (0,3 %).

5. Гинекологическая заболеваемость имеет полную степень обусловленности развития осложненных эктопий шейки матки ($RR = 77,1$; $AR = 327,0\%$; $EF = 98,7\%$), по степени обусловленности: цервициты ($RR = 163,3$; $AR = 97,4\%$; $EF = 99,4\%$), вагиниты ($RR = 155,5$; $AR = 92,7\%$; $EF = 99,4\%$), хронические эндометриты ($RR = 57,7$; $AR = 17,0\%$; $EF = 98,2\%$), АМК ($RR = 41,0$; $AR = 12,0\%$; $EF = 97,6\%$), НМЦ ($RR = 35,2$; $AR = 47,9\%$; $EF = 97,2\%$), хронические сальпингоофориты ($RR = 19,7$; $AR = 11,2\%$; $EF = 94,9\%$), миома матки ($RR = 18,3$; $AR = 5,2\%$; $EF = 94,5\%$) и эндометриоз ($RR = 10,0$; $AR = 2,7\%$; $EF = 90,0\%$).

6. Соматическая патология вносит также полный пропорциональный привнесенный риск воздействия ($RR = 11,5$; $AR = 66,0\%$; $EF = 91,3\%$), полной степенью обусловленности являются: заболевания мочевыводящей системы ($RR = 52,7$; $AR = 15,5\%$; $EF = 98,1\%$), инфекционные и паразитарные болезни ($RR = 9,1$; $AR = 39,9\%$; $EF = 89,1\%$) и болезни крови и кроветворных органов ($RR = 3,9$; $AR = 3,2\%$; $EF = 74,4\%$).

7. Осложненные эктопии шейки обусловлены комбинацией нескольких патологических проявлений на шейке матки (RR = 23,7; AR = 38,6%; EF = 95,8%), при этом полной степенью обусловленности являются: эктропион (RR = 41,0; AR = 12,0%; EF = 97,6%), гипертрофия (RR = 21,7; AR = 6,2%; EF = 95,4%), деформация (RR = 10,0; AR = 2,7%; EF = 90,0%) и O. Naboti (RR = 8,9; AR = 7,1%; EF = 88,8%).

Заключение

Полученные в ходе исследования данные доказывают высокий уровень неблагополучия в репродуктивном здоровье женщин с эктопиями шейки матки, а оценка прогностической значимости выявленных факторов риска доказывает многофакторность развития осложненных эктопий. Для врачей практического здравоохранения при выборе тактики лечения эктопий шейки матки таблица прогностической значимости риск-факторов станет аргументом более углубленного обследования женщин для принятия решений по поводу ведения данной категории лиц. Необходимость коррекции соматической и гинекологической патологии до деструкции шейки матки позволит

снизить необоснованную хирургическую активность. Доказанная в исследовании высокая этиологическая доля воспалительных заболеваний требует проведения этиотропной антибактериальной и противовоспалительной терапии при ведении женщин с эктопией шейки матки.

Список литературы

1. Самигуллина А.Э., МаксUTOва Э.М., Сарыбоева К.А. Оценка эффективности вагинального раствора ибупрофена изобутоламмония при лечении вагинитов // Здоровье матери и ребенка. 2016. Т. 8. № 1. С. 52.
2. Атабиева А.Д., Пикуза Т.В., Чилова Р.А., Жукова Э.В., Трифонова Н.С. Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. Вып. 4. С. 73.
3. Андреева Н.А., Ильина Н.А. Патогенетические особенности эктопий шейки матки у женщин Мордовии // Международный научно-исследовательский журнал. 2012. Вып. 2. С. 3–5.
4. Куперт А.Ф., Солодун Ю.В. Клинико-морфологические особенности при различных типах псевдоэрозии шейки матки // Сибирский медицинский журнал. 1994. Т. 1. № 1–2. С. 13–16.
5. Куперт А.Ф. Классификация и лечение псевдоэрозий шейки матки // Сибирский Медицинский журнал. 1998. Т. 3. № 14. С. 10.
6. Чернова Н.Е. Медицинская статистика: учеб. пособие Бишкек, 2006. 23 с.

УДК 616.36-004:616.36-002

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РАЗВИТИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ**¹Ташполотова А.Ш., ²Суранбаева Г.С.**¹*Жалал-Абадская областная объединенная клиническая больница,
Жалал-Абад, e-mail: gul1967@inbox.ru;*²*Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина» МЗ КР,
Республиканский научно-практический центр по контролю вирусных инфекций, Бишкек*

В работе приведены результаты этиологической верификации хронических вирусных гепатитов, в цирротической стадии болезни, в целях уточнения диагноза и принятия соответствующих лечебно-профилактических мероприятий. Данное исследование было проведено на базе Республиканского научно-практического центра по контролю вирусных инфекций. Под нашим наблюдением находилось 260 пациентов с циррозом печени. Главной причиной цирроза печени было инфицирование вирусами гепатитов. При этом диагностированы следующие формы хронических гепатитов: дельта (ХГД) у 48% больных, В – в 18% случаев, С – у 24% заболевших. Остальные 10% случаев гепатитов составили невирусные формы: алкогольный – 2,6% от общего числа случаев, аутоиммунный гепатит – 1,6%, токсический гепатит наблюдался в 0,8% случаев. В 5% случаев этиологию цирроза печени выявить не удалось. Анализ вирусологических данных показал, что у больных с хроническим вирусным гепатитом D, осложненным циррозом печени, имела место повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%) из 125 случаев. У подобных пациентов уменьшалась степень альбумина в крови и увеличивалось содержание гамма-глобулинов, что указывало на диспротеинемию, которая может рассматриваться как значительный биохимический синдром, проявляющийся в основном в цирротической стадии заболевания. Существенную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени сыграло превалирование репликативной фазы хронических гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%). Наибольшее число проб, представленных в исследовании, приходилось на HCV генотипа 1b (67%).

Ключевые слова: цирроз печени, хронический гепатит, генотип, клиника, диагностика**THE ROLE OF VIRAL HEPATITIS IN THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS****¹Tashpolotova A.Sh., ²Suranbaeva G.S.**¹*Jalal-Abad Regional Amalgamated Clinical Hospital, Jalal-Abad, e-mail: gul1967@inbox.ru;*²*Scientific and Production Centre for Preventive Medicine, Bishkek*

The paper presents the results of etiological verification of chronic viral hepatitis, in the cirrhotic stage of the disease, in order to clarify the diagnosis and the adoption of appropriate therapeutic and preventive measures. This study was conducted on the basis of the Republican Scientific and Practical Center For The Control Of Viral Infections. 260 patients with liver cirrhosis were under our observation. The main cause of liver cirrhosis was infection with hepatitis viruses. Meanwhile, the following forms of chronic hepatitis were diagnosed: Delta (CHD) in 48% of patients, B – in 18% of cases, C – in 24% of patients. The remaining 10% of hepatitis cases were non-viral: alcoholic – 2.6% of the total number of cases, autoimmune hepatitis – 1.6%, toxic hepatitis was observed in 0.8% of cases. In 5% of cases, the etiology of liver cirrhosis could not be detected. Analysis of virological data showed that patients with chronic viral hepatitis D complicated by liver cirrhosis had an increased replication of HDV infection (91/73%) in 125 cases. In such patients, the level of albumin in the blood decreased, and the content of gamma globulins increased, indicating dysproteinemia which can be considered as an important biochemical syndrome, manifested mainly in the cirrhotic stage of the disease. A significant role in the development of progressive liver cirrhosis was played by the prevalence of the replication phase of chronic viral hepatitis B and C (35/74% and 54/87%). HCV genotype 1b (67%) accounted for the largest number of samples presented in the studies.

Keywords: liver cirrhosis, chronic hepatitis, genotype, clinic, diagnosis

Вирусы гепатитов В, С, D являются основными причинами формирования цирроза печени. Следствием развития цирроза печени является ее неспособность выполнять свои основные функции, что приводит к нарушению деятельности всего организма и, нередко, к летальному исходу. Цирроз печени имеет необратимый характер, что является важным прогностическим показателем с необходимостью своевременного назначения лечения и профилактических мер. Вирусные гепатиты В и С приводят к развитию цирроза в 15–26% от всех случаев случаев хронической инфекции. По данным динамического клинического на-

блюдения, цирроз печени у хронических носителей HBsAg наблюдается в 10% случаев, по данным же морфологического контроля – в 20–60% [1]. А в государствах Центральной Азии частота цирроза печени, из числа носителей HBsAg, достигает примерно 2% в год.

Согласно нашим наблюдениям, при хроническом гепатите С, цирроз печени развивается преимущественно у лиц старше 50 лет, где он обнаруживается примерно, в 50% случаев от общего числа лиц этого контингента. При этом наиболее высокая частота формирования цирроза в случае HCV – генотипом 1b [2]. По другим источ-

никам, частота формирования цирроза печени различными генотипами HCV почти одинакова [3]. Следовательно, этиологический диагноз требует неотъемлемой индикации специфических маркеров HCV (HCV-РНК, анти-HCV).

При хроническом ГД заболевание протекает с высокой степенью циррозогенности. При этом в сравнении с хроническими сывороточными гепатитами иной этиологии, цирроз печени развивается гораздо чаще и в гораздо ранние сроки. Так, уже в ранние сроки выявляются отечно-асцитический синдром. При хронических гепатитах наблюдается ряд и других осложнений, таких как портальная гипертензия, спленомегалия и кровотечения из варикозных вен пищевода [4, 5].

В данное время в мире частота цирроза печени составляет около 20–40 случаев на 100 тыс. населения. Однако этот показатель все же неуклонно возрастает. Ежегодно от цирроза печени умирает около 2 млн человек. Совместно цирроз и рак печени оказываются причиной 90–95% от всех случаев летальных исходов при хронических заболеваниях печени. Цирроз печени входит в список основных причин смерти. Смертность населения от цирроза печени в возрасте от 35 до 60 лет достигает до 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Частота развития цирроза печени у мужчин выше, чем у женщин, примерно в 1,5–3 раза [6]. Однако у 10–20% больных истинную причину цирроза печени установить все же не удается.

Большое количество больных циррозом печени, наблюдавшихся в Кыргызской Республике (38,8 на 100 тыс. нас. 2017 г.), обусловило и высокую летальность. Показатели смертности от цирроза печени в Республике колеблются в пределах 37,7–25,5 на 100 тыс. нас. на протяжении 10 лет наблюдения. Остаются, однако, на высоком уровне высокие показатели смертности среди трудоспособного населения. В связи с этим данная проблема показывает особую актуальность в Кыргызской Республике, и для ее решения требуется этиологическая верификация хронических вирусных гепатитов, особенно в цирротической стадии. Это необходимо в целях уточнения диагноза и организации адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучение этиологической верификации цирроза печени.

Материалы и методы исследования

В целях этиологической верификации возбудителя цирроза печени нами были отобраны 260 пациентов амбулаторно-поликлинической сети и стационар-

ных учреждений, имевших диагноз цирроз печени. У них производились биохимические анализы крови, включающие определение активности ферментов АСТ и АЛТ, тимоловой пробы, уровней билирубина, содержание общего белка и его фракций, выявление специфических маркеров вирусов гепатитов.

Этиологически документированный диагноз хронических вирусных гепатитов устанавливали на основании выявления в крови маркеров инфицирования вирусами ВГВ (HbsAg, HBc-IgM IgG, HBeAg), ВГД (HDV-IgG), ВГС (HCVIg(total)). Тесты на наличие ДНК – ВГВ и РНК – ВГС проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР). При неverified случаях нами проводились ANA, AMA исследования в целях исключения аутоиммунного цирроза.

Для диагностики цирроза печени дополнительно использовали следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование, компьютерная томография и фиброскан исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа обследованных больных состояла из лиц мужского пола – (58%) и женщин (42%). Среди больных с циррозом печени преобладали взрослые люди (рис. 1).

Приведенные на рис. 1 данные показывают, что заболеванию циррозом печени в наибольшей степени подвержены люди 55–59-летнего возраста. Среди детей отмечен лишь один случай.

Рис. 2 показывает, что основной причиной цирроза печени является инфицирование вирусами гепатитов. У обследуемых пациентов был диагностирован хронический гепатит дельта (ХГД) – 48%, хронический гепатит С – 24%, хронический вирусный гепатит В – 18%, алкогольный гепатит – 2,6%, а аутоиммунный гепатит – 1,6% пациентов, 0,8% – составил токсический гепатит. В 5% случаев причину цирроза печени выявить не удалось.

Существенную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени, на наш взгляд, сыграло превалирование репликативной фазы хронических вирусных гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%) соответственно. Маркеры гепатитов В и С определялись методом ПЦР, констатирующим виремиею (таблица).

Результаты исследования, представленные в табл. 1, показали, что у 125 больных с хроническим вирусным гепатитом D осложнившимся циррозом печени, на момент исследования методом ПЦР была выявлена повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%). Эти данные свидетельствуют о том, что HDV приводит к подавлению вируса гепатита В, что согласуется с мнением других авторов. У 18% пациентов отмечена одновременная репликация ДНК HBV и РНК HDV – инфекций.

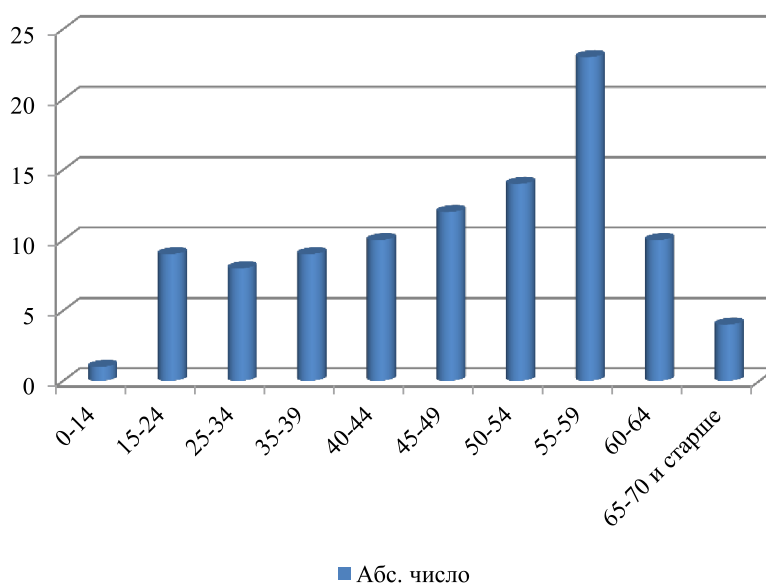


Рис. 1. Возрастная структура больных с циррозом печени (n = 260)

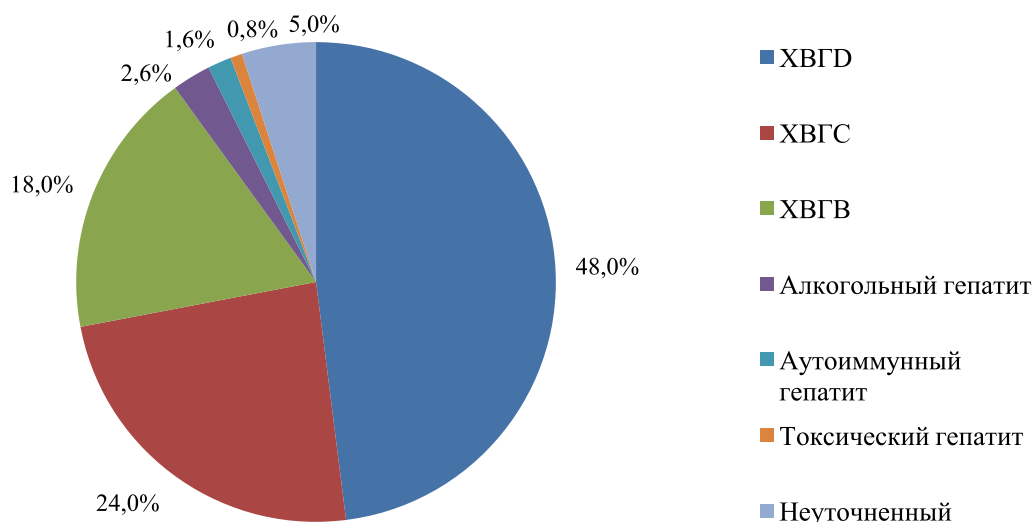


Рис. 2. Этиологическая структура циррозов печени (n = 260)

Наибольшее число хронических вирусных гепатитов представлено вариантом РНК-НСV. Учитывая клиническую диагностику генотипов HCV, было проведено изучение определяющих этих генотипов тяжесть заболевания и исход, во взаимосвязи с циррозом печени. Нами была обследована группа больных из 54 человек, которые имели в сыворотках крови РНК-НСV согласно сведениям ПЦР (рис. 3).

Впоследствии определения типа генотипов HCV получены следующие итоги:

тип 1a выявлен у 5 человек (9%), 1b – у 36 человек (67%), 2 – у 4 (7%) человек. За выявлен у 7 пациентов (13%), у 2 человек (4%) генотип РНК HCV не типировался (рис. 3).

Таким образом, из всех форм генотипов хронического вирусного гепатита С, наибольшее количество приходится на HCV генотипа 1b. У всех больных клинически был ярко выражен астеновегетативный синдром, проявлявшийся слабостью и повышенной утомляемостью. Диспепсический синдром (тошнота, рвота) наблюдался

у 92 % больных. У 8 больных в клинической картине болезни имела место желтуха. Более чем у половины больных течение заболевания осложнялось геморрагическим синдромом, проявлениями которого были носовое кровотечение, кровоточивость из десен, кровотечение из варикозных вен пищевода, петехиальная сыпь. У всех пациентов наблюдался также синдром portalной гипертензии. Большинство пациентов

67 % имели клинически выраженные асцит и отеки нижних конечностей. У 87 % больных отмечены спленомегалия и внепеченочные знаки (телеангиэктазия и пальмарная эритема).

Далее приведено описание клинической картины и вирусологические, биохимические сведения пациента хроническим гепатитом С, у которого был отмечен цирроз печени.

Результаты детекции ДНК HBV, РНК HDV и РНК HCV, в сыворотке крови больных с циррозом печени (n = 234)

Диагноз	Вариант ХВГ	Больные с циррозом печени	
		Абс. число	%
ХГВ	Репликативный ДНК HBV (+)	35	74
	Нерепликативный	12	26
	Всего	47	100
ХГС	Репликативный РНК HCV (+)	54	87
	Нерепликативный	8	13
	Всего	62	100
ХГД (ХГВ + D)	Монорепликативный РНК HDV (+) ДНК HBV (-)	91	73
	Монорепликативный РНК HDV (-) ДНК HBV (+)	11	9
	Одновременная репликация РНК HDV (+) ДНК HBV (+)	23	18,0
	Всего	125	100

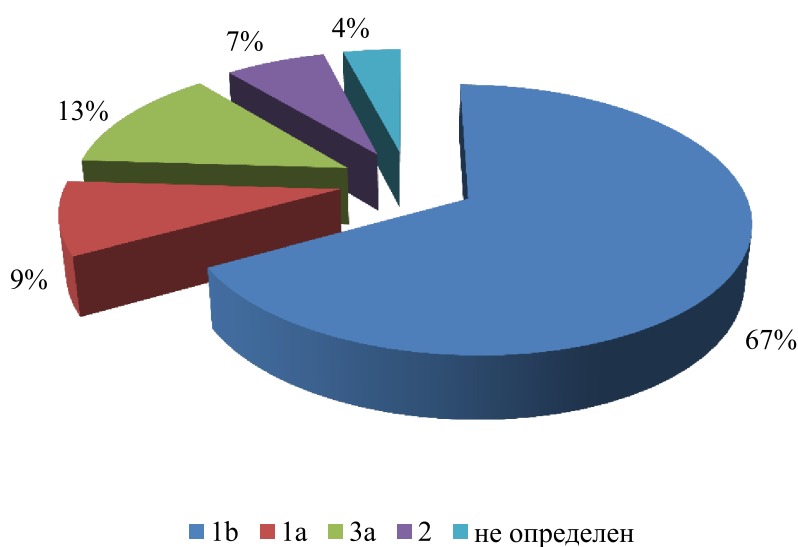


Рис. 3. Распределение генотипов HCV (n = 54)

Поступил на прием пациент А.К. в возрасте 45 лет 12 мая 2016 г. с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». При обращении в больницу больной жаловался на следующие проявленные симптомы, такие как головные боли, утомленность, зуд кожи и рвота. У пациента в эпидемиологическом анамнезе были выявлены следующие факторы риска: переливание крови, лечение у стоматолога и неоднократные оперативные вмешательства. При измерении артериального давления этот показатель был в пределах 132/80 мм.рт.ст. Наблюдалась умеренная желтушность кожных покровов. Консистенция печени была уплотненной. Отмечалось увеличение объема селезенки. Живот был слегка вздут. При пальпации определялось урчание. Согласно сведениям УЗИ-исследования у пациента были выявлены цирроз печени, портальная гипертензия, спленомегалия. Данные биохимического анализа крови были следующие: активность АЛТ составила 0,46 мкат, АСТ – 0,32 мкат, билирубин крови – 52,0 мкмоль/л, %, альбумины – 31,0 г/л, γ -глобулины – 42,0 %, тимоловая проба – 18,0 ед., протромбиновый индекс – 58,0. В развернутом анализе крови была выявлена тромбоцитопения, лейкопения и анемия первой степени. Данные иммуноферментного анализа свидетельствовали о наличии в крови маркера вирусного гепатита С.

При проведении фиброскан-исследования у пациента была выявлена эластичность печени, составляющая 38,1 КПа. Этот показатель соответствует более 90% стадии F4 по METAVIR. Результаты полимеразной цепной реакции показали наличие в крови РНК HCV с концентрацией 2643000 копий/мл.

Больному периодически проводили патогенетическую и дезинтоксикационную терапию гепатопротекторами, альбумином и витаминами. На фоне проводимой терапии общее состояние не улучшалось. В последующем, у больного появились носовое кровотечение и вздутие живота. Спустя 3 месяца после выполненной терапии, при плановом осмотре, у больного выявлен асцит. У больного показатели альбумина, глобулина и тромбоцита оставались на прежних уровнях. Активность уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина оставались без изменений. Согласно сведениям полимеразной цепной реакции в организме пациента имела место большая вирусная нагрузка РНК HCV-инфекции. Пациенту была рекомендована трансплантация печени, и он был го-

спитализован в ноябре 2017 г. в одну из больниц г. Дели. Он был выписан из больницы на 24-й день после операции в удовлетворительном состоянии. Пациенту регулярно производятся требуемые биохимические анализы крови и назначаются ультразвуковое исследование, фиброскан и ПЦР исследования. В данный момент больной регулярно принимает иммуносупрессорные лекарства. Данный приведенный клинический случай является подтверждением того, что в случае хронического вирусного гепатита С, с высокой вирусной нагрузкой РНК HCV, больные могут входить в группу риска быстрого перехода гепатита в цирроз печени.

Выводы

Таким образом, результаты проведенной верификации показывают, что в этиологической структуре цирроза печени у населения Кыргызской Республики доминирующее место занимают вирусы гепатитов В, С и D. Важную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени играет превалирование репликативной фазы хронических вирусных гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%) от общего числа. У больных хроническим вирусным гепатитом D, с циррозом печени, отмечается повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%). У 18% пациентов с хроническим вирусным гепатитом D отмечена одновременная репликация ДНК HBV и РНК HDV – инфекций. Выраженная активность печеночной патологии с нарастающим ее течением являются характерными признаками цирроза печени вирусной этиологии. Принимая во внимание неблагоприятные исходы при гепатитах В, С и D, огромную значимость представляют оперативная диагностика и назначение им соответствующей терапии.

Список литературы

1. Михайлов М.И. Вирусы гепатитов // Клиническая гепатология. 2009. № 1. С. 15–24.
2. Zhu Y., Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J. Gastroenterol.* 2013. vol. 19. no. 47. P. 8963–8973.
3. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 42–86.
4. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
5. Rizzetto M., Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012. vol. 32. no. 3. P. 211–219.
6. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. С. 26–28.

УДК 615(479)

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ МИКРОВОДОРОСЛИ «ЖИВАЯ ХЛОРЕЛЛА»,
«ЖИВЫХ НЕПАТОГЕННЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ»
И ФИТОПРОДУКТОВ ЧЕРНОМОРСКОГО ПОБЕРЕЖЬЯ КАВКАЗА**¹Туманова А.Л., ²Агрба В.З.¹Сочинский институт (филиал) РУДН (Российский университет дружбы народов),
Сочи, e-mail: tymanova@mail.ru;²ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии», Сочи, e-mail: agrba_vz@mail.ru

Исследования по изучению комплексного использования композиций биологически активных добавок (БАД) на основе производных микроводоросли «Живая хлорелла» и её культуральной среды с непатогенными штаммами «Живых пробиотиков» (лиофилизата пробиотического *Enterococcus faecium* L-3) показали перспективные результаты для повышения функционального состояния, работоспособности, а также восстановления спортсменов. Разработаны предельно допустимые концентрации и дозировки для экспериментального исследования БАД на основе производных микроводоросли «Живая хлорелла» и непатогенных штаммов «Живых пробиотиков», в соответствии с этапами спортивных и профессиональных нагрузок. Полученные результаты важны для решения вопросов расширения методов и источников получения лекарственного растительного сырья, повышения стабильности получаемых субстанций БАД и импортозамещения. Следует также отметить особую актуальность данной разработки в связи с прогрессивно растущей в последнее время лекарственной непереносимостью. Проведенный анализ предварительных исследований показал, что складываются реальные возможности потенцирования высокого оздоровительного эффекта при совмещении концентрата композиций БАД на основе производных микроводоросли «Живая хлорелла» с непатогенными штаммами «Живых пробиотиков». Очевидна возможность потенцирования их эффективности путём совмещения с БАВ и фитокомпозициями, задавая акценты в соответствии с необходимой соматической направленностью.

Ключевые слова: комплексное применение БАД, фитосинергетический эффект, оздоровление спортсменов, БАД для профилактики соматических расстройств

**PRE-CLINICAL STUDIES OF THE DRUG ON THE BASIS OF MICROWAVE
DERIVATIVES «CHLORELLA», «NONPATHOGENIC PROBIOTIC PRODUCTS»
AND PHYTOPRODUCTS OF THE BLACK SEA COAST OF THE CAUCASUS**¹Tumanova A.L., ²Agriba V.Z.¹Sochi Institute (branch) Peoples' Friendship University of Russia, Sochi, e-mail: tymanova@mail.ru;²Research Institute of Medical Primatology, Sochi, e-mail: agrba_vz@mail.ru

Studies on the study of the complex use of compositions of biologically active additives based on microalgae derivatives of *Chlorella vulgaris* and its culture medium with non-pathogenic probiotic strains *Enterococcus faecium* L-3. These studies have shown promising results for improving the functional state, performance, and recovery of athletes. maximum permissible concentrations and dosages for experimental research, in accordance with the stages of sports and professional loads. The obtained results are important for solving the problems of expanding the methods and sources of medicinal plant raw materials, increasing the stability of the obtained dietary supplements and import substitution. It should also be noted the particular relevance of this development of communication with the progressively increasing drug intolerance recently. The carried out analysis of preliminary studies has shown that there are real possibilities of potentiating a high health effect when combining the concentrate of nutraceuticals based on the microalga derivatives «Chlorella» with nonpathogenic strains of «probiotics». The possibility of potentiating their effectiveness by combining them with BAS and phytocompositions is obvious, setting the emphasis in accordance with the necessary somatic orientation.

Keywords: complex application of dietary supplements, phytosynergic effect, health improvement of athletes, biologically active additives for the prevention of somatic disorders

Спортивная медицина подтверждает необходимость применения и расширения диапазона БАД в практике коррекции, профилактики и лечения спортсменов высших достижений. Поиск и разработка новых соматически направленных БАД и их фитокомпозиционных сочетаний, обеспечивающих фитосинергетический эффект, – актуальны и имеют далеко идущую перспективу [1]. Сохраняется и 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. Это связано в первую очередь с поиском альтернативных синтетическим фармацевтическим средствам с относительно малой токсичностью, высокой эффективностью

применения. Перспективным в этом отношении представляется изучение растительных таксонов. Актуальными к разработке являются фитопродукты, ареалом распространения которых является Черноморское побережье Кавказа. К тому же набирают большую популярность методы естественного лечения, относящиеся к эндогенной терапии, и достижение эффективности в результате воздействия природных лечебных факторов и, по мнению современных специалистов, в различных сферах медицины, осуществляется менее специфичным путем через активацию адаптационных резервов организма [2].

В этом ключе особую актуальность приобретают исследования микроводорослей, как ценного источника БАВ природного происхождения. Несмотря на то, что в исследованиях выполненных в 1970–1990-х гг. в направлении пополнения запасов пищевого белка за счёт микроводорослей ожидания не оправдались, в ходе дальнейших фундаментальных и прикладных исследований было установлено, что всё же многие их разновидности могут синтезировать и накапливать широкий спектр уникальных БАВ, обладающих выраженным положительным действием на организм человека и животных в коммерчески значимых количествах [3].

Уже доказана регулируемая условиями внешней среды высокая пластичность метаболизма микроводорослей, что, в свою очередь, означает возможность управления биосинтезом ценных в биотехнологическом отношении соединений. С этих позиций микроводоросли продолжают быть объектом интенсивных исследований во многих странах мира и рассматриваются уже не как объект запасного питания в случае всемирного голода, а как ценнейший возобновляемый сырьевой ресурс для производства БАВ (каротиноидов, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, фикобилипротеинов, полиглюканов, антибиотиков, цитостатиков и др.). [4].

Микроводоросли представляют высокий сырьевой потенциал для фармацевтической и пищевой промышленности. Основа, обеспечивающая многофункциональный комплекс механизмов адаптации этих видов к резким и летальным для многих многоклеточных организмов изменениям условий внешней среды – чрезвычайно сложный метаболизм одноклеточных фототрофов, что и способствует повсеместному расселению микроводорослей в биосфере.

Перспективные в коммерческих целях БАВ из микроводорослей в большинстве являются вторичными метаболитами и ак-

кумулируются в клетках (или экскретируются за их пределы) даже при неблагоприятных условиях внешней среды для их роста и чаще всего при дефиците элементов питания.

Некоторые виды *Chlorophyceae* и *Euglenophyceae*, даже при лимите азота и фосфора способны накапливать например, каротиноиды (β -каротин, астаксантин, кантаксантин, зеаксантин, лютеин), *Dinoflagellata*, *Bacillariophyceae*, *Rodophyceae* и *Prymnesiophyceae* – полиненасыщенные жирные кислоты (γ -линоленовую, арахидоновую, эйкозапентаеновую и докозагексаеновую), *Cyanobacteria* и *Dinoflagellata* – вещества, обладающие антибактериальными, антивирусными, фунгицидными, антипротозойными и противоопухолевыми свойствами (короткоцепочечные жирные кислоты, гликолипиды, сульфоллипиды, акриловую кислоту, фенолы и их бромпроизводные, терпеноиды, N-гликозиды, акролилхолины, β -дикетоны, алкалоиды) в промышленно значимых количествах.

Вышесказанное объясняет нацеленность прежде всего, на изучение БАВ и поиск для разработки новых фитопрепаратов получаемых из микроводорослей и растительных объектов, направленных на адаптационную активность, применения в качестве иммуномодуляторов, тонизирующих, омолаживающих и общеукрепляющих средств. Перечень востребованности такого рода лекарственных субстанций также постоянно растёт и расширяется.

Наиболее перспективная в комплексно направленном решении композиция биологически активных веществ, способная отвечать всем требованиям для спортсменов, регулируемая дозировкой в соответствии с этапами учебно-педагогического контроля: производные биологически активной добавки на основе микроводоросли «Живая хлорелла» и её культуральной среды, фитопродукт Черноморского побережья Кавказа (сухой экстракт иглицы понтийской) и лиофилизат пробиотического непатогенного штамма *Enterococcus faecium* L-3. Обоснованием данного выбора составляющих компонентов стали собственные исследования, малоизученность проблемы, а также приоритеты в перспективе таких разработок в соответствии с данными мировой литературы [5].

Анализ предварительно проведенных собственных исследований и полученных результатов дают основания предполагать, что в России может быть впервые создана наиболее перспективная в комплексно направленном решении композиция биологи-

чески активных веществ, которая позволяет сохранять высокую жизнестойкость и физиологическую активность живых клеток микроводоросли хлореллы штамма *Chlorella vulgaris* и экзометаболитов, выделяемых ею в культуральную среду, усиленная эффективностью усвоения и сохраняющая высокую жизнестойкость и физиологическую активность живых полезных бактерий, что позволит обеспечить высокий фитосинергетический эффект даже при малых дозах и увеличить длительность срока годности продукта – до полугода без замораживания и консервантов.

Цель исследования: изучение физиологических норм органа зрения у различных видов приматов и вариантов их изменений при испытании препаратов на воздействие и токсичность.

Материалы и методы исследования

В эксперименте участвовали 11 приматов (вид – павианы гамадрилы), мужского пола. Этапы проведения эксперимента – общий осмотр, первичный забор общих и биохимических анализов крови и исследования органа зрения, которые включали в себя: внешний осмотр век, симметричность глазных щелей, состояние конъюнктивы век и глазного яблока, сохранность роговичных рефлексов, величины зрачка и его реакции на свет, измерение внутриглазного давления, биомикроскопию передней камеры, хрусталика, осмотр глазного дна – офтальмоскопию, с фоторегистрацией.

Параметры крови исследованы стандартными методами при помощи автоматического гематологического анализатора AcT 5 diff CP фирмы Beckman-Coulter, США и включали в себя: общий анализ крови на абсолютное содержание эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина в цельной крови (Hgb), гематокрит (Hct), эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита – MCV, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците – MCH, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитарной массе – MCHC), а также абсолютное содержание тромбоцитов (Plt), лейкоцитов (WBC) и показатели лейкограммы (лейкоцитарной формулы). Рутинно по методу Панченкова определялась скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Результаты исследования и их обсуждение

Первичные гематологические показатели от 26.07.2017 и 7.07.2017 показали полную адаптацию к установленным гематологическим нормам павианов после перемещения к пребыванию в специализированном помещении для проведения эксперимента. Обращали на себя внимание некоторые биохимические показатели крови, например очень низкий уровень щелочной фосфатазы у приматов за номерами 42350, 42932, 41824. Следует отметить, что у двух из этих приматов были выявлены патологические изменения при последующем

офтальмологическом исследовании и эти изменения были учтены в последующих трактовках гематологической динамики [6]. В ходе первичного офтальмологического исследования 19 июля 2017 г., у двух павианов были выявлены отклонения в виде патологических изменений:

1. № 42932 осложнённые помутнения хрусталика, больше выраженные в правом глазу – осложнённая катаракта обоих глаз и изменения в виде очаговых депигментаций разного размера на коже

2. № 41874 изменения сосудов сетчатки в виде расширения вен и сужения артериол, выявленные при офтальмоскопии. Полученные в ходе доклинических исследований на приматах результаты показали ряд ключевых наблюдений:

Для № 42932 отличия средних показателей после эксперимента от средних показателей контрольной группы статистически значимы по уровню щелочной фосфатазы (выше среднего для контрольной группы на 200%) и содержанию альбуминов в крови (ниже на 18%). Однако вновь обращает на себя внимание, что уровень щелочной фосфатазы резко снижен (до 90,22) ещё в первый день гематологического контроля 27.06 и резко повышается по окончании адаптационного периода (до 1530,0). В ходе эксперимента также наблюдаются изменения уровня щелочной фосфатазы 6.09, показатель растёт до значения 4205,0 а к 18.10. после усиления концентрации экспериментального раствора снижается до варианта нормы (до 1287 Е/л.). Этот примат № 42932 находился под наблюдением с выявленной патологией, витилиго депигментированная форма и осложнённая катаракта обоих глаз. Аналогичная картина складывается у павиана № 41824, который также находился под наблюдением с изменениями сосудов глазного дна – расширенные вены с замедленным кровотоком, неравномерного калибра, суженные артериолы с выпрямленными концами. Первый гематологический контроль также показал резко сниженный показатель щелочной фосфатазы (до 89,0) с повышением (до 1415,0) по окончании адаптационного периода 7.07.17, с некоторым понижением в ходе эксперимента (до 1255,0) и последующим снижением 18.10. (до 660,2) после увеличения концентрации экспериментального раствора.

Описывают разные причины повышения данного показателя у человека – гепатиты любого происхождения при циррозе, миеломной болезни, болезни Педжета (патологический рост костей с изменением их структуры), метастазах, затрагивающих костную ткань, остеосаркомах, инфекцион-

ных моонуклеозах с нарушением работы печени, остеомалациях, переломах, рахитах и др. Отмечены скачки в показателях уровня щелочной фосфатазы в связи с язвенным колитом и перфорацией кишечника, с инфарктом миокарда, с гормональными заболеваниями, характеризующееся вымыванием кальция из костей (гиперпаратиреозом). Также описываются состояния, влияющие на колебания показателей щелочной фосфатазы, не связанные с болезнями – подростковый возраст, здоровые женщины до 20 лет, беременность и здоровые мужчины до 30 лет, приём гормональных препаратов с целью контрацепции, антибиотиков и других лекарственных средств. Поэтому необходимо проводить дополнительные исследования и изучать полученные результаты в комплексе, чтобы утверждать о наличии того или иного патологического процесса [7]. Пониженный показатель данного фермента в крови также может служить признаками ряда заболеваний, не менее опасных, чем и при повышении уровня фосфатазы. Для того, чтобы разобраться с повышением или понижением уровня щелочной фосфатазы в крови, необходимо проведение дополнительных исследований. Также наблюдались колебания показателей уровня АсАТ соответственно от 38,87 до 28,49 в адаптационный период, и от 44,18 до 33,07 в ходе эксперимента, где показатель сначала повышался, а после увеличения концентрации экспериментального раствора значительно снижался. Причины повышения и понижения уровня АСТ почти те же, что и при АЛТ, только если при АЛАТ на первый план ставится состояние печени, то в случае с АсАТ – сердце и мышцы. В нашем случае изменения показателей щелочной фосфатазы в сочетании с изменениями АЛАТ подтверждают выявленные изменения органа зрения, а синхронное улучшение этих показателей после увеличения концентрации экспериментальных растворов (18.10.) и динамика улучшения офтальмологического статуса последующих осмотров (18.10 и 15.11) свидетельствует об отсутствии факторов токсичности применённых в эксперименте композиций растворов даже при увеличении предельных дозировок.

Методика исследований токсичности воспроизводилась принудительным введением в возрастающей концентрации и увеличении разовой и суточной дозы приёма с равным интервалом, в соответствии с Методическими указаниями по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных бо-

лезней животных. В нашем эксперименте все 11 павианов гамадрилов живы, активны и показывают в основном положительную динамику гематологических показателей. Обращает внимание на себя и тот факт, что приматы в группах, 3, 4, 5, принимавшие соответственно растворы № 3, № 4, № 5 (табл. 17 см.) – показали улучшение гематологических показателей в динамике прямо пропорционально увеличению концентраций растворов даже при превышении максимальных суточных дозировок. Отмечалось видимое улучшение кожных проявлений в динамике наблюдения за приматом № 42932 с депигментированной формой витилиго, употреблявшего раствор № 5. Также обращает на себя внимание, что приматы 4 и 5 группы, получавшие совмещённый приём экспериментальных растворов с глазными каплями (раствор № 6 и № 7), находящиеся под наблюдением с выявленными патологиями катаракта, витилиго, расширение вен глазного дна, показали явное улучшение и по гематологическим, и по офтальмологическим показателям и подтверждают эффективность разработанной рецептуры и глазных форм: отфильтрованного отстоя Концентрата живой хлореллы (КЖХ) 40 мл + сухой экстракт иглицы 5 мг + 10 мл воды и отфильтрованного отстоя Концентрата живой хлореллы (КЖХ) 50 мл + тауфон 4% глазные капли 4%, 5 мл (авторская разработка проф., д.м.н. А.Л. Тумановой). В ходе экспериментального закапывания раствора в конъюнктивальную полость (длительность 3 мес.), признаков раздражения, воспаления, разного рода отделяемого не наблюдалось ни у одного примата.

Выводы

Таким образом, в соответствии с проведенными доклиническими исследованиями при расчете предельных суточных дозировок были взяты за основу дозировки тех групп животных которые показали положительную динамику в доклинических исследованиях и позволяют рекомендовать следующий расчет суточных дозировок концентрата «Живая хлорелла» для спортсменов (гуща хлореллы 35,0 мл + 40 мг лиофилизат *Enterococcus faecium* L-3 (авторская разработка проф., д.м.н. А.Л. Тумановой) для дальнейших клинко-экспериментальных исследований. Комплексное использование рецептур на основе микроводоросли «Живая хлорелла» и её культуральной среды, фитопродукта Черноморского побережья Кавказа и лиофилизата пробиотического *Enterococcus faecium* L-3 представляется нам также весьма перспективным.

Проведенный анализ предварительных исследований показал, что складываются реальные возможности потенцирования высокого оздоровительного эффекта при совмещении концентрата композиций БАД на основе производных микроводоросли «Живая хлорелла» с непатогенными штаммами «Живых пробиотиков» и очевидную возможность потенцирования их эффективности путём совмещения с БАВ и фитокомпозициями, задавая акценты в соответствии с необходимой соматической направленностью. Важность полученных результатов определяется в расширении методов и источников не только повышения стабильности получаемых субстанций БАД, но и источников получения лекарственного растительного сырья для импортозамещения. Следует также отметить особую актуальность данной разработки в связи с прогрессивно растущей в последнее время лекарственной непереносимостью [8].

На основании анализа проведенных исследований и полученных результатов можно утверждать, что в России впервые создан продукт на основе производных БАД микроводоросли «Живая хлорелла», концентрата культуральной среды хлореллы, фитопродукта Черноморского побережья Кавказа и лиофилизата пробиотического непатогенного штамма *Enterococcus faecium* L-3. Разработанный БАД может составлять основу рациона для оздоровления населения и спортсменов, регулируемый только дозировкой и фитопродуктом соматической направленности в соответствии с этапами индивидуального эндоэкологического контроля и обеспечивать компенсацию последствий стресса, депрессий, улучшение памяти, стабилизацию иммунитета, нормализацию обмена веществ и баланса массы

тела, восполнение недостатков белка и аминокислот, витаминов, макро-, микроэлементов, в том числе и за счёт улучшения усвоения питательных веществ из продуктов питания. Он обладает широким спектром совместимости с другими препаратами, что представляется важным для совмещённого приёма при обнаружении соматических патологий.

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Лукьянов В.А., Стифеев А.И., Горбунова С.Ю. Научно обоснованное культивирование микроводорослей // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. № 9. С. 55–57.
5. Туманова А.Л. Экспериментальные исследования по изучению влияния пищевой суспензии микроводоросли *Chorella vulgaris* на организм человека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 9. С. 85–88.
6. Каралоглы Д.Д., Игнатова И.Е., Гварамия И.А., Деменкова Н.П., Афанасьев Н.А., Агрба В.З. Картина крови и интерфероновый статус у обезьян, инфицированных латентными вирусами приматов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149. № 6. С. 693–694.
7. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови человека. Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Клинические рекомендации. М., 2015. С. 16 [Электронный ресурс]. URL: www.fedlab.ru/klinicheskie-rekomendatsii-po-izmereniyu-shchelochnoy-fosfatazy-i-lab-diag-gipofosfatazii_flm.pdf (дата обращения: 11.06.2018).
8. Туманова А.Л. Применение пищевого концентрата «Живая хлорелла»: методические рекомендации. М., 2016. 32 с.

ОБЗОРЫ

УДК 615.322.324:593.3.4

**ОБИТАТЕЛИ МОРЯ КАК ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ
В ФАРМАЦИИ****Семёнова Е.В., Тюменцева В.Р., Козубенко А.А.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: maluzhenko@gmail.com*

Мировой океан – это источник минеральных, биологически уникальных природных продуктов. Многие фармакологически активные вещества являются структурной единицей морских обитателей и флоры океана. Некоторые из этих веществ ложатся в основу разработки биологически активных соединений, используемых для инновационного лечения социально значимых болезней с XXI в. (среди них онкология, синдром приобретенного иммунодефицита, ВИЧ, артрит, остеохондроз, аллергия, туберкулёз), в то время как многие разработанные вещества лишь устраняют симптомы болезней. Спасительным сырьём для разработки препаратов являются в основном микроорганизмы, водоросли и беспозвоночные, тогда как позвоночные мало используются в этой сфере исследований. На сегодняшний день исследователи выделили около 7000 биологически активных веществ, продуцентами которых являются морские губки – 33 %, водоросли – 25 %, кишечнополостные (морские кнуты, морские кораллы) – 18 % и представителей других беспозвоночных (оболочники, голожаберники, морские зайцы, иглокожие, мшанки – 24 %. Актуальная фармацевтическая индустрия позволяет нам сделать огромный прорыв в отношении исследований по извлечению биологических соединений из обитателей океанов и морей. Информация в области особенностей морских организмов может способствовать идентификации природных веществ, имеющих медицинское значение.

Ключевые слова: мировой океан, морские обитатели, водоросли, цианобактерии, мшанки

**THE INHABITANTS OF THE SEA AS A SOURCE OF MEDICINAL
RAW MATERIALS IN PHARMACY****Semenova E.V., Tumentseva V.R., Kozubenko A.A.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health of Russian Federation,
Voronezh, e-mail: maluzhenko@gmail.com*

The world ocean is a source of mineral, biologically unique natural products. Many pharmacologically active substances are a structural unit of marine life and ocean flora. Some of these substances form the basis for the development of biologically active compounds used for the innovative treatment of socially significant diseases of the so-called scourges of the 21st century. Among them are oncology, acquired immunodeficiency syndrome, HIV, arthritis, osteochondritis, allergies, tuberculosis. While many of the substances developed, only eliminate the symptoms of disease. Microorganisms, algae and invertebrates are the main resource for the development of drugs, while vertebrates are little used in this field of research. To date, researchers have identified about 7,000 biologically active substances that are produced by sea sponges – 33 %, algae – 25 %, intestinal cavities (sea whips, sea corals) – 18 %, and representatives of other invertebrates (sheaths, nudibranchs, hares, echinoderms, bryozoans – 24 %. The current pharmaceutical industry allows us to make a huge breakthrough in relation to research on the extraction of biological compounds from the inhabitants of the oceans and seas. Information on the characteristics of marine organisms can contribute to the identification of natural substances of medical value.

Keywords: world Ocean, marine life, algae, cyanobacteria, bryozoans

Морская биотехнология – это наука, об использовании морских организмов полностью или частично для производства или модификации веществ, которые улучшают состояние флоры и фауны. Разработки в сфере изучения биологически активных веществ, выделяемых из аквабионтов, имеют огромный успех, поскольку большое число извлекаемых соединений проявляют фармакологическую активность.

Актуальностью нашей темы является тот факт, что в ходе развития фармацевтической индустрии появляется возможность извлекать всё большее количество активных соединений, интересующих исследователей в плане разработок. В настоящее время объ-

ектами повышенного внимания являются брюхоногие моллюски, лучепёрые рыбы, кораллы, морские звёзды, лахтаки, личинохордовые и мшанки. При изучении различных видов кальмаров была получена информация о передаче нервных импульсов с помощью гигантских аксонов. Моллюски – отличная модель для изучения клеточного цикла и его регуляции, а морской еж – пример для понимания молекулярных основ клеточного размножения и развития.

Целью нашего исследования является освещение некоторых разработок и открытий в области морской биотехнологии с особым упором на биомедицинский потенциал морской флоры и фауны.

Материалы и методы исследования

Объектами настоящего исследования являлись морские обитатели, в частности: цианобактерии двух отделов *Cyanophyta* (сине-зеленые водоросли) и *Pyrrophyta* (динофлагелляты), морские водоросли видов *Gelidium*, одного вида *Gracilaria* / *Gracilariopsis*, морские губки родов *Haliclona*, *Petrosia* и *Discodemia*. Исследование проводилось с помощью поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Благодаря легкому доступу наземные растения служат основным источником полезных веществ для медицины, в особенности для народной. Значительными достоинствами акваторий являются: диапазон давлений (1–1000 атм), диапазон питательных веществ (от олиготрофных до автотрофных) а также огромный разброс в плане температур вод. Это разнообразие способствовало обширному видообразованию на всех филогенетических уровнях, от микроорганизмов до млекопитающих. Несмотря на то, что биоразнообразие в морской среде намного превышает биоразнообразие в наземной среде, исследования по использованию морских обитателей в качестве фармацевтического сырья всё ещё находятся в зачаточном состоянии. Но с развитием новых технологий и оборудования стало возможным собирать образцы морских организмов. При стандартном способе изучения биологически активных веществ в первую очередь исследуемое соединение извлекается из источника в виде суммы БАВ, затем подвергается ряду лабораторных проб, в ходе которых устанавливается биологическая мишень для данного вещества, далее оно подвергается процедуре биологического выделения, фракционирования и очищения, давая по существу одно биологически активное соединение. Несмотря на широкое использование данного метода исследования, оно является трудоемким, медленным, обладает маленькой эффективностью и не дает никаких гарантий успеха. В настоящее время обнаружение природных биологически активных веществ очень востребовано, для этого необходим быстрый скрининг, идентификация и ускоренные процессы разработки технологий. Всё это является обязательным для изучения новых подходов обнаружения лекарств [1].

Природа была источником лекарственных средств на протяжении тысячелетий, и из микроорганизмов было выделено большое количество современных лекарств, многие из которых основаны на их ис-

пользовании в народной медицине. В прошлом веке большое внимание было уделено микроорганизмам, выступавшим в роли субстанций в производстве антибиотиков и других лекарств для лечения некоторых серьезных заболеваний. Несмотря на успехи в открытии лекарств против различных микроорганизмов, морским обитателям уделяется очень мало внимания. Трудность в поиске метаболитов у морских бактерий в основном связана с отсутствием их культур. Выделена необычная грамположительная бактерия из глубоководных отложений, которая произвела серию новых биологических метаболитов, макролактин А – F беспрецедентного линейного происхождения ацетогена C24 [2]. В ходе исследований влияния макролактина А на вирус простого герпеса млекопитающих (типа I и II) было выявлено, что метаболит, подавляя клетки мышины меланомы B16-F10 в анализах *in vitro*, тем самым защищает Т-лимфоциты от репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [3].

Исследуя морских микробов, а в частности *Alteromonas spp.*, ученые поставили задачу разработки микробного метаболита, ингибитора обратной транскриптазы, обладающего анти-ВИЧ-потенциалом. В качестве сырья в водах Бермудского архипелага была выловлена морская губка. Источником внеклеточных протеаз, а также коллагеназ оказался род бактерий *Vibrio*, в особенности *Vibrio alginolyticus*, которая производит неспецифически устойчивую к поверхностно активным веществам щелочную сериновую экзопроtease [4]. Данные ферменты в настоящее время различным способом используются в промышленности, к примеру в исследованиях культуры ткани [5]. Морскими животными вырабатывается ряд ядов нейрорепаралитического действия, в число которых входит сакситоксин, синуатоксины, тетродотоксин и бреветоксины, эти биомолекулы специфические блокаторы натриевых каналов. Информация, полученная в данных исследованиях, легла в основу разработки потенциал-управляемых натриевых каналов [6]. Эти токсины полезны в нейрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях, и морские бактерии могут быть важным источником этих ценных молекул.

Цианобактерии являются одним из самых богатых источников известных и новых биоактивных соединений, которые применяются в фармации. Из пяти отделов микроводорослей исследования источников биологически активных веществ внимание было сосредоточено только на двух отделах: *Cyanophyta* (сине-зеленые водоросли) и *Pyrrophyta* (динофлагелляты).

Lyngbyatoxin-A и *debromoaplysiatoxin* – два структурно различных метаболита, выделенных из токсических штаммов *Lyngbya mausculata* [7], и анатоксина-а из *Anabaena ciecinalis* [8]. Некоторые из морских цианобактерий, по-видимому, являются потенциальными источниками для крупномасштабного производства витаминов, представляющих коммерческий интерес, таких как витамины группы В-комплекса и витамин-Е. Метаболиты, выделенные из *Lyngbya lagerhaimanii* и *Phormidium tenue*, вызывают апоптоз раковых клеток, либо активируют члены сигнальных ферментов протеинкиназы-С, тем самым проявляют антиканцерогенную активность [8]. Известным источником фузаперазинов А и В, а также серосодержащих производных диоксопиперазина, ранее получаемых ферментацией грибом, *Tolypocladium spp.*, на сегодняшний день является *Fusarium chlamydosporum* культивируемый из японской морской водоросли *Carpopeltis affinis* [9]. Четыре новых эпиполисульфанилдиоксопиперазина были выделены из культуры гриба *Leptosphaeria spp.*, получаемой из японской бурой водоросли саргассум [8]. Культуры морского гриба *Hypoxylon oceanicum* из мангрового дерева в Шензене, Китай, производят макроциклические сложные полиэфир и линейные сложные полиэфир [10]. Из *Lyngbya majusculata* был выделен иммуносупрессивный линейный пептид *microcolin-A*, который при наномолярных концентрациях подавляет двустороннюю реакцию мышечных смешанных лимфоцитов [11]. Ряд известных антибиотиков был выделен из дианофлагеллят, противогрибковых препаратов из *Gambierdiscus toxicus*. Поскольку он деполаризует возбудимые мембраны и его сайты связывания на натриевом канале, механизм, по-видимому, отличается от механизма других активаторов [12].

В данной работе мы рассмотрели бурые водоросли, трех видов *Gelidium*, одного вида *Gracilaria* / *Gracilariopsis*. Красная водоросль *Sphaerococcus coronopifolius* обладает антибактериальной активностью [5]; зеленая водоросль *Ulva lactuca* обладает противовоспалительным действием; и противоопухолевое соединение было выделено из *Portieria hornemannii* [13]. *Ulva Fasciata* выделяет производное сфингозина, которое, как было обнаружено, обладает противовирусной активностью *in vivo* [14]. Цитотоксический метаболит, стиполдион, который ингибирует полимеризацию микротрубочек и тем самым предотвращает образование митотического веретена, был выделен из тропической бурой водоросли *Stypodium zonale* [15]. Йодированный новый нуклео-

зид был выделен из *Hypnea valitiae*, который является мощным и специфическим ингибитором аденозинкиназы. Он может быть использован в исследованиях аденозиновых рецепторов в различных системах, а также в исследованиях метаболизма и регуляции нуклеотидов [16]. Существует много водорослей, способных превращать простые полиненасыщенные жирные кислоты, такие как арахидоновые кислоты, в сложные эйкозаноиды и родственные оксипирины. Производные арахидоновой кислоты играют важную роль в поддержании гомеостаза в системах млекопитающих, в частности в синтезе циклических эндопероксидов, которые являются предшественниками тромбосана A_2 и участвуют в тромбообразовании, аберрантная продукция метаболитов этого класса происходит при таких заболеваниях, как псориаз, астма, артериосклероз, болезни сердца, язвы и рак [3].

Источником биологически активных соединений, обладающих антиканцерогенной и противовоспалительной активностью, является род губок: демоспонги (*Haliclona sp.*), гигантские губки (*Petrosia ficiformis*) и чашеобразные губки (*Discodermia calyx*), к сожалению культивирование данных видов в настоящий момент затруднено. Губки в качестве сырья, изучаемого на наличие биологически активных веществ, стали изучаться после выделения, ингибирующего опухоль арабинозильного нуклеозида – спонгуридина, извлеченного из губки *Cryptotethia crypta*. Цитозин-арабинозид, включается в клеточную ДНК, где он ингибирует ДНК-полимеразу только после превращения в арабинозид цитозин трифосфат. Предоставленное исследование используется в клинической практике лечения неходжкинской лимфомы и острого миелоцитарного лейкоза [17]. Глубоководная губка *Dercitus spp.* обладает цитотоксической активностью в диапазоне низких наномолярных концентраций, полученный из неё аминокридиновый алкалоид – дерцитин, активен в отношении клеток меланомы В16 и мелкоклеточной карциномы легких Льюиса, продлевает жизнь мышей с асцитными опухолями [18]. Лембехины В и С обладают нейрогенной активностью в отношении клеток нейробластомы, их получают из индонезийского вида демоспонгов *Haliclona*. Полиэфирный макролид Галихондрин-В экскретированный из японской губки *Theonella spp.*, потенциальный противораковый агент [19]. Морские губки *Mycale spp.* и *Theonella spp.*, собранные в Новой Зеландии и Окинаве соответственно, являются источниками микаламида-А и оннамида-А, структурно связанных с те-

опедеринами. Во многих модельных системах лейкемии и опухолей демонстрируют цитотоксичность *in vitro* и противоопухолевую активность *in vivo*. *Caminoside-A* – антимикробный гликолипид вида *Caminus sphaeroconia*, собранного в Доминиканской Республике, ингибитор бактериальной системы секреции типа III [20]. Открытие простагландина в кораллах в конце 1960-х гг. во многом способствовало быстрому развитию в области морского лекарственного сырья [3]. Палитоксин, один из наиболее известных и серьезных токсинов, является продуктом вида *Palythoa* семейства *Zoanthidae*. Это соединение полезно для исследования процессов распознавания клеток, так как оно стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты и подавляет реакцию на эпидермальный фактор роста, активируя натриевую помпу в пути передачи сигнала, используя натрий в качестве второго мессенджера [9]. Фракционирование экстрактов, полученных из мягких кораллов, *Lobophytum crassum*, показало, что керамиды являются умеренно антибактериальным компонентом [21]. При поиске более безопасного противовоспалительного и анальгетического аналога, равного по фармакологической активности индометацину, был получен трициклический дитерпенпентозид – псевдопетроцин-Е, источником которого является горгония рода *Pseudopterogorgia* [3].

Кораллы *Lemnalia flava*, собранные в водах Момбаса и Кении, стали первыми представителями в исследованиях лемнафлавозида и три моноацетатных производных. Выделенный из *Clavularia viridis* клавубициклон в отношении линий опухолевых клеток MCF-7 и OVCAR-3, проявляет умеренную цитотоксичность [22]. Дитерпен – цеспитуларин А-D, нордитерпен – цеспитуларин F Н, с новым скелетом были получены биоаналитическим фракционированием мягкого коралла *Cespitularia hypotentaculata* [23]. Переменная активность и селективность наблюдались для восьми соединений в отношении опухолевых клеточных линий А-549, НТ-29 и Р388. Два новых дитерпеноида типа долабеллана, а также известный дитерпен клавенон были выделены из видов *Clavularia*. Было обнаружено, что искусственная культура *Erythropodium caribaeorum* продуцирует ряд дитерпенов, включая антимитотические агенты элетеробин и аквариолид-А. Экстракты из *Pseudopterogorgia elizabethae*, содержащие псевдоптерозины и *Eunicea fusca*, содержащие фукозид-А, могут быть использованы в косметической промышленности.

Большинство добываемых веществ из мшанок являются алкалоидами. Морской мшанок *Amathia convoluta*, собранный с восточного побережья Тасмании, был источником трибромированных алкалоидов *convolutamine-H* и *convolutindole-A*. Соединения проявляли сильную селективную активность против *Haemonchus contortus*, паразитической нематоды жвачных животных. Источником бриоантратиофена были водоросли субторквата с острова Цуцуми, Япония [24]. Это соединение проявляло сильную антиангиогенную активность в отношении пролиферации эндотелиальных клеток бычьей аорты (BAEC). Асимметричный синтез аматамида А и В, алкалоидов из мшанок *Amathia wilsoni*, собранных в Тасмании, был выполнен, начиная с 3-гидроксibenзальдегида. *Bryostatin* трансформирует фермент сигнальной трансдукции протеинкиназы-С, демонстрирует избирательность в отношении линий клеток лейкемии, меланомы, рака почки и немелкоклеточного рака легкого. Данное соединение, проявляющее противораковую активность, выделяют из *Bugula neritina*. В процессе изучения *Amathia convoluta* в отношении *in vitro* цитотоксичности клеток мышинного лейкоза L1210 и клеток эпидермоидной карциномы человека KB, был выделен активный метаболит – конволютамид-А. Фундаментальные исследования *Cribrellina cribreria* позволили изолировать проявляющий цитотоксическую, антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность алкалоид β-карболина. Индольные алкалоиды, выделенные из *Flustra foliacea*, показали сильную антимикробную активность [25].

Заключение

Полученные результаты анализа литературных данных позволяют сделать вывод о том, что морские обитатели, в том числе полученные из них метаболиты и другие ресурсы в живой или мертвой форме, являются перспективными источниками для получения лекарственных веществ. Мировой океан является относительно незатронутым источником биологически активных веществ, которые могут применяться в фармацевтической промышленности. Исследования морской среды и биологический анализ, а также совершенствование технологий, по извлечению и культивированию морских микроорганизмов вносят огромный вклад в использование биоразнообразия подводного мира. Изученные нами виды представляют огромный интерес в сфере биохимических исследований и доклинических испытаний. Основное внимание уделя-

ется разработке лекарств активных против вируса иммунодефицита человека и онкозаболеваний, в качестве биологических моделей по выделению биологически активных веществ выступают брюхоногие моллюски, личиночно-хордовые, мшанки и лахтаки. В ходе освоения моря проблемы, связанные со снабжением, технической поддержкой, доступом к биоразнообразию и фармацевтическому рынку, должны быть тщательно рассмотрены и устранены. Морские ресурсы со всеми их аспектами, несомненно, представляют собой огромный экономический потенциал для всего мира и представляют собой сектор, который может обеспечить устойчивый и всесторонний рост.

Список литературы

1. Ana Martins, Helena Vieira, Helena Gaspar, Susana Santos. Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success. *Mar. Drugs*. 2014. vol. 12. no. 2. P. 1066–1101.
2. Vedanjali Gogineni, Raymond F. Schinazi, and Mark T. Hamann. Role of Marine Natural Products in the Genesis of Antiviral Agents. *Chemical Reviews*. 2015. vol. 115. no. 18. P. 9655–9706.
3. Carte B.K. Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience*. 1996. vol. 46. P. 271–286.
4. Kwangmin Son, Filippo Menolascina, Roman Stocker. Speed-dependent chemotaxis in marine bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. vol. 113. no. 31. P. 8624–8629.
5. Chiranjib Chakraborty, Chi-Hsin Hsu, Zhi-Hong Wen and Chan-Shing Lin. Anticancer Drugs Discovery and Development from Marine Organisms. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2009. vol. 9. no. 16. P. 1536–1545.
6. Chien-Jung Huang, Laurent Schild, Edward G. Moczydlowski. Use-dependent block of the voltage-gated Na⁺ channel by tetrodotoxin and saxitoxin: Effect of pore mutations that change ionic selectivity. *Journal of general physiology*. 2012. vol. 140. no. 4. P. 435–454.
7. Махип Кумар, Манодж Кумар Трипати, Аканкша Шривастава, Джаладж Кумар Гур, Ракеш Кумар Сингх, Рагини Тилак, Рави Кумар Астана. *Суанобактерия, Lyngbya aestuarii и Arphanothese bullosa как противогрибковые и антилейшманические лекарственные ресурсы // Азиатский Пак Дж Троп Биомед*. 2013. № 3 С. 458–463.
8. Jha R.K., Zi-rong X. Biomedical Compounds from Marine organisms. *Mar Drugs*. 2004. vol. 2. no. 3. P. 123–146.
9. Asolkar R.N., Maskey R.P., Helmke E., Laatsch H. Marine bacteria. XVI. Chalcomycin B, a new macrolide antibiotic from the marine isolate *Streptomyces* sp. B7064. *J. Antibiot (Tokyo)*. 2002. vol. 55. no. 10. P. 893–898.
10. Зайцев П., Копитина Ю. Fungi in the marine environment. *Microbiology & Biotechnology*. 2009. vol. 3. no. 7. P. 38–61.
11. Fattorusso E., Taglialatela-Scafati O. Marine antimalarials. *Marine Drugs*. 2009. vol. 7. no. 2. P. 130–152.
12. Nishimura T., Sato S., Tawong W., Sakanari H., Uehara K. Genetic Diversity and Distribution of the Ciguatera-Causing Dinoflagellate *Gambierdiscus* spp. (Dinophyceae) in Coastal Areas of Japan. *Plos one*. 2013. Vol. 8. No. 4. P. 1–14.
13. Murugesan, Subbiah Bhuvanewari, Sundaresan Mahadeva Rao, U.S. Sivamurugan, Vajiravelu. Screening of Phytochemicals and Antibacterial Activity of Marine Red Alga *Portiera hornemannii* (Lyngbye) P. C. Silva. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 2017. vol. 9. no. 3. P. 131–136.
14. Ryu M.J., Kim A.D., Kang K.A., Chung H.S., Kim H.S., Suh I.S., Chang W.Y., Hyun J.W. The green algae *Ulva fasciata* Delile extract induces apoptotic cell death in human colon cancer cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2013. vol. 49. No. 1. P. 74–81.
15. Расин А.Б., Сильченко А.С., Кусайкин М.И., Калининский А.И., Маляренко О.С., Зуев А.О., Звягинцева Т.Н., Ермакова С.П. Противоопухолевая активность *in vitro* фукоидана и сульфатированных фукоолигосахаридов из бурой водоросли *Sargassum horneri* // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017. № 3. С. 70.
16. Rajeev Kumar Jha. Xu Zi-rong. Biomedical Compounds from Marine organisms. *Marine Drugs* 2004. vol. 2. no. 3. P. 123–146.
17. Tresa Remya A. Thomas, Devanand P. Kavlekar, Ponnapakkam A. LokaBharathi. Marine Drugs from Sponge-Microbe Association. A Review. *Mar Drugs*. 2010. vol. 8. no. 4. P. 1417–1468.
18. Кароматов Иномджон Джураевич, and Мавлонов Сураат Сирожович. Бодяга, морская губка // *Биология и интегративная медицина*. 2016. № 6. С. 257–262.
19. Carte B.K. Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience*. 1996. vol. 46. no. 4. P. 271–286.
20. Zaihong Zhang, Chengli Zong, Gaopeng Song, Guokai Lv, Yuexing Chun, Peng Wang, Ning Ding, Yingxia Li. Total synthesis of caminoside B, a novel antimicrobial glycolipid isolated from the marine sponge *Caminus sphaeroconia*. *Carbohydrate Research*. 2010. vol. 345. no. 6. P. 750–760.
21. Peng B.R., Lu M.C., El-Shazly M., Wu S.L., Lai K.H., Su J.H. Aquaculture Soft Coral *Lobophytum crassum* as a Producer of Anti-Proliferative Cembranoids. *Mar Drugs*. 2018. vol. 16. no. 1. P. 15.
22. Rudi A., Levi S., Benayahu Y., Kashman Y. Lemniflavoside, a new diterpene glycoside from the soft coral *Lemnalia flava*. *J. Nat. Prod*. 2002. vol. 65. no. 11. P. 1672–1674.
23. Ya-Ching Shen, Jyun-Jhou Lin, Ying-Ru Wu, Jiun-Yang Chang, Chang-Yih Duh, Kuang Liang Lo. New norditerpenoids from *Cespitularia hypotentaculata*. *Tetrahedron Letters*. 2006. vol. 47. no. 37. P. 6651–6655.
24. Narkowicz C.K., Blackman A.J., Lacey E., Gill J.H., Heiland K. Convolutindole A and convolutamine H, new nematocidal brominated alkaloids from the marine bryozoan *Amathia convoluta*. *J. Nat. Prod*. 2002. vol. 65. no. 6. P. 938–941.
25. Михайлопуло И.А., Мирошников А.И. Современные тенденции в биотехнологии нуклеозидов // *Acta Naturae (русскаяязычная версия)*. 2010. № 2. С. 38–61.

СТАТЬИ

УДК 633.1(571.15)

**ЭЛЕМЕНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОЙ УРОЖАЙНОСТИ
FAGOPYRUM ESCULENTUM MOENCH. В ЛЕСОСТЕПИ АЛТАЯ**

¹Важов В.М., ²Козил В.Н., ¹Важов С.В.

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный гуманитарно-педагогический университет
имени В.М. Шукшина», Бийск, e-mail: vazhov49@mail.ru;

²Управление по сельскому хозяйству Администрации Бийского района Алтайского края,
Бийск, e-mail: vkozil@bk.ru

Алтайский край занимает ведущие позиции производителя гречихи в России. Гречиха в регионе возделывается во всех природных зонах. Высеваемая площадь – до 466,4 тыс. га – выдвигает край в число российских лидеров по данному показателю. Вся территория Алтайского края располагается в неблагоприятных для земледелия климатических условиях, однако урожайность гречихи незначительно уступает средним показателям по стране. Роль основного производителя гречихи на Алтае принадлежит лесостепной зоне (более 65%), что обусловлено лучшими агроэкологическими ресурсами для её выращивания. Однако высокая концентрация посевов гречихи в Алтайском крае, в случае локальных погодных катаклизмов, может отразиться на валовых сборах зерна во всей стране. В связи с этим необходима целенаправленная селекционная и агротехнологическая работа с гречихой для устойчивого производства зерна. На примере отдельного муниципального района показаны особенности формирования урожайности гречихи и пути повышения производства зерна в лесостепи Алтая. Рассмотрена эффективность органических удобрений «ФИТОП-ФЛОРА-С» при внесении в почву, при предпосевной обработке семян и в подкормках. Наиболее высокий урожай гречихи сорта Дизайн (2,61 т/га) в полевых опытах получен на варианте с обогревом семян перед посевом при трех некорневых подкормках с искусственным доопылением.

Ключевые слова: Алтайский край, гречиха, лесостепь, сортовая агротехника, урожайность

**ELEMENTS OF FORMATION OF SUSTAINABLE YIELD
OF *FAGOPYRUM ESCULENTUM* MOENCH. IN ALTAI FOREST-STEPPE**

¹Vazhov V.M., ²Kosil V.N., ¹Vazhov S.V.

¹Shukshin Altai State University for Humanities and Pedagogy, Biysk, e-mail: vazhov49@mail.ru;

²Administration of Agriculture of the Administration of the Biysk District of the Altai Krai,
Biysk, e-mail: vkozil@bk.ru

Altai Krai holds the leading positions of buckwheat producer in Russia. Buckwheat in the region is cultivated in all natural areas. The sown area – up to 466.4 thousand hectares, puts the region among the Russian leaders in this indicator. The entire territory of the Altai Territory is located in unfavorable climatic conditions for agriculture, but the yield of buckwheat is slightly inferior to the national average. The role of the main producer of buckwheat in the Altai belongs to the forest-steppe zone (more than 65%), which is due to the best agro-ecological resources for its cultivation. However, a high concentration of buckwheat crops in the Altai Territory, in the case of local weather disasters, may affect the gross grain harvest in the whole country. In this connection, purposeful selection and agrotechnological work with buckwheat is needed for sustainable grain production. On the example of a separate municipal area, features of the formation of buckwheat yield and ways to increase grain production in the Altai forest-steppe are shown. The effectiveness of organic fertilizers «FITOP-FLORA-S» when introduced into the soil, during presowing treatment of seeds and in top dressing is considered. The highest yield of buckwheat varieties Design (2.61 t / ha) in field experiments was obtained on a variant with heated seeds before sowing with 3 foliar dressings with artificial supplementation.

Keywords: Altai Krai, buckwheat, forest-steppe, varietal agricultural technology, yield

Гречиха посевная (*Fagopyrum esculentum* Moench.) обладает многими продовольственными качествами, что делает гречневую крупу широко востребованной у населения [1].

Роль Алтайского края как важнейшего в России производителя гречневого зерна исторически предопределили в основном благоприятные для гречихи почвы, а в отдельные годы – и метеорологические условия. К тому же продовольственные, медицинские, хозяйственные, агротехнические и другие показатели делают гречиху по-

севную конкурентоспособной на зерновом рынке [2, 3].

Гречиха среди крупяных культур на Алтае занимает ведущие позиции и высевается практически во всех природных зонах. Посевы гречихи в отдельные годы в крае превышают 460 тыс. га [4], что значительно больше, чем в других регионах страны. Однако такая концентрация посевов в Алтайском крае, в случае локальных погодных катаклизмов, может отразиться на валовых сборах зерна во всей стране, как это было в 2014 г. [5].

Высокая концентрация посевов гречихи в отдельном субъекте федерации требует целенаправленной селекционной и агротехнологической работы, что делается, в частности, орловскими и алтайскими исследователями [2, 6, 7].

Вся территория Алтайского края располагается в неблагоприятных для земледелия климатических условиях, однако урожайность гречихи мало уступает средним показателям по стране. Роль основного производителя гречихи на Алтае принадлежит лесостепи (более 65%), это обусловлено лучшими природными ресурсами для её выращивания. Сказанное определяет актуальность и своевременность поиска резервов в повышении производства зерна в лесостепной зоне.

Цель исследования: изучение особенностей формирования урожайности гречихи и поиск путей устойчивого повышения производства зерна в лесостепи Алтая на примере отдельного административного района.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – элементы агротехнического комплекса и производство гречихи в типичном для лесостепи Бийском районе. В ходе работы использовались авторские данные за 2003–2018 гг., статистическая информация хозяйств (2013–2018 гг.), данные Алтайкрайстата и опубликованные материалы.

Результаты исследования и их обсуждение

Лесостепная природная зона Алтайского края географически очень разнообразна. Почвенный покров здесь благоприятен для гречихи, достаточна также сумма активных температур для успешного продуцирования культуры. Однако, наряду с этим, в отдельные годы в лесостепи имеют место неблагоприятные для гречихи агрометеорологические явления в виде дефицита влаги во время цветения и плодообразования, а также эпизодически отмечаются аномально влажные вегетационные периоды. Наблюдаются весенние возвраты холодов, поздние летние и ранние осенние заморозки. К тому же на урожайность сельскохозяйственных культур влияют микроклиматические показатели, особенно влажность воздуха [8]. Следовательно, высокодоходная агротехника гречихи возможна только при наличии сортов, имеющих ограниченный вегетационный период, устойчивых к перепадам режимов тепла и влажности, способных использовать благоприятные для плодообразования условия в процессе длительного периода цветения, имеющих близкое к оптимальному расположение органов в пространстве, адаптированных к широкому

интервалу температур, в пределах которых сохраняется наибольшая всхожесть семян. В данном аспекте успешная работа ведется орловскими селекционерами [9], а сорта селекции Всероссийского НИИ зернобобовых и крупяных культур Диккуль, Диалог и Дизайн более всего востребованы алтайскими товаропроизводителями.

Анализ производства гречихи в Бийском районе показал, что посевные площади под данной культурой здесь стабильные и одни из самых значительных в регионе, в отдельные годы достигающие 19 тыс. га (табл. 1).

Таблица 1

Динамика посевов и урожайность гречихи в Бийском районе (по данным Управления по сельскому хозяйству Администрации Бийского района Алтайского края)

Год	Площадь		Урожайность	
	тыс. га	процент	т/га	отклон. (+, –), т/га
2013	16,32	97	0,82	–0,11
2014	18,00	107	0,52	–0,41
2015	17,50	105	0,80	–0,13
2016	18,32	109	1,09	+0,16
2017	19,06	112	1,19	+0,26
2018	11,21	70	1,15	+0,22
Средняя	16,73	100	0,93	0

Однако урожайность зерна в районе, как и в целом по региону, невысокая и неустойчивая, за последние 6 лет она контрастно изменялась – от 0,52 т/га (2014 г.) до 1,19 т/га (2017 г.). Отмеченная динамика посевов и урожайность гречихи в целом характерна также для других ведущих производителей зерна в лесостепи Алтая – Целинного и других муниципалитетов.

Детерминантный сорт Диккуль широко распространён в Алтайском крае, однако в лесостепи региона изучен недостаточно. Во многих хозяйствах возделывают также сорта Диалог и Дизайн, которые на Алтае также до сих пор не исследованы, часто выращиваются без учета биологических особенностей. Это послужило основанием для изучения их сортовой агротехники.

Особую практическую значимость имеет оценка влияния сорта и пищевого режима, положительный эффект от них по урожайности высокий, а окупаемость удобрений более, чем в 2,4 раза выше нормативной [10].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что внесение $N_{30}P_{30}K_{30}$ под гречиху обеспечивает всхожесть семян

сорта Диккуль – 68% и сохранность растений – 81%. Это позволило получить на делянках урожайность зерна 1,3 т/га, что на 0,3–0,5 т/га выше средних показателей, сложившихся в хозяйствах.

Нами изучалась эффективность внесения органических удобрений «ФИТОП-ФЛОРА-С» в почву при выращивании гречихи, а также целесообразность предпосевной обработки семян, определялась эффективность подкормок по фазам вегетации. Применение удобрений «ФИТОП-ФЛОРА-С» под гречиху Диккуль, Диалог и Дизайн осуществляли следующим образом [11]: почву удобряли рабочим раствором концентрации 1 л жидкого концентрата на 100 л воды, из расчёта 330 л (0,33 кг сухого вещества) на 1 га. Семена обрабатывали путем смазывания рабочим раствором концентрации 100 мл жидкого концентрата на 10 л воды из расчёта 5–10 л раствора на 1 т семян. Для первой подкормки использовалась ФЛОРА-С, для второй – ФИТОП-ФЛОРА-С, для третьей – ФЛОРА-С. Рабочий раствор для первой подкормки готовили из расчёта 1 л жидкого концентрата на 100 л нехлорированной воды (0,33 кг сухого вещества на 1 га). Вторая подкормка проводилась рабочим раствором жидкого концентрата из расчёта 0,20 кг сухого вещества на 1 га, третья – 0,14 кг сухого вещества на 1 га.

Органические удобрения повышали полевую всхожесть семян изучаемых сортов на 7–9%, при их отсутствии она снижалась до 65%. Сохранность растений в опыте на лучших вариантах достигала 86%, а выход зерна составил 1,43–2,61 т/га в зависимости от сорта и изучаемого агрофона. Сорт Дизайн показал лучшую урожайность – 2,35 т/га, что выше на 17% по сравнению с Диккулем и на 12% – с Диалогом.

Гречиха – перекарённоопыляющееся растение. В процессе такого опыления формируются семена, позволяющие улучшить сопротивляемость культуры неблагоприятным явлениям среды обитания и повысить урожайность [12].

Для гречихи характерна огромная избыточность цветения, сочетающаяся с очень низкой эффективностью семяобразования: лишь десятая часть цветков завязывает плоды. Селекционное совершенствование культуры ведётся по пути создания сортов с экономным габитусом соцветий, сокращении продолжительности вегетационного периода, уменьшения размеров листьев, повышения толерантности гречихи к загущению и высокой отзывчивости на агрофон [13].

Задача устойчивого роста продуктивности гречихи в лесостепной зоне региона выполняема при наличии благоприятного про-

цесса опыления цветков. Создать его можно искусственным доопылением. В этом случае, в сочетании с предварительным предпосевным обогревом семенного материала и улучшением питательного режима сорта Дизайн, а также за счет назначения трех некорневых подкормок, можно получить высокий урожай зерна, который на опытных делянках превышал 2,61 т/га. Лучшую прибавку урожая обеспечило доопыление растений – более 70%, в зависимости от применяемых агроприемов.

Выбор близких к оптимальным срокам и способов уборочных работ гречихи способствует максимальным сборам урожая, уменьшает количество некондиционного зерна, что в итоге позволяет повысить потребительские параметры широкого ассортимента производимой продукции [14].

В неблагоприятных условиях уборки возникают предпосылки получения некачественного урожая, который земледельцам сложно реализовать на рынке. Товаропроизводители при работе с таким зерном несут экономические издержки [15]. Поэтому технологические элементы уборки гречихи в лесостепи Алтая в отдельных хозяйствах совершенствуются на основе десикации, что позволяет частично избежать зависимости от погодных условий. Такая необходимость может возникнуть при высокой влажности вегетативной и генеративной части урожая. Предуборочное подсушивание растений и зерна на корню за 6–10 дней до уборки уменьшает потери урожая на 0,3–0,4 т/га.

Материально-денежные затраты на выращивание зерна гречихи складываются из многих составляющих, среди них ведущими являются стоимость семян, горюче-смазочные материалы (ГСМ) и заработная плата. В структуре прочих затрат значительную долю занимают удобрения – до 60%.

Исследования показали высокую эффективность и целесообразность применения торфо-гуминовых удобрений, однако издержки на выращивание зерна в этом случае превышают затраты в сравнении с минеральными туками. Прибавка урожая от органических удобрений не только окупает затраты, но и повышает рентабельность производства в целом. По сорту Дизайн условно-чистый доход в опытах был лучшим и достигал 10 тыс. руб/га при рентабельности более 55%.

В среднем за 6 лет (2013–2018 гг.) в производственных условиях Бийского района стоимость семян составила 1,19 тыс. руб/га, затраты на ГСМ – 1,53 тыс. руб/га, заработная плата – 1,13 тыс. руб/га. С учетом прочих издержек, включающих удобрения, амортизацию и др., получены общие затраты – 9,13 тыс. руб/га (табл. 2).

Таблица 2

Структура затрат при выращивании гречихи в Бийском районе (по данным Управления по сельскому хозяйству Администрации Бийского района Алтайского края)

Год	Цена реализации, тыс. руб/т	Стоимость семян, тыс. руб/га	Затраты на ГСМ, тыс. руб/га	Зарплата, тыс. руб/га	Прочие затраты, тыс. руб/га	Всего затрат, тыс. руб/га
2013	7,79	1,26	1,37	0,74	4,42	7,79
2014	8,57	1,53	1,59	0,85	4,94	8,91
2015	12,19	1,28	1,53	1,53	6,01	10,35
2016	23,12	1,56	1,46	0,99	5,75	9,76
2017	10,95	0,92	1,68	1,52	7,19	11,31
2018	6,62	0,58	1,58	1,18	3,21	6,66
Средние	11,54	1,19	1,53	1,13	5,25	9,13

Производство гречихи в Бийском районе в среднем за 6 лет достигло 15,55 тыс. т. При средней урожайности 0,93 т/га сумма реализации произведенного зерна превысила 179,45 тыс. руб.

По причине часто неблагоприятных природных показателей основных зон возделывания гречихи на Алтае и периодических засух, увеличивающих недостаток почвенной влаги, значительный рост производства зерна возможен только при отлаженной сортовой агротехнике [2].

В условиях лесостепной зоны Алтайского края одним из ведущих агроприемов, обеспечивающих рост выхода зерна, следует назвать сроки сева, которые очень динамичны даже на локальной территории.

В разных районах лучшие сроки сева колеблются от третьей декады мая до второй декады июня. Конкретными ориентирами служат прогревание посевного слоя почвы до 15 °С, отсутствие опасности заморозков и наличие почвенной влаги для формирования полноценных всходов. Способ посева, норма высева и другие элементы агротехники также зависят от природных особенностей.

В свете изложенных выше агротехнических представлений важен поиск путей ресурсосбережения.

Исследование сортовой агротехники показало, что наибольшие отклонения в энергетических данных получены по нормам сева. Минимальные затраты совокупной энергии характерны для контрольных вариантов (10250,3 МДж/га) с нормой 2,5 млн всх. зерен на 1 га. Увеличенная норма высева до 4,5 млн зерен способствовала росту издержек энергии до максимума (12114,0 МДж/га). Средний диапазон норм высева на уровне 3,5 млн

всх. зерен с междурядьями 0,45 м показал наилучшее содержание валовой энергии (23628,8 тыс. МДж/га). Это позволило снизить энергоёмкость урожая до 7912,7 МДж/т и получить близкий к оптимальному энергетический коэффициент – 2,10.

Опыты по сортовой агротехнике свидетельствуют о широкой перспективе на Алтае сорта Дизайн. Изучение эффективности органических удобрений и предпосевной обработки семенного зерна данного сорта при разных затратах совокупной энергии на формирование урожая в экспериментах показало существенные различия в издержках – от 12813 до 22132 МДж/га. Вышеназванные изучаемые факторы дали лучший прирост валовой энергии – 19123–20389 МДж/га и достаточно высокий энергетический коэффициент – 1,93–1,98.

Обобщение передовой земледельческой практики и анализ результатов полевых исследований с гречихой свидетельствуют о том, что в основе успешных агротехнических мероприятий должны лежать прогнозные почвенно-климатические показатели конкретной территории и селекционные достижения в приложении к выбранному сорту.

Заключение

В условиях лесостепи Алтая устойчивую урожайность гречихи посевной можно обеспечить разноплановыми элементами агротехники и подбором нескольких сортов, наиболее полно использующим агроэкологическую нишу, таких как Дикуль, Диалог и Дизайн.

Список литературы

1. Марьин В.А., Верещагин А.Л. Использование нестандартного зерна гречихи и оценка качества продуктов его

переработки: монография. Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та им. И.И. Ползунова, 2011. 151 с.

2. Важов В.М. Гречиха на полях Алтая: монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2013. 188 с.

3. Фесенко А.Н., Фесенко И.Н. Результаты селекции, динамика производства и рынок зерна гречихи (анализ многолетних данных) // Земледелие. 2017. № 3. С. 24–27.

4. Информация Алтайкрайстата. № 22–16/184 от 21.03.2016. 2 с.

5. Важов В.М., Важов С.В., Важова Т.И. Резервы производства гречихи в Алтайском крае // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 2. Часть 3. С. 91–94. DOI: 10.18454/IRJ.2016.44.044.

6. Фесенко А.Н., Фесенко Н.Н., Романова О.И. Морфогенетический метод селекции гречихи (*Fagopyrum esculentum* Moench): монография. СПб.: ВИР, 2017. 164 с.

7. Фесенко А.Н., Амелин А.В., Фесенко И.Н., Бирюкова О.В., Заикин В.В. Новый сорт гречихи Даша // Земледелие. 2018. № 4. С. 36–38.

8. Кузнецова Н.В., Маковкина Л.Н., Степанова Н.Е. Экологическое обоснование распределения облака дождя при поливе ДКШ-64 // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. 2012. № 4. С. 30–35.

9. Фесенко А.Н., Бирюкова О.В., Фесенко И.Н., Шипулин О.А., Фесенко М.А. Особенности динамики цветения растений мутантных морфотипов гречихи // Вестник Орел-ГАУ. 2011. № 3. С. 9–13.

10. Глазова З.И., Михайлова И.М. Урожайность и технологические свойства зерна гречихи в зависимости от сорта и удобрений // Зернобобовые и крупяные культуры. 2018. № 1 (25). С. 87–91.

11. Торфо-гуминовые удобрения «ФЛОРА-С» и «ФИТОП-ФЛОРА-С». Бийск, 2012. 48 с.

12. Фесенко А.Н., Бирюкова О.В., Шипулин О.А., Фесенко И.Н. Закономерности семяобразования у современных сортов гречихи различного морфотипа // Земледелие. 2014. № 4. С. 43–45.

13. Фесенко А.Н., Фесенко Н.Н. Использование межвидовой гибридизации в селекции гречихи посевной // Доклады РАСХН. 2002. № 5. С. 11–13.

14. Марьин В.А., Верещагин А.Л., Бычин Н.В., Барабошкин К.С. Влияние гидротермической обработки на проросшие зерна гречихи // Хлебопродукты. 2014. № 5. С. 44–46.

15. Марьин В.А., Верещагин А.Л., Бычин Н.В. Технологические свойства влажного и сырого зерна гречихи // Техника и технология пищевых производств. 2015. Т. 38. № 3. С. 35–40.

УДК 575.174.015.3:636.034

МЕТОД ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ss52050737 ГЕНА *LHCGR* КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Тагмазян А.А., Архипова А.Л., Ковальчук С.Н.

ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Москва, e-mail: s.n.kovalchuk@mail.ru

Технология трансплантации эмбрионов является ключевой в ускоренном воспроизводстве крупного рогатого скота. Одним из ее важнейших этапов является отбор коров-доноров, наиболее чувствительных к процедуре гормональной стимуляции овуляции. Одним из перспективных генетических маркеров репродуктивного статуса крупного рогатого скота является ген, кодирующий рецептор лютеинизирующего гормона/ хориогонадотропина (*LHCGR*). Однонуклеотидная замена 1401G/T (SNP ss52050737) в гене *LHCGR* крупного рогатого скота описана в литературе как ассоциированная с количеством ооцитов и качеством эмбрионов. Целью данной работы была разработка метода детекции полиморфизма ss52050737 гена *lhgr* крупного рогатого скота на основе ПЦР в реальном времени. В разработанном методе используются два праймера, фланкирующие участок гена *lhgr* длиной 113 п.н., и два аллель-специфичных флуоресцентно-меченых зонда TaqMan. Идентификация аллельных вариантов 1401G/T (ss52050737) проводится по нарастанию флуоресценции по каналам VIC и FAM соответственно. Разработанный нами метод был валидирован ПЦР-ПДРФ анализом на 195 образцах ДНК коров черно-пестрого голштинизированного скота. Данный метод позволяет значительно сократить время проведения анализа по сравнению с ПЦР-ПДРФ и может быть использован при отборе перспективных коров-доноров эмбрионов.

Ключевые слова: *LHCGR*, ss52050737 полиморфизм, крупный рогатый скот, ПЦР в реальном времени, TaqMan

METHOD OF REAL-TIME PCR FOR DETECTION OF ss52050737 POLYMORPHISM OF *LHCGR* GENE IN CATTLE

Tagmazyan A.A., Arkhipova A.L., Kovalchuk S.N.

Federal state budget scientific institution Center of experimental embryology and reproductive biotechnologies, Moscow, e-mail: s.n.kovalchuk@mail.ru

Embryo transfer technique is one of the key in accelerated reproduction of cattle. One of the most important stages in the technology is selection of donor cows that are most sensitive to the procedure of hormonal stimulation of ovulation. One of the promising genetic markers of the reproductive status of cattle is the gene encoding the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (*LHCGR*). One of the SNP in the *lhgr* gene of cattle – 1401G>T, ss52050737 – was shown to be associated with the number of oocytes and the quality of embryos. The aim of this work was to develop the method of detection of ss52050737 polymorphism of *lhgr* gene in cattle, based on real time-PCR. In the developed method, two primers flanking the 113-bp fragment of *lhgr* gene, and two allele-specific TaqMan probes were used. The identification of 1401G/T alleles (ss52050737 polymorphism) was based on the comparison of VIC and FAM fluorescence, respectively. The method developed by us was validated by PCR-RFLP analysis on 195 samples of cows of black-and-white Holsteinized cattle. The developed method can significantly reduce the time of analysis compared to PCR-RFLP and can be used in the selection of promising donor cows.

Keywords: *LHCGR*, ss52050737 polymorphism, cattle, real-time PCR, TaqMan

Разработка технологии трансплантации эмбрионов началась около ста лет назад и уже в 1970-х гг. перешла в коммерческую сферу деятельности на международном уровне. Так, в 2016 г. в мире было получено 632 638 эмбрионов от 93 815 коров-доноров, из которых 196 тыс. были пересажены сразу, а оставшаяся часть были подвергнуты криоконсервации [1, 2]. Лидером в области трансплантации эмбрионов на протяжении многих лет остается Северная Америка – на долю США и Канады приходится 52,5 % от всего числа эмбрионов, полученных по технологии *in vivo*, в то время как в Европе только 20,4 % [1, 2]. В связи с таким широким распространением технологии

трансплантации эмбрионов появилась необходимость отбора коров-доноров по генетическим показателям чувствительности к процедуре стимуляции овуляции гонадотропными гормонами [3].

Индукция суперовуляции осуществляется введением животным гонадотропных препаратов, одним из которых является лютеинизирующий гормон (ЛГ). Лютеинизирующий гормон крупного рогатого скота играет роль в развитии фолликулов, овуляции, образовании желтого тела и предимплантационном развитии эмбрионов [4]. Клеточные эффекты, вызванные ЛГ, опосредуются рецептором лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина (luteinizing hormone/choriogonadotropin

receptor, LHCGR). LHCGR принадлежит к классу мембранных рецепторов, сопряженных с G-белками. Связывание ЛГ с LHCGR приводит к диссоциации G-белков, которые регулируют активность фосфолипазы C, аденилатциклазы и ионных каналов, которые, в свою очередь, контролируют клеточные инозитолфосфаты, цАМФ, Ca^{2+} и другие вторичные мессенджеры.

У крупного рогатого скота ген LHCGR локализован в 11 хромосоме и состоит из 11 экзонов [5]. Есть данные о вариантах сплайсинга LHCGR с делециями экзона 10 и частичными делециями экзона 11 или экзона 3. Первые два варианта встречаются значительно чаще в культивируемых гранулезных клетках. Было показано, что полиморфизм гена LHCGR связан с суперовуляторным ответом коров на экзогенные гонадотропины [5–7]. Ген LHCGR рассматривается как ген-кандидат для прогнозирования ответа на индукцию суперовуляции, а выявленные в гене полиморфные варианты рассматриваются в связи с фертильностью крупного рогатого скота [8, 9]. Наиболее значимыми однонуклеотидными заменами (SNP) являются несинонимичные мутации, расположенные в экзонах гена, так как они ведут к замене аминокислотных остатков, что в свою очередь изменяет первичную структуру белка и может повлиять на его функции. Из всех найденных к настоящему времени SNP наибольший интерес представляет замена 1401G>T (ss52050737), так как было выявлено, что животные с генотипами GG или GT характеризуются более высокими показателями по общему количеству яйцеклеток, а по количеству выживших при трансплантации эмбрионов наилучшие показатели – у животных с генотипом GG. Так же животные с генотипом GG имеют наименьшее количество неоплодотворённых яйцеклеток по сравнению с носителями двух других генотипов [6].

Цель исследования: разработка метода генотипирования крупного рогатого скота по аллелям 1401G/T (ss52050737) гена *lhcg*r на основе ПЦР в реальном времени.

Материалы и методы исследования

ДНК выделяли из 195 образцов цельной крови коров черно-пестрого голштинизированного скота с использованием набора «М-сорб» (Синтол, Россия).

Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов подбирали с помощью программ GeneRunner и Multiple primer analyzer (<https://www.thermofisher.com/>). Праймеры и зонды были синтезированы ООО «ДНК-синтез» (Москва, Россия).

Реакцию амплификации проводили в 10 мкл смеси ПЦР, содержащей 5 мкл реактива LightCycler® 480 Probes Master («Roche», Швейцария), по 0,4 мкМ

прямого праймера *lhcg*r-F: 5'-TGAACCTCTCTGCTC-TACACCCTCACA-3' и обратного праймера *lhcg*r-R: 5'-GCATGACTGGAATGGCATGTT-3', по 0,2 мкМ аллель-специфичных зондов *lhcg*r-T: 5'-(FAM)-CACTAGAAAAGATGTCACACC-(BHQ1)-3' (0,2 мкМ) и *lhcg*r-G: 5'-(VIC)-CTAGAAAAGATGGCACACC-(BHQ1)-3', 10 нг ДНК.

ПЦР проводили с помощью прибора LightCycler 96 («Roche», Швейцария) в оптимизированных условиях (95 °C – 10 мин.; 95 °C 15 с, 58 °C 30 с, 72 °C 20 с, 40 циклов). Детекция флуоресценции проводилась на стадии элонгации по каналам FAM и VIC. Для анализа результатов генотипирования по конечной точке использовали программное обеспечение к амплификатору LightCycler® 96 версии SW1.1.

Валидацию разработанного нами метода проводили методом ПЦР-ПДРФ. 20 мкл смеси для ПЦР содержали 1х буфер с 3мМ $MgCl_2$ и 1 ед. HS Taq полимеразы («Евроген», Россия), 0,2 мкМ *lhcg*r RFLP-Dir: 5'-ACAGTCCCCCGCTTCTCAT-3' и RFLP-Rev: 5'-TGACACCCACAAGAGGCAAC-3' праймеров, 10 нг ДНК. Реакцию амплификации проводили на LightCycler® 96 (Roche, Switzerland) при условиях: 95 °C в течение 15 с, 62 °C в течение 15 с, 72 °C в течение 15 с (40 циклов).

Рестрикцию проводили в 20 мкл смеси, содержащей 2 мкл 10х буфера G и 1,5 мкл эндонуклеазы NmuCI (Thermo Scientific, США) в течение 16 ч при 37 °C. Результаты рестрикции оценивали методом электрофореза в 1,2% агарозном геле.

Расчёт частот встречаемости выявленных генотипов проводился методом прямого подсчёта. Частоты аллелей рассчитывали, используя формулу

$$P(A) = \frac{(2N_1 + N_2)}{2n},$$

где N_1 – число гомозигот по исследуемому аллелю; N_2 – число гетерозигот; n – объём выборки.

Результаты исследования и их обсуждение

Технология трансплантации эмбрионов крупного рогатого скота широко используется по всему миру. Однако вариабельность реакции коров на индукцию суперовуляции продолжает оставаться одной из основных проблем, влияющих на эффективность всей технологии ускоренного воспроизводства крупного рогатого скота. Несмотря на то, что был достигнут значительный прогресс в понимании фолликулогенеза у крупного рогатого скота и были исследованы многие подходы к разработке эффективных протоколов индукции суперовуляции, задача прогнозирования ответа яичников коров на введение гонадотропинов остается нерешенной.

Гены рецепторов фолликулостимулирующего гормона (FSHR), альфа-ингибина (INHA) и прогестерона (PGR) были описаны в качестве предикторов суперовуляции [10]. Также было показано, что три SNP в экзоне 11 гена *lhcg*r связаны с при-

знаками фертильности крупного рогатого скота, и четыре SNP – G51656T, A51703G, A51726G и G51737A – в интроне 9 гена *lhcg*r коррелируют с общим количеством яйцеклеток, полученных от коров-доноров голштинской породы после индукции суперовуляции [5, 6, 10]. Таким образом, ген *lhcg*r, кодирующий LHCGR, является одним из перспективных генетических маркеров репродуктивного статуса крупного рогатого скота.

На сегодняшний день одним из наиболее распространенных методов идентификации аллельных вариантов генов является ПЦР-ПДРФ. Недостатками метода ПЦР-ПДРФ являются его время- и трудозатратность. Метод ПЦР-ПДРФ включает в себя несколько стадий, а именно выделение геномной ДНК; амплификацию полиморфного участка гена; рестрикцию полученных ампликонов специфической рестриктазой; электрофоретическое разделение и анализ образующихся фрагментов ДНК. Основными недостатками ПЦР-ПДРФ являются продолжительность, трудоемкость и низкая производительность анализа, а также ненадежность результатов в случае неоптимального соотношения количества ДНК, рестриктазы и времени рестрикции [11, 12].

Также для идентификации аллельных вариантов генов используют подход на основе комбинации трех методов – ПЦР, анализа конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (single-stranded conformation polymorphism – SSCP) и прямого секвенирования ДНК. Для выявления аллелей 1401G/T (ss52050737) гена *lhcg*r крупного рогатого скота методом SSCP на первом этапе анализа амплифицируют содержащий их участок гена *lhcg*r методом ПЦР с использованием праймеров sense: 5'-GCTCTACCTGCTGCTCAT-3' и anti-sense: 5'-TAATTGCTGACACCCACA-3'. Затем полученные ампликоны анализируют методом SSCP, а именно смешивают с 8 мкл денатурирующего раствора (95% формамида, 25 ммоль/л ЭДТА, 0,025% ксилотрианола, 0,025% бромфенолового синего), нагревают в течение 10 мин при 98 °C и охлаждают на льду. Денатурированную ДНК подвергают электрофорезу в 13% полиакриламидном геле (39: 1 акриламид / бисакриламид) в 1×буфере TBE при постоянном напряжении (120 В) в течение 8–10 ч. Гель окрашивают 0,1% раствором нитратом серебра. На последнем этапе продукты ПЦР с различной электрофоретической подвижностью секвенируют в обоих направлениях [6]. Основными недостатками данного метода являются многостадийность анали-

за (амплификация полиморфного участка гена; электрофоретическое разделение образующихся фрагментов; секвенирование ДНК), его продолжительность, трудозатратность и относительно высокая стоимость.

Эффективной альтернативой методам ПЦР-ПДРФ и SSCP является ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфичных линейных разрушаемых зондов (TaqMan). В данной работе был разработан метод детекции полиморфизма ss52050737 гена *lhcg*r крупного рогатого скота на основе ПЦР в реальном времени. В разработанном методе использовали два праймера, общие для обоих аллелей гена *lhcg*r, и два аллель-специфических зонда TaqMan. С помощью праймеров *lhcg*r-F: 5'-TGAACCTCTCTGTC-TACACCCTCACA-3' и *lhcg*r-R: 5'-GCAT-GACTGGAATGGCATGTT-3' проводят амплификацию фрагмента гена *lhcg*r длиной 113 п.н. Идентификация аллелей 1401G/T основана на сравнении интенсивности флуоресценции красителей VIC и FAM, которыми мечены зонды *lhcg*r-G: 5'-(VIC)-CTAGAAAGATGGCACACC-(BHQ1)-3' и *lhcg*r-T: 5'-(FAM)-CACTAGAAAGATGT-CACACC-(BHQ1)-3' соответственно. Анализ результатов генотипирования выполняли с помощью программного обеспечения для амплификатора LightCycler® 96 версии SW1.1 (рис. 1).

Для коров с генотипом TT наблюдается рост флуоресцентного сигнала по каналу FAM (рис. 1, А). Для коров с генотипом GG сигнал флуоресцентного регистрировался по каналу VIC (рис. 1, Б). Для гетерозиготных коров (генотип TG) детектируются сигналы по обоим каналам – FAM и VIC (рис. 1, В). Таким образом, результаты ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфичных зондов TaqMan позволяют определять присутствие каждого из исследуемых аллелей 1401G/T гена *lhcg*r в анализируемом образце ДНК и, соответственно, генотип животного.

Разработанный нами метод на основе ПЦР в реальном времени был валидирован на 195 образцах ДНК коров черно-пестрого голштинизированного скота. Результаты генотипирования показали, что 43,2% животных являлись носителями обоих аллелей (генотип GT), 15,2% коров были гомозиготами по аллелю Т (генотип TT) и 41,6% животных – гомозиготами по аллелю G (генотип GG). Таким образом, в изученной популяции крупного рогатого скота частота аллеля G, связанная с более высокими показателями общего числа ооцитов и числа выживших эмбрионов после трансплантации, а также с наименьшим числом неоплодотворенных ооцитов, составила 63,2%.

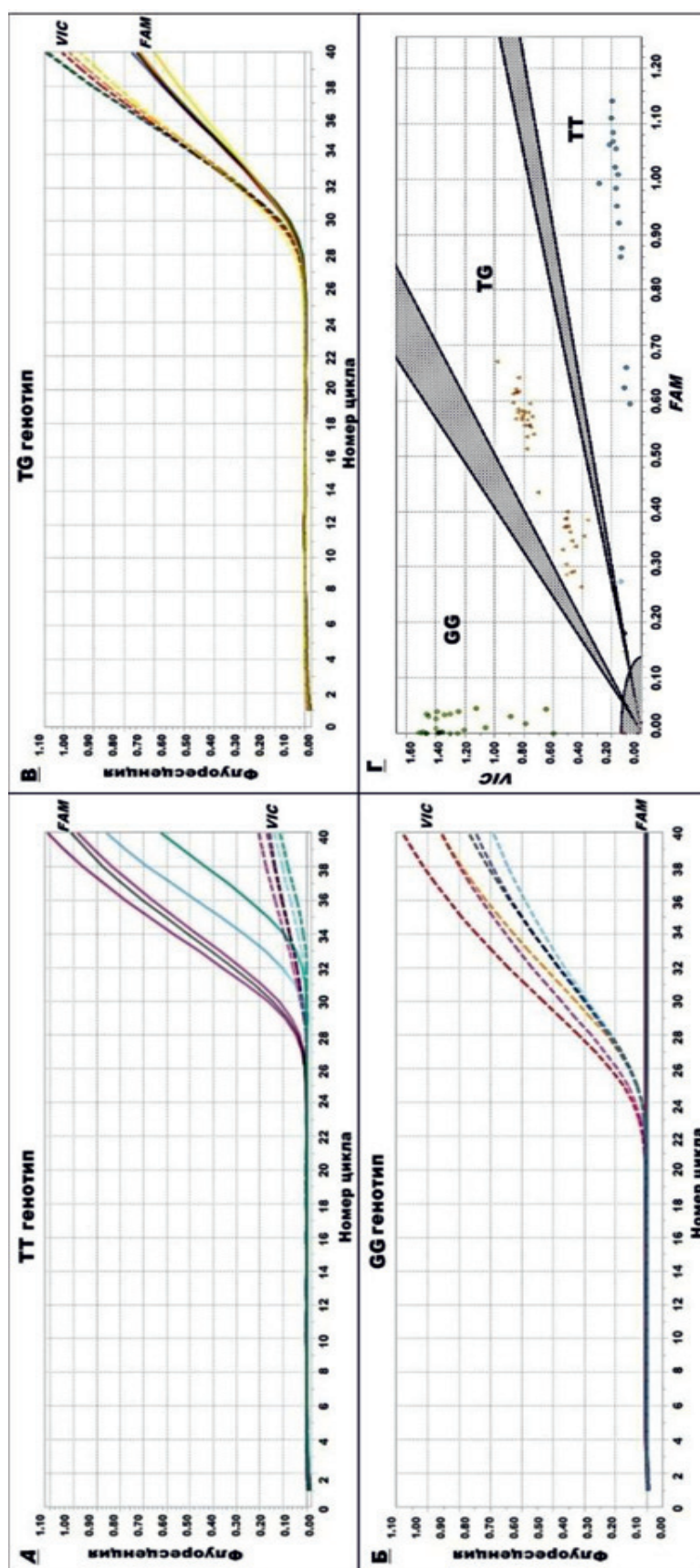


Рис. 1. Пример детекции аллелей 1401G/T (полиморфизм ss52050737) гена *Inscr* крупного рогатого скота методом ПЦР в реальном времени. Представлены кривые флуоресценции (A-B) и диаграмма распределения генотипов (Г)

Валидацию разработанного метода проводили с помощью ПЦР-ПДРФ анализа (рис. 2). Для идентификации генотипа каждого животного, продукты ПЦР длиной 340 п.н. обрабатывались эндонуклеазной рестрикцией NmuCI с последующим электрофоретическим разделением в 1,2% агарозном геле (рис. 2). Наличие аллеля Т приводит к появлению сайта рестрикции эндонуклеазы NmuCI. Продукты рестрикции имели следующие размеры: для генотипа GG – 340 п.н., для генотипа TT – 220/120 п.н., для гетерозигот GT – 340/220/120 п.н.

Результаты обоих методов генотипирования полностью совпали. Однако разработанный нами метод позволяет значительно (до 1 ч) сократить время проведения анализа, что выгодно отличает его от ПЦР-ПДРФ анализа и метода SSCP.

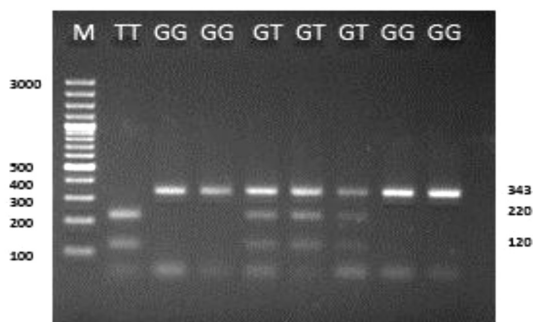


Рис. 2. Пример ПЦР-ПДРФ анализа полиморфизма ss52050737 гена *Lhcgr* крупного рогатого скота

Выводы

Нами разработан эффективный и надежный метод детекции аллельных вариантов 1401G/T (полиморфизм ss52050737) гена *Lhcgr* крупного рогатого скота на основе ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфических флуоресцентно-меченых зондов TaqMan. Данный метод позволяет одновременно проводить генотипирование до 480 животных (в зависимости от модели используемого амплификатора) в те-

чение 1 часа и может применяться для отбора перспективных коров – доноров эмбрионов.

Список литературы

1. Bo G.A., Mapletoft R.J. Embryo Transfer Technology in Cattle Animal Biotechnology 1. Springer, Cham. 2018. P. 107–133.
2. G. Perry. Statistics of embryo collection and transfer in domestic farm animals. Embryo Transfer Newsletter. 2014. vol. 32. P. 14–26.
3. Bó G.A., Mapletoft R.J. Historical perspectives and recent research on superovulation in cattle. Theriogenology. 2014. vol. 81. no. 1. P. 38–48. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2013.09.020.
4. Ginther O.J., Bergfelt D.R., Beg M.A., Kot, K. Follicle selection in cattle: Role of luteinizing hormone. Biol. Reprod. 2001. vol. 64. P. 197–205. DOI: 10.1095/biolreprod64.1.197.
5. Yang W.C., Tang K.Q., Li S.J., Chao L.M., Yang L.G. Polymorphisms of the bovine luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR) gene and its association with superovulation traits. Molecular biology reports. 2012. vol. 39. no. 3. P. 2481–2487. DOI: 10.1007/s11033-011-0999-4.
6. Yu Y., Pang Y., Zhao H., Xu X., Wu Z., An L., Tian J. Association of a missense mutation in the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) with superovulation traits in Chinese Holstein heifers. Journal of animal science and biotechnology. 2012. no. 3. P. 35. DOI: 10.1186/2049-1891-3-35.
7. Hastings N., Donn S., Derecka K., Flint A.P., Wooliams J.A. Polymorphisms within the coding region of the bovine luteinizing hormone receptor gene and their association with fertility traits. Animal genetics. 2006. vol. 37. no. 6. P. 583–585. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2006.01532.x.
8. Cochran S.D., Cole J.B., Null D.J., Hansen P.J. Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle. BMC genetics. 2013. no. 14. P. 49. DOI: 10.1186/1471-2156-14-49.
9. Santos-Biase W.K., Biase F.H., Buratini J.Jr., Baliero J., Watanabe Y.F., Accorsi M.F., Ferreira C.R., Stranieri P., Caetano A.R., Meirelles F.V. Single nucleotide polymorphisms in the bovine genome are associated with the number of oocytes collected during ovum pick up. Animal reproduction science. 2012. vol. 134. no. 3. P. 141–149. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2012.08.017.
10. Бригида А.В., Бурсаков А.В., Скачкова О.А., Сорокин В.И., Ковальчук С.Н. Факторы, влияющие на реакционный ответ яичников коров-доноров эмбрионов при введении экзогенных гонадотропинов. Достижения науки и техники АПК. 2018. № 3. С. 56–63.
11. Berg H. Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis – Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting in: Gel Electrophoresis – Principles and Basics: IntechOpen. 2012. P. 315–334.
12. Ковальчук С.Н., Бабий А.В., Бурсаков С.А. Дифференциация аллелей 337C/G гена FSHR крупного рогатого скота методом ПЦР в реальном времени // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11–2. С. 325–328.

СТАТЬИ

УДК 530.145

**НОВЫЕ АППАРАТНЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
КВАНТОВЫХ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ****Бабаян М.Г., Смирнов И.А., Черкесова Л.В., Поркшеян В.М.***Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону,**e-mail: misha2013.ru@yandex.ru, terran.doatk@mail.ru, chia2002@inbox.ru, spu-46@donstu.ru*

За последние десятилетия для построения эталонов стали применять новые физические эффекты: квантовый эффект Джозефсона, квантовый эффект Холла, эффект Мейснера, эффект Мессбауэра и др. эффекты, важное значение в развитии эталонной измерительной техники, а также в будущем и рабочих средств измерений имеют квантовые эффекты Джозефсона и Холла. Развитие квантовых Джозефсоновских схем создало большие надежды на надежную обработку квантовой информации. Несмотря на то, что этот прогресс уже привел к различным экспериментам с доказательством принципа действия на малых квантовых системах, требуется большой шаг масштабирования для протоколов со многими кубитами. Отказоустойчивые вычисления с защищенными логическими кубитами обычно осуществляются за счет значительных затрат оборудования. Каждый из задействованных физических кубитов все еще должен удовлетворять наилучшим достигнутым свойствам (временам когерентности, силам связи и перестраиваемости). Здесь и в целях рассмотрения альтернативных подходов к преодолению этих препятствий рассматривается ряд недавних экспериментальных разработок, последовавших за этими предложениями, чтобы создать новую аппаратно-эффективную парадигму для защиты квантовой памяти и универсальных квантовых вычислений.

Ключевые слова: квантовая система, квантовое моделирование, модели Изинга, квантовые фазовые переходы, массивы контактов Джозефсона

**NEW HARDWARE PLATFORMS FOR RESEARCH
OF QUANTUM PHASE TRANSITIONS****Babayan M.G., Smirnov I.A., Cherkesova L.V., Porksheyen V.M.***Don State Technical University, Rostov-on-Don, e-mail: misha2013.ru@yandex.ru,**terran.doatk@mail.ru, chia2002@inbox.ru, spu-46@donstu.ru*

Over the past decades, new physical effects have been applied to the construction of standards: the Josephson quantum effect, the quantum Hall effect, the Meissner effect, the Mossbauer effect, and others. and Hall. The development of quantum Josephson circuits has created high hopes for reliable processing of quantum information. Despite the fact that this progress has already led to various experiments proving the principle of operation on small quantum systems, a large scale step is required for protocols with many qubits. Fail-safe calculations with protected logical qubits are usually carried out at the expense of significant hardware costs. Each of the physical qubits involved must still satisfy the best achieved properties (coherence times, coupling forces and tunability). Here and in order to consider alternative approaches to overcoming these obstacles, a number of recent experimental developments following these proposals are being considered in order to create a new hardware – efficient paradigm for the protection of quantum memory and universal quantum computing.

Keywords: quantum system, quantum modeling, ising models, quantum phase transitions, josephson contact arrays

Идея квантового моделирования возникла в начале 1980-х гг. в результате реализации фундаментальной сложности эмуляции сложной квантовой системы с использованием классических компьютеров. Со временем эта идея превратилась в основу квантовых вычислений. Подобно квантовым компьютерам, квантовые симуляторы основаны на сетях квантовых битов (кубитов), но, в отличие от полноценных квантовых компьютеров, квантовые симуляторы не используют операции с дискретными затворами и коды исправления ошибок. Квантовые симуляторы с настраиваемыми параметрами предназначены для эмуляции только определенных типов гамильтонианов.

Тем не менее можно показать, что очень общий гамильтониан можно моделировать,

по-видимому, ограниченным классом спиновых цепей с взаимодействиями XX и YY. В скором будущем такие тренажеры будут способствовать разработке новых квантовых систем и изучению явлений и режимов, недоступных в прошлом. Кроме того, квантовые симуляторы дают возможность экспериментального изучения квантового отжига в контексте адиабатических квантовых вычислений.

Наше исследование основано на перестраиваемых одномерных массивах Джозефсона с контролируруемыми взаимодействиями, которые имитируют квантовые одномерные модели. Интегрируемая модель одномерной спиновой цепи Изинга в поперечном магнитном поле служит парадигмой в контексте неравновесной тер-

динамики и квантово-критических явлений. Как модели Изинга в поперечном поле, так и модели XY, относящиеся к широкому кругу физических систем, сыграли решающую роль в понимании квантовых фазовых переходов. За последние пятьдесят лет эти модели породили огромную теоретическую активность. В последнее время эти модели сыграли решающую роль в разработке методов квантового отжига и адиабатических квантовых алгоритмов. Адиабатические квантовые вычисления представляют собой один из подходов к построению квантовых вычислений, основанный на адиабатической теореме, близкий к квантовому отжигу. Идея метода заключается в рассмотрении гамильтониана сложной задачи, как гамильтониан некоторой более простой задачи и некоторая добавка, которая в процессе эволюции квантовой системы приводит к гамильтониану исходной задачи. Интерес представляет основное состояние системы. Адиабатическая теорема гарантирует, что при достаточно медленной эволюции система будет оставаться в основном состоянии. Было доказано, что адиабатические квантовые вычисления эквивалентны «стандартным» или квантовым вычислениям модели ворот. Однако адиабатические вычисления достаточно перспективны для задач оптимизации, целью которых является минимизация (или максимизация) функции, каким-то образом связанной с этой проблемой, то есть поиск экземпляра, который минимизирует (или максимизирует) эту функцию [1].

В прошлом экспериментальное исследование квантовой спиновой динамики в 1D было в значительной степени ограничено микроскопическими спинами в системах с конденсированным веществом. Было продемонстрировано, что такие квазиодномерные спиновые материалы, как LiH_0F_4 и $\text{C}_0\text{Nb}_2\text{O}_6$, могут непрерывно перестраиваться через квантовый фазовый переход (КФП). Хотя эти работы открыли новые перспективы в исследованиях модели Изинга в поперечном поле, экспериментальная реализация одномерных моделей квантовых спинов в хорошо управляемых и перестраиваемых системах остается сложной задачей.

В качестве экспериментального инструмента квазиодномерные спиновые системы в твердых телах ограничены в нескольких отношениях:

1) межцепные взаимодействия не являются пренебрежимо слабыми, и, следовательно, эти системы неизбежно являются квазиодномерными;

2) обменные взаимодействия между спинами ближайшего соседа не могут быть изменены;

3) обменные взаимодействия одинаковы для всех пар спинов, что не позволяет исследовать влияние беспорядка и межфазных границ без добавления значительного количества примесей;

4) доступный экспериментальный инструмент для этих систем – рассеяние нейтронов – взаимодействует только с узким классом возбуждений.

Гибкость в проектировании искусственных спиновых систем, свободных от этих ограничений, способствует преодолению разрыва между теоретическим исследованием идеальных спиновых цепей и экспериментальным исследованием объемных магнитных образцов. В частности, эта гибкость позволяет решать важную проблему влияния беспорядка на статику и динамику спиновых моделей поперечного поля. Недавно модель Изинга в поперечном поле была реализована в цепочке искусственных и полностью управляемых спинов – восьми кубитов потока с перестраиваемыми спин-спиновыми связями. Мы придерживаемся аналогичного подхода, используя специально разработанные одномерные лестницы Джозефсона [2].

Мы предлагаем новую платформу для исследования квантовых фазовых переходов в одном измерении. В этой работе мы собираемся описать работу системы, состоящей из специально разработанной цепочки асимметричных СКВИДов. Разрабатываем теоретическое описание низкоэнергетической части спектра. В частности, мы показываем, что система обладает квантовым фазовым переходом типа Изинга. В микроволновых экспериментах с этой системой мы исследовали фазовые границы между упорядоченной и неупорядоченной фазами и критическое поведение низкоэнергетических мод системы вблизи перехода.

Лестницы Джозефсона

Лестницы Джозефсона, предназначенные для исследования одномерных (1D) КФП, представляют собой 1D цепочку связанных асимметричных сквидов (рис. 1). Элементарная ячейка лестниц похожа на ячейку Джозефсона, разработанную как супериндукторы (элементы с СВЧ-сопротивлением, значительно превышающим квант сопротивления h/e^2). Каждая элементарная ячейка содержит один меньший переход с энергией Джозефсона E_{JS} в одном плече и три больших перехода Джозефсона с энергией Джозефсона E_L в другом плече. Соседние ячейки соединены между собой через одно большее соединение.

Лестницы характеризуются соотношением энергий Джозефсона больших и мень-

ших переходов, $r \equiv E_L/E_{JS}$. Для r , больших критического значения r_0 , энергия лестницы Джозефсона, как функция фазы φ поперек лестницы, имеет только один минимум $r > r_0$ при $\varphi = 0$ независимо от величины внешнего магнитного поля, перпендикулярного плоскости лестницы. Значение r_0 зависит от длины лестницы и от силы квантовых флуктуаций (в квазиклассическом случае $r_0 = 5$ для бесконечно длинной лестницы). Режим, где лестница может быть охарактеризована Джозефсоном как индуктивность, описываемая выражением

$$L_J \propto \left(\frac{d^2 E_J(\varphi)}{d\varphi^2} \right)^{-1}.$$

Если $r > r_0$, зависимость двойных минимумов $E_J(\varphi)$ реализуется в диапазоне магнитного потока $\Phi_C < \Phi < \Phi_0 - \Phi_C$, где Φ_C является критическим $\Phi_0 = \pi h/e$, это квант потока (рис. 1, в).

На рис. 1 панель (а) показывает, что единичные ячейки лестницы включают в себя все меньшие и большие Джозефсоновские переходы с энергиями Джозефсона E_{JS} и E_{JL} соответственно. Все ячейки имеют одинаковый магнитный поток; разность фаз по лестнице составляет $\varphi_2 - \varphi_1 = \varphi$. На панели (б) продемонстрирована конструкция лестницы. Нижние электроды туннельных переходов Джозефсона показаны синим цветом, верхние электроды – красным. Панель (в): энергия Джозефсона $E_J(\varphi)$ лестницы с соотношением $E_{JS}/E_{JL} \equiv r < r_0$ рассчитывается для трех значений потока: $\Phi = 0$ (пунктирная кривая), $\Phi = \Phi_C$ (сплошная кривая) и $\Phi = \Phi_0/2$ (пунктирная кривая). Энергия является периодической по фазе с периодом 2π , здесь показана только одна ветвь. На панели (г) показана фазовая диаграмма лестниц на r – плоскости. Для $r < r_c(\Phi)$

фаза нарушенной симметрии образуется при $\Phi_C < \Phi < \Phi_0 - \Phi_C$ в результате фазового перехода типа Изинга. Граница этой области упорядоченного состояния показана в виде сплошной черной кривой. Расширение флуктуационного режима имеет порядок $\delta r \approx 0,1$ для реалистичных массивов. Разрушение метрики происходит при критическом значении потока $\Phi_C(r)$, и энергия минимума $E_J(\varphi)$ превращается в функцию двойного минимума. Индуктивность Джозефсона расходится с приближением $\Phi_C(r)$ (отсюда и термин супериндуктивность); квантовые флуктуации фазы устраняют расхождение.

В режиме двойных минимумов направление токов в элементарных ячейках лестницы, индуцированных внешним магнитным полем, можно рассматривать как два состояния псевдоспинов $1/2$. По мере увеличения потенциального барьера между этими состояниями, флуктуации квантовой фазы уменьшаются и возникает состояние глобальной нарушенной симметрии. Появление потенциала двойной ямы в одной ячейке не означает глобального фазового перехода во всей системе. Крупномасштабные квантовые флуктуации разрушают глобальный параметр порядка, если барьер между двумя минимумами слишком мал.

Параметр глобального порядка формируется при $r_c(\Phi) < r_0$ в результате фазового перехода типа Изинга ($r_c(\Phi)$ соответствует сплошной черной кривой на рис. 1, г). Расширение флуктуационного режима имеет порядок $\delta r \approx 0,1$ для реалистичных массивов. Нужно отметить, что магнитное поле, которое ведет лестницу через квантовый фазовый переход, соответствует неравенству $B < \Phi_0/A$, где A представляет собой площадь элементарной ячейки, очень слабо [3].

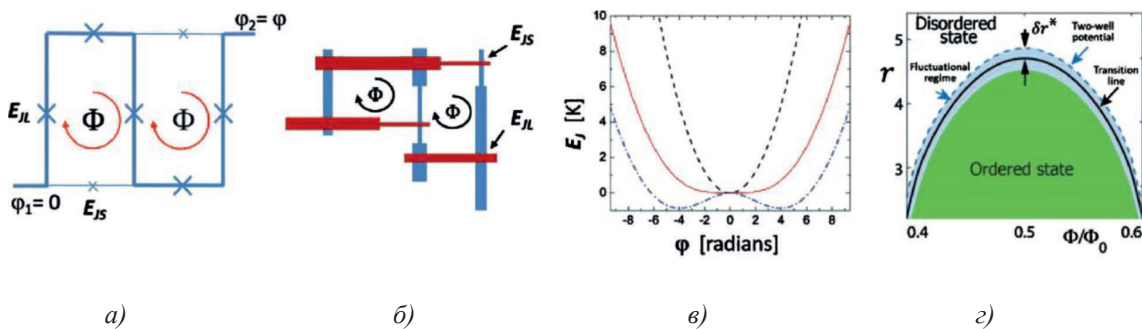


Рис. 1. Элементарные ячейки, потенциальная энергия и фазовая диаграмма Джозефсоновской лестницы

Подчеркнем, что Джозефсоновские лестницы с $E_{JL} / E_{CL} \gg 1$ имеют экспоненциально малую вероятность процессов проскальзывания фазы, в которых фаза поперек лестницы изменяется на $\sim 2\pi$. Это означает, что заряды статического смещения на отдельных островках не влияют на квантовые состояния лестницы. Влиянием этих зарядов и процессов проскальзывания фазы можно пренебречь. Оценку скорости проскальзывания фазы можно найти в [4].

Физика низких энергий лестниц, близких к КФП, может быть отображена на модели ϕ^4 , которая имеет отношение к широкому кругу физических явлений, от ограничения кварков до ферромагнетизма. Вблизи критической точки эта модель эквивалентна интегрируемой модели одномерной спиновой цепочки Изинга [5] в поперечном магнитном поле.

Гибкость конструкции массива и настраиваемость параметров отдельных Джозефсоновских переходов предлагают несколько уникальных возможностей для исследования одномерных квантовых фазовых переходов. Например, эта новая платформа облегчает изучение влияния неинтегрируемости и беспорядка на КФП и появления эргодического поведения в почти интегрируемых квантовых системах.

Экспериментальные данные. Микроволновые измерения были разработаны для изучения спектра низкоэнергетических мод Джозефсоновских лестниц вблизи 1D КФП и «времени жизни» этих мод.

Экспериментальная установка для этих спектральных измерений и измерений во временной области была описана в [6]. В этих экспериментах Джозефсоновская лестница соединялась с резонатором считывания с сосредоточенными элементами через кинетическую индуктивность L_C узкой сверхпроводящей пленки. Лестницы, схемы считывания и линия передачи микроволн (MW) на чипе были изготовлены с использованием многоугольного электронно-лучевого осаждения *Al-плёнок* через отрывную маску [7].

Размеры Джозефсоновских контактов в плоскости варьировались между $0,1 \times 0,1 \mu\text{m}^2$ и $0,3 \times 0,3 \mu\text{m}^2$, площадь элементарной ячейки составляла $15 \mu\text{m}^2$. Глобальное магнитное поле, которое определяет потоки во всех сверхпроводящих контурах, было создано сверхпроводящим соленоидом.

При дисперсионных двухтональных измерениях лестничных спектров, резонанс считывающего резонатора контролировался на частоте зонда f_1 , а лестница возбуждалась частотой второго тона («накачка») f_s . Микроволны передавались по микропо-

лосковой линии, соединенной с Джозефсоновской лестницей и LC-резонатором. Усиленный сигнал смешивался смесителем M_1 с сигналом гетеродина на частоте f_2 . Сигнал промежуточной частоты при $\Omega = f_1 - f_2 = 30 \text{ MHz}$ оцифровывали с помощью карты оцифровки 1 Гс/с. Сигнал был умножен в цифровом виде на $\sin(\Omega t)$ и $\cos(\Omega t)$, усреднен по целому числу периодов, а его амплитуда A и фаза были извлечены. Опорная фаза (которая случайным образом изменяется, когда f_1 и f_2 изменяются в измерениях) была найдена с использованием аналогичной обработки малошумящего сигнала, предоставляемого микшером M_2 и оцифрованного вторым каналом АЦП. Возбуждение мод приводило к изменению импеданса лестницы [8]; это изменение было зарегистрировано как сдвиг резонанса считывающего резонатора, зондированного при f_1 . Низкоэнергетические моды измерялись как функция потока в элементарных ячейках лестницы в диапазоне частот микроволновой установки 0,5–20 ГГц.

В экспериментах во временной области наблюдаются колебания Раби для «кубита», образованного лестницей и шунтирующей емкостью C_K . Режимы лестничных колебаний возбуждалась коротким импульсом ($\sim 0,02 - 10 \mu\text{s}$) МВт на второй – тоновой частоте f_s и население возбужденного уровня было записано в конце каждого импульса; данные были усреднены по многим повторным измерениям. Время Раби для режима с минимальной энергией превысило $2 \mu\text{s}$ для массивов с 92 элементарными ячейками. Это наблюдение демонстрирует, что многопереходные массивы можно рассматривать как квантовые (не ограниченные декогерентностью) системы в относительно длительном масштабе времени. Эти измерения обсудим в следующей работе, а далее сосредоточимся на спектроскопических данных.

Результаты измерений резонансных частот для нескольких низкоэнергетических мод лестницы с $r < r_0$ приведены на рис. 2. Номинальные параметры переходов в этой цепи были

$$E_{JS} = 4,8; \quad E_{CS} = 0,41;$$

$$E_{JL} = 15,6; \quad E_{CL} = 0,14.$$

Энергии перехода, приведенные выше, были рассчитаны с использованием данных для области перехода, измеренного соотношения Амбегаокара – Баратова. Это вычисление дает надежные значения для E_{JL} и E_{CL} , но значительно переоценивает значение энергии Джозефсона для меньших переходов.

Для этих параметров мы оцениваем $g \approx 0,1$. Емкость заземления в этом эксперименте была $C_G \sim 0,05C_L$, поэтому характерная длина, обусловленная кулоновскими взаимодействиями, составляет $k_{\perp} \approx 5 \times l$ (где l – длина элементарной ячейки). Для этих параметров можно наблюдать релятивистский спектр низкоэнергетических мод $c \sim (10-20)[GHz] \times a_0$, где $a_0 \sim 3 \times l$. Это привело бы к разнице частот между низшими модами $\Delta f = 1-2GHz$, что хорошо согласуется с наблюдениями. Сдвиг частоты (определяемый как разность между минимальной частотой моды и её частотой при $\Phi_c(0)$) из-за кулоновских взаимодействий составляет приблизительно $\sim 0,3\Delta f$, что совместимо с малым значением $k \approx 0,2 \times l^{-1}$ [9].

На панели (а) представлены данные для 24-элементной лестницы с соотношением энергий $r = 3,2$. Резонансные моды являются периодическими по потоку с периодом Φ_0 . Две критические точки расположены симметрично относительно $\Phi = \Phi_0/2$. В критических точках зависимость минимального значения $E_j(\Phi)$ превращается в функцию двойных минимумов; это соответствует КФП между парамагнитной и ферромагнитной фазами. Существует разница в ширине резонансов в парамагнитной и ферромагнитной фазах (показана в виде столбцов ошибок для двух точек данных).

На панели (б) показаны данные для лестницы из 92 ячеек с соотношением $r = 3,2$. Резонансные частоты нескольких низкоэнергетических мод показаны вблизи критической точки. С приближением к этой критической точке на $\Phi \approx 0,45\Phi_0$ наблюдается выраженное смягчение низкоэнергетических мод лестницы. Резонансы в ферромагнитной фазе достаточно широки, поэтому точность определения критических точек невелика. Положения минимумов могут

быть надежно извлечены из оставшихся точек путем подбора полиномиальной кривой. Стрелки указывают на критические точки $\Phi_c(K)$, которые были смещены для разных режимов из-за дальнотяствующих взаимодействий между элементарными ячейками массива. В пределе бесконечно длинной цепи ожидается, что критическая точка будет находиться в точке $\Phi = 0,46\Phi_0$.

Частоты резонанса периодически зависят от потока. Наблюдается смягчение моды при приближении к квантовым критическим точкам, симметрично расположенным относительно потока $\Phi_0/2$. Это ключевая особенность модели Изинга в поперечном поле. Согласно этой модели, фазы с обеих сторон квантовой критической точки (квантовый парамагнетик и ферромагнетик, в терминологии спина Изинга) характеризуются различными типами возбуждений.

В парамагнитной фазе соответствующие возбуждения представляют собой колебания отдельных спинов [2]. Эти возбуждения становятся беззеркальными именно в критической точке. Напротив, возбуждения в упорядоченной (ферромагнитной) фазе являются доменными стенками (или описываются как изломы) между различными основными состояниями («вакуума»). Даже если любой сверхпроводник является бозонной системой, ожидается, что возбуждения с самыми низкими энергиями в лестницах будут иметь фермионную природу; возбуждения с более высокой энергией представляют собой составные частицы, изготовленные из этих фермионов (аналогично появлению кварков и мезонов). Появление нетривиальных возбуждений вблизи квантового фазового перехода и их свойства являются одной из главных тем будущих исследований.

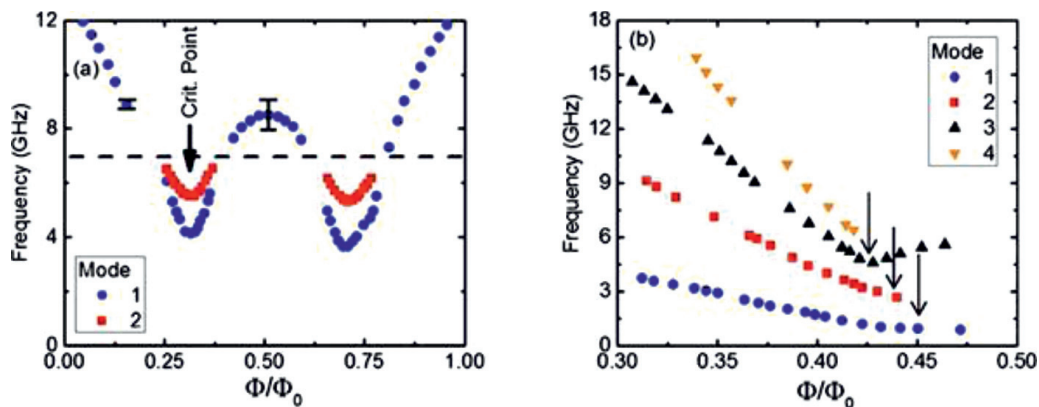


Рис. 2. Двухтональная спектроскопия низкоэнергетических внутренних мод лестниц с $r \leq r_0$ как функция магнитного потока в элементарных ячейках

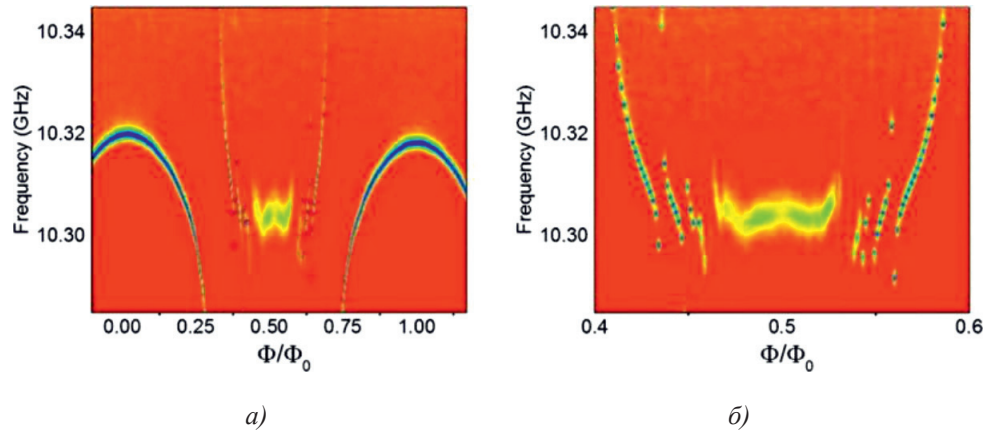


Рис. 3. Однотональные измерения для длинной (92-элементная) цепочки [панель (б) – это раздувание данных в диапазоне $[0,4 < \Phi/\Phi_0 < 0,6]$]

Постепенное смещение минимумов различных мод, показанных на рис. 2, б, обусловлено ненулевой ёмкостью заземления элементарных ячеек, что приводит к слабым, но не пренебрежимо малым дальнедействующим взаимодействиям между псевдоспинами. Ненулевой C_G является не «ошибкой», а «особенностью»: изменение емкости заземления отдельных ячеек позволяет изготавливать устройства, характеризующиеся различными типами связи между единичными ячейками, что делает возможной эмуляцию разных квантов такие модели, как модели Изинга и XY в поперечных магнитных полях.

Точность отслеживания низкоэнергетических мод в «ферромагнитной» фазе значительно ниже, чем в «парамагнитной» фазе (рис. 2, б). На рис. 3 показано, что в однотональных измерениях с длинной цепью из 92 элементарных ячеек резонанс считывания значительно расширяется между критическими точками. По этой причине при двухтоновых измерениях нельзя точно определить положения низкоэнергетических мод для этой цепи в ферромагнитной фазе. Этот резонанс «размазывания» относится к сильному магнитному шуму в системе.

В упорядоченной (ферромагнитной) фазе влияние шума заряда на переходы между низкоэнергетическими состояниями слабее, тогда как влияние шума потока значительно сильнее, чем в неупорядоченной (парамагнитной) фазе. Отметим, что затухание пропорционально квадрату матричных элементов, так что распад из-за шума усиливается с коэффициентом $\sim 10^6$ в упорядоченной фазе, в то время как затухание из-за шума заряда снижается с коэффициентом $\sim 10^3$. Влияние шума заряда дополнительно подавляется небольшим

фактором, который переводит матричный элемент операторов Изинга в матричный элемент физического заряда (эффект противоположен шуму потока). Сравнивая уравнения, связывающие безразмерные матричные операторы с физическим шумом, мы видим, что скорость затухания, вызванная шумом заряда, дополнительно уменьшается в фактор, $(t / E_c \eta_0)^2 \leq \delta r_c$, в то время как скорость затухания шума потока повышается на коэффициент $(E_L \eta_0 / \omega)^2$, где ω – частота моды. Это делает влияние шума потока на упорядоченной стороне перехода очень большим, в то время как влияние шума заряда остается умеренным.

Избегаемые пересечения между низкоэнергетическими модами и режимом резонатора считывания четко наблюдаются в парамагнитной фазе ($\Phi/\Phi_0 < 0,45$, $\Phi/\Phi_0 > 0,55$), где резонанс считывания является резким (ширина резонанса $\Delta f < 1$ МГц). В ферромагнитной фазе ($0,45 < \Phi/\Phi_0 < 0,55$), резонанс размыт ($\Delta f \approx 4$ МГц) из-за переходов между низкоэнергетическими модами, вызванными шумом потока. Между ячейками Джозефсоновских массивов («спинов») можно настраивать (изменяя) энергии Джозефсона больших и меньших контактов. Эта настройка остается проблемой для других твердотельных систем [10].

Заключение

Контролируемые по замыслу взаимодействия между псевдоспинами, реализованные в виде двух состояний элементарных ячеек периодических Джозефсоновских лестниц, позволили изучить межфазные границы между упорядоченной и неупорядоченной фазами и критическое поведение, близкое к этому переходу. В частности, из-

учение микроволновых свойств позволило охарактеризовать низкоэнергетический спектр этой системы.

Близко к квантовому фазовому переходу, низкоэнергетические степени этой системы описываются моделью ϕ^4 [10], которая отображает переход между упорядоченной и неупорядоченной фазами, принадлежащий классу универсальности Изинга. В модели Изинга низкоэнергетические возбуждения являются Майорановскими квазичастицами, поэтому наблюдение низкоэнергетических мод длинных лестниц можно рассматривать как прямой зонд Майорановских возбуждений в этой системе. Отметим, что, в отличие от спиновых цепочек, где с помощью методов рассеяния могут быть получены и изучены только пары Майорановских частиц, Джозефсоновские лестницы позволяют нам изучить полный спектр низких энергий, в частности фермионные возбуждения.

Привлекательная аналогия обеспечивается физикой частиц, в которой фермионные возбуждения являются кварками, а пара из них соответствует пионам. По этой аналогии спектр, показанный на рис. 2, соответствует кваркам, а спектр, изученный в спиновых цепочках, пионам.

Разработанная экспериментальная платформа может помочь решить различные фундаментальные проблемы. Во-первых, в этой одномерной системе можно беспорядочно вводить беспорядок, что позволяет изучать появление промежуточных стекло-

образных неэргодических фаз. Во-вторых, платформа допускает инженерные взаимодействия между псевдоспинами, которые нарушают точную интегрируемость эффективной модели Изинга, которая описывает систему в больших масштабах.

Список литературы

1. Cubitt T., Montanaro A., Piddock S. Universal quantum Hamiltonians. PNAS. 2017. vol. 115. no. 38. P. 9497–9502.
2. Mazurenko A., Chiu C.S., Ji G., Parsons M.F., Kanasz-Nagy M., Schmidt R., Grusdt F., Demler E., Greif D., Greiner M. A cold-atom Fermi-Hubbard antiferromagnet. Nature. 2017. vol. 545. no 7655. P. 462–466.
3. Bell M.T., Sadovsky I.A., Ioffe L.B., Kitaev A.Yu., Gershenson M.E. Quantum super inductors with tunable nonlinearity. Physical review letters. 2012. vol.0031-9007. no.109. 137003(5).
4. DelasCuevas G., Cubitt T.S. Simple universal models capture all classical spin physics. Science. 2016. vol. 351. no. 6278. P. 1180–1183.
5. Dutta A., Aeppli G., Chakrabarti B.K., Divakaran U., Rosenbaum T.F., Sen D. Quantum phase transitions in transverse field spin models: from statistical physics to quantum information. Cambridge University Press, 2016. P. 453–454. DOI: 10.1080/00107514.2016.1188857.
6. Frank Adam. Cracking the Quantum Safe. The New YorkTimes. 2012. P. 68.
7. Magnets, 1D quantum system, and quantum phase transitions theory [Electronic resource]. URL: http://www-personal.umich.edu/~sunkai/teaching/Fall_2014/Chapter10.pdf (date of access: 01.06.2019).
8. Научная библиотека. [Электронный ресурс]. URL: <http://books.sernam.ru> (дата обращения: 01.06.2019).
9. Журнал КИПИС. Тайны точных измерений. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.kipis.ru/info/> (дата обращения: 01.06.2019).
10. SwitchCase. Инженеры в области компьютеров. [Электронный ресурс]. URL: <https://switch-case.ru/50879312> (дата обращения: 01.06.2019).

УДК 621.317.75: 378.14

**РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ РЕГИСТРИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ
В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ МАГИСТРАНТОВ****Бейсембаев К.М., Мендикенов К.К., Малыбаев Н.С.,
Нокина Ж.Н., Левщанов Р.В., Макухин О.С.***Карагандинский государственный технический университет, Караганда, e-mail: Kakim08@mail.ru*

Работоспособность машин определяется качеством исследования их параметров. Умение проведения исследований открывает возможности создания и совершенствования новой техники, эффективных систем управления. Несоответствие между содержанием образования и требованиями современного производства приводит к необходимости улучшения образовательных программ с возрастанием в них роли научных исследований. Они должны проводиться с применением микроэлектроники, программирующих, моделирующих, регистрирующих систем с аналоговым и цифровым выводом. Необходим опыт сборки элементов и приборных модулей, проведения замеров с тензометрированием и осциллографированием основных технических процессов работы машин, соединения классических школ механики и современных технологий на основе CAD, CAM, CAE пакетов. Для примера рассмотрена разработка поворотного конвейера, определены особенности движения тягового органа со скребками, выявлены факторы, которые затрудняют его исследование, параметры, которые должны анализироваться и методические особенности их замеров и сохранения. Сформированы элементы, методические принципы и содержание регистрирующей системы. Обучение строится с изучением конструктивных схем машин, которые при их новизне должны иметь реальные показатели к расширению области их применения, с публикацией результатов исследований и проведением патентно-лицензионной работы.

Ключевые слова: регистрация, осциллограф, Ардуино, датчик, моделирование, поворотный конвейер**DEVELOPMENT OF THE ELEMENTS OF THE REGISTRATION SYSTEM
IN THE SCIENTIFIC RESEARCH WORK OF MASTERS****Beysembaev K.M., Mendikenov K.K., Malybaev N.S.,
Nokina Zh.N., Levshchanov R.V., Makukhin O.S.***Karaganda State Technical University, Karaganda, e-mail: Kakim08@mail.ru*

The efficiency of machines is determined by the quality of research of its parameters. The ability to hold them opens up the possibility of creating and improving new technology, effective management systems. The discrepancy between the content of education and the requirements of modern production leads to the need to improve educational programs with the increasing role of research in them. They should be carried out using microelectronics, programming, modeling, recording systems with analog and digital output. Experience in assembling instrument modules, carrying out strain gauging and oscillography of basic technical processes, combining classical schools of mechanics and modern technologies based on CAD / CAM / CAE packages is required. For example, the development of a rotary conveyor is considered, the specific features of the movement of the traction unit with scrapers are identified, the factors that make its study difficult, the parameters to be analyzed and the methodological features of their fixation are identified. Formed elements, methodological principles and content of the recording system. The training is built with the study of the constructive schemes of the machines, which, if they are new, should have real indicators to expand their field of application, with the publication of research results and the conduct of patent and licensing work.

Keywords: registration, oscillograph, Arduino, sensor, modeling, rotary conveyor

Разработка запасов твердых минералов в благоприятных горно-геологических условиях сокращается, а для технологий отработки сложноизвлекаемых запасов с высокой производительностью добычи необходимы конвейеры с возможностью разворота става в любой его зоне на 90°. Ввиду изменения схемы взаимодействия тягового органа со ставом конвейера в зоне разворота, необходимы исследования его параметров [1, 2]. Проведение таких работ в условиях потери навыков к проектной и научно-исследовательской работе, при иностранных собственниках производства, возможно за счет повы-

шение роли научно-исследовательской работы (НИР) в магистратуре, которая теперь должна поставлять кадры, в сроки, вписывающиеся в рамки создания одного проекта. Это стало возможным и за счет интенсификации грантовых исследований от министерств Казахстана и вовлечения в них выпускников. Для использования НИР на производстве проекты должны иметь практическую направленность, патенты уровня Евразийской патентной организации ЕАПО, а в области фундаментальных наук сопровождаться публикацией результатов в журналах баз Web of Science, Scopus.

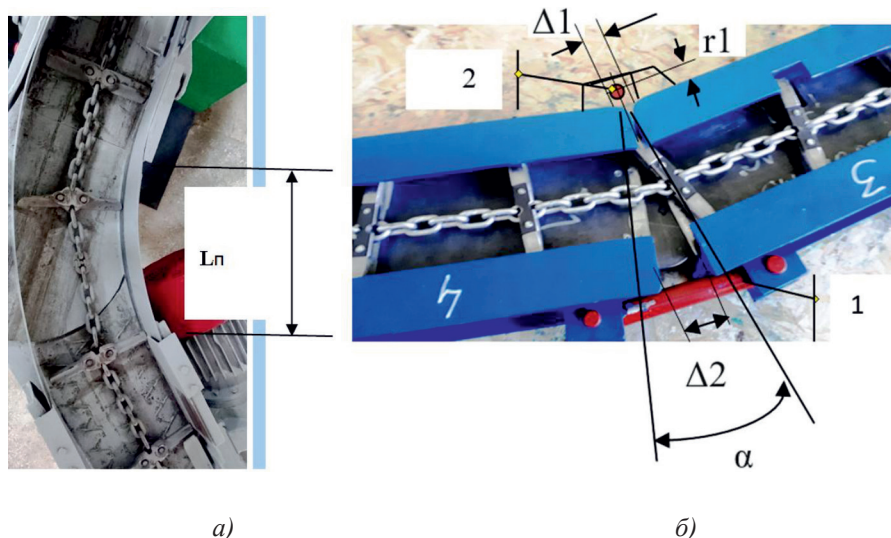


Рис. 1. Стенд (а) и макет (б): L_n – длина упругого секторного отражателя;
1, 2 – поворотно-поступательные и поворотные шарниры;
 $\Delta 1, \Delta 2$ – зазоры на стыке; $r1$ – радиус поворота борта

Для показательного анализа (рис. 1) выбраны схемы конвейера, способного разворачивать транспортный поток в любой зоне става следующих конструктивных схем:

- узел с упругими секторными отражателями в зонах стыка рештаков;
- с прямолинейными рештаками, состыкованными с одной стороны при минимальных зазорах до 0,01 м.

Цель исследования: подготовка методических элементов разработки инструментальной базы для исследования поворотно-го конвейера и улучшения обучения НИР магистрантов.

Материалы и методы исследования

Для качественного проведения НИР необходима разработка универсальных приемов регистрации и диагностирования параметров машин [1–3]. В исследованиях определяется сила реакции бортов на скребки в статическом режиме (рис. 1), поскольку в среднем скорость движения цепи равномерна (без ускорения). Выполняются анализ кинограмм для обоих действующих стендов, протягивание цепи со скребками (вручную или с применением специальных средств) по отдельности на рабочей и холостой ветви. Это производится с учетом того, что режимы их работы различны из-за геометрических отличий стыков элементов рештака, по которым скользят скребки. Различны и усилия натяжения ветвей. В результате удастся устранить взаимное влияние факторов, имеющих место на отдельных ветвях. Определение нагрузок в зонах опоры скребков о борт может производиться при натяжении цепи встроенными нагрузочными устройствами винтового типа и фиксироваться динамометрами. Кроме того, устраняется влияние ударов скребков и их торможение при обходе лучей звездочки в наклонном положении. При

этом можно было менять конфигурацию скребков, изменять шаг установки, что в свою очередь может позволить определить распределение нагрузок на скребки в момент подхода к зоне стыка и особенно для рис. 1, б, и 2. Для повышения точности исследований и информации о процессах, происходящих при развороте и перемещении конвейера необходимо их осциллографирование на основе профессиональных, а также авторских систем, что подтверждается опытом университета ТПУ РФ. Например, для полной информации о динамике тягового органа необходимы датчики, способные регистрировать данные о состоянии звеньев цепи перемещающихся вдоль става и при обходе головной и хвостовой звездочки. Анализ экспериментальных исследований работоспособности конструкции должен сочетаться с имитационным моделированием, на пакете динамического моделирования Adams, которое поэтапно должно совершенствоваться.

Результаты исследования и их обсуждение

В данном случае эффективность исследования повышается при соединении методов, созданных еще в СССР, с направлениями, связанными с информационными технологиями, в которых профессиональный специалист значительно помолодел и часто находится в одной возрастной группе с обучающимися (выпускники со стажем работы от 1 до 4 лет). Обучение должно иметь творческую привлекательность, развивать обучаемых и обучающихся, основываться на изучении промышленных систем имеющих будущее.

Оригинальная методика исследования для представленных схем предполагает определение опорных усилий на основе от-

тяжки скребка до момента потери контакта с бортом. Дополнительное усилие, возникшее за счет изменения изгиба цепи при оттягивании, мало и может быть учтено отдельно. Для замера натяжения использовался датчик растяжения и аналоговый динамометр.

Визуальный анализ кинограмм особенно важен для выявления особенностей движения скребка, проходящего зону поворота. Так, например, ожидается наклон скребков при вхождении в зону поворота, и особенно для второго варианта исследований (рис. 3). Сепарация закономерностей по конструктивным факторам становится очевидной при устранении грубых отклонений от режимов обработки деталей. Так это улучшилось после сглаживания торцов нижней секции борта рештака, что не было выполнено при изготовлении. В частности, был минимизирован фактор торможения скребка на холостой ветви при переходе с рештака на рештак в зоне максимального раскрытия стыка, т.е. со стороны борта с большим радиусом поворота, где имеем зазор $\Delta 2$ (рис. 1).

Таким образом было выявлено, по холостой ветви:

- удары скребков о торцы рештаков особенно в зоне большего диаметра поворота, если при недостаточном натяжении ветви происходит западание вниз звеньев цепи;

- в натянутом состоянии цепи в основном торможение происходит на стыках рештаков в зазорах $\Delta 1 = 5$ мм (на макете) между рештаками (рис. 1).

На рабочей ветви торможение происходит на тех же стыках, что следует из специфического движения в этой зоне скребков с наклоном к борту. Кроме того выявлены и другие причины:

- в районе приводной звездочки и зоне при подходе скребков к рештакам в результате отсутствия закрывающих пластин бортов (а это сделано для улучшения условий визуального наблюдения за движением) в ряде случаев происходили столкновения скребков при входе в рештаки с торцами бортов, так как продольные относительно става колебания скребков (вверх вниз, аналогично рис. 3, а, б) не ограничивались Т-образными бортами ввиду их отсутствия;

- в результате неточностей проектирования звездочки в ряде случаев имеет место её обвод скребками, занимающими наклонное положение, с ударами и торможением;

- трудность регулирования натяжного устройства в связи с заклинкай его подвижной, скользящей части за счет расположения его направляющих ниже оси звездочки, когда усилие пружин высоко и вызывает

повышенные усилия прижатия скребков к бортам.

При исследованиях применяем:

- расчет усилия в пакете Adams (в статике и динамике на основе линеаризации уравнений динамики определяются опорные усилия, скорости и ускорения скребков);

- экспериментальные замеры в машинном зале КарГТУ, с использованием тензометрирования, а также на основе методики с оттягиванием скребка;

- экспериментальные замеры на макете поворотного конвейера методом фотоупругости.

Для обеспечения поворотов в секциях конвейера имеются шарнирные системы. Регулирование поворота осуществляют гидроцилиндром с записью давления в полостях. К тройнику входа к гидроцилиндру подсоединяется датчик давления. Изменение давления можно записать стрелочным манометром (с видеофиксацией), прибором ИПД (индикатор динамических параметров) и осциллографом (рис. 4, а). Трехканальный ИПД позволяет записать параметры динамических процессов со стандартными выходными сигналами от 0 до 5 В или от 0 до 5 мА постоянного тока. Они позволяют запоминать 1001 выборку показаний подключенного датчика по трем каналам (период записи от 0,1–5 с), вывести результаты измерений в виде графика на встроенном дисплее, распечатывать, выводить данные на компьютер и сохранять последние измерения при отключении тока. Осциллографирование процессов связано и со сложностью проведения экспериментов, так при повороте на заданный угол прижатие скребков к борту будет изменяться, а значит, и сила трения между скребками и бортом. Фиксация таких факторов строится на анализе особенностей работы многозвенной системы и гидроцилиндров и неоднозначна. Например, на стае конвейера возможно создание небольших сопротивлений, имитирующих трение о почву за счет подвеса груза, который надо двигать по почве, что позволяет оценить сложный процесс ввода конвейера в камеру. В гидроцилиндре для предотвращения поломки следует управлять давлением и необходимы схемы с повышенной точностью записи во времени [4], что важно и для исследования работы группы скребков (рис. 2). В данном случае с датчиком давления и другими аналоговыми системами рассмотрено применение модульных платформ на основе Ардуино [5, 6] и других микросхем [7]. Используются компоненты: дисплей с выводом цифровых значений, аналогово-цифровой преобразователь

Atmega 328p (АЦП), блок питания 24 вольт 1 ампер (для портативности прибора), аккумуляторная батарея АКБ 24 вольт, стабилизатор напряжения на 24 вольт и 5 вольт, резисторы (250 Ом), ноутбук, программный код для визуального, наглядного просмотра измерения давления, соединительные кабели и разъёмы с умением их самостоятельного конструирования. Схеме можно придать дополнительные функции, создав кнопку переключения режимов, разных измерительных систем и датчиков. Аналоговый датчик давления имеет на выходе ток от 4 мА до 20 мА, напряжение от 15 до 30 вольт, а у АЦП питание 3,3 вольта, поэтому невозможно подключить напрямую

датчик к АЦП. Подключение осуществляется токоограничивающим резистором на 250 Ом. С этого же резистора снимаем падение напряжения, которое по закону Ома пропорционально току на выходе датчика. Для проектирования необходим опыт модульной разработки приборов с микросхемами, встроенными в движущиеся элементы конвейера. Для используемого АЦП (Atmega 328p)-10 bit обозначает 1023 отсчетов от 0 до 1023 (в схеме собранного блока на Ардуино на рис. 4, в, микросхема в виде ромбика). АЦП будет снимать падение напряжения со своего Pin'a аналогового входа и преобразовывать в цифровые значения.



Рис. 2. С несколькими дополнительными скребками: 1 – скребок, 2 – контактная зона

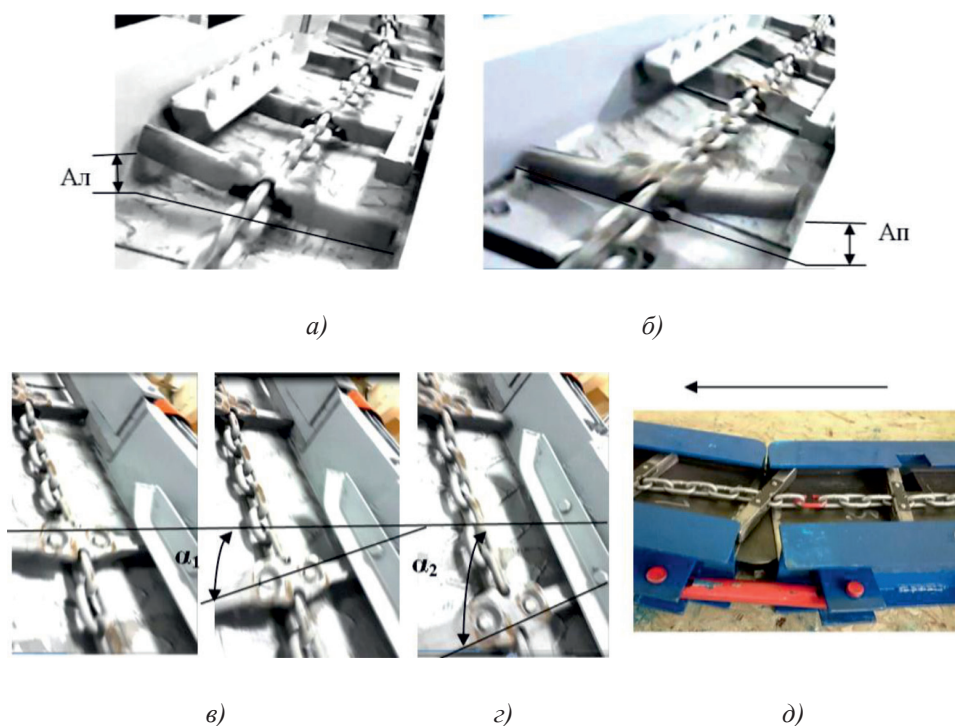
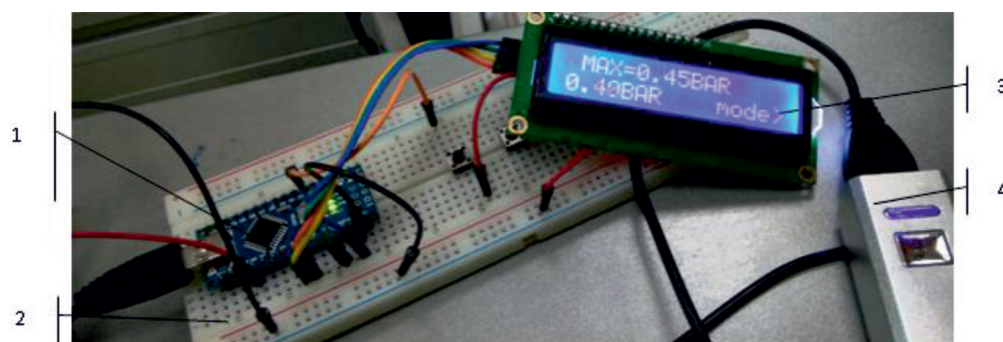


Рис. 3. Колебания скребков: а, б – поперечные с амплитудой A_l и A_p ; в, г – кинограммы при сопротивлении на правом торце скребка, и макете (д), движение по стрелке

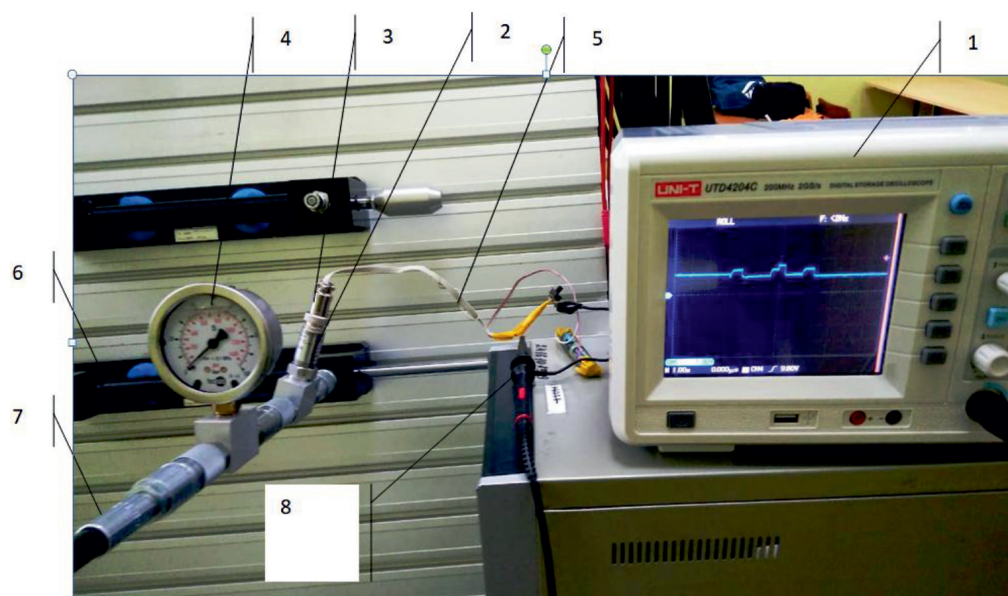


а)

б)



в)



з)

Рис. 4. Тензометрирование: а) 1 – шток, 2 – цилиндр, 3 – датчик давления, 4 – шлейф;
 б) ИДП; в) АЦП, плата Ардуино, 3 – мини-дисплей, 4 – Power bank 5 V; з) 1 – осциллограф;
 2 – датчик давления; 3 – разъем; 4 – манометр, 5 – провод разъема; 6 – гидроцилиндр;
 7 – общий распределитель с давлением от системы Festo, 8 – клеммы подключения

Значение 0 вольт равно нулевому значению цифрового преобразователя, а при $5\text{в} = 1023$ эти данные позволяют произвести основную обработку данных в Вар. На основе пакета Spotter можно на компьютере с помощью написанного программного кода выводить данные в виде графика. Для испытания датчика и записывающей системы предварительно произведены контрольные включения ручного осциллографа фирмы Fluke, совместно с собранным на базе Ардуино прибором (рис. 4, г). Установлена величина максимального давления на аналоговом и цифровом приборе, значения которых одинаковы. Затем в составе основного осциллографа UNI-TUTD4204C произведено подключение датчика к гидроцилиндру на стенде Festo и получены графики изменения давления при включении штока на втягивание.

Заключение

Представленная система контроля является универсальной и приспособляется к различным системам. При этом задачи исследования поворотного узла конвейера с применением указанных способов сводятся к контролю тяговых усилий, вибраций в опорных зонах привода, фиксации продольных и поперечных колебаний, особенностей распределения опорных усилий от тягового органа. Апробированы возможности регистрации параметров технологии работ при перемещении конвейера в камеру, и движения цепи вдоль основных элементов конвейера с учетом особенностей процессов, происходящих при повороте, при этом обоснованы возможности обеспечения безопасной амплитуды колебаний, а на их основе конструктивные схемы элементов рештаков, предотвращающие аварийное столкновение скребков при колебаниях. Важным элементом исследований и проводимых работ является подготовка профессиональных навыков у обучающихся к моделированию, исследованию, проекти-

рованию и эксплуатации технологических машин, которые непосредственно используются при выполнении проекта.

Исследование выполнено по теме АР05134441 «Разработка, изготовление и испытание новой конструкции поворотного узла конвейера с поворотом грузопотока на угол до 90 градусов в плоскости почвы выработки для систем забойной выемки и криволинейных выработок».

В работе принимали участие О.С. Решетникова, Д.Е. Оразбеков, магистранты А.А. Лапушкин, Е.М. Абдрахманов, Ж.Х. Тохтаров.

Список литературы

1. Жетесова Г.С., Бейсембаев К.М., Малыбаев Н.С., Юрченко В.В., Шманов М.Н. Разработка базовой технологии выемки ископаемого с поворотом конвейера на 90° // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. 2018. Т. 329. № 8. С. 37–49.
2. Бейсембаев К.М., Решетникова О.С., Акижанова Ж.Т., Абдрахманов Е.М., Лапушкин А.А., Макухин О.С. Робототехника, образование и ресурсосберегающие технологии // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 1. С. 10–15.
3. Исабеков М.У. Новые подходы к улучшению системы управления организаций технического и профессионального образования. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.facebook.com/groups/RPPTtrir/permalink/2462119343819325/> (дата обращения: 21.05.2019).
4. Андрейко С.С., Перминов К.М. Разработка технологии добычи калийной руды с применением изгибающегося конвейер-поезда // Известия вузов. Горный журнал. 2013. № 3. С. 4–9.
5. Залесский Б.А., Мисников В.А., Жук Р.С. Алгоритмы обработки данных, получаемых с датчиков давления гидроцилиндров забойных крепей // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя фізіка-тэхнічных навук. 2017. № 3. С. 118–128.
6. Гребенников В.В. Осциллографирование электрических сигналов, методические указания к выполнению лабораторной работы По дисциплине «Электроника и микропроцессорная техника» для студентов направлений 200100 «Приборостроение» и 200400 «Оптотехника» Изд-во Томского политехнического университета 2013. 39 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://docplayer.ru/26042758-Oscillografirovanie-elektricheskikh-signalov.html> (дата обращения: 21.05.2019).
7. Dispensing Innovation – made in Germany. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.marco.de/index.php?page=dispensing> (дата обращения: 21.05.2019).

ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ К TRANSFER LEARNING СВЕРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ, ОБУЧЕННЫХ НА IMAGENET

Богатырева А.А., Виноградова А.Р., Тихомирова С.А.

*Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва,
e-mail: A2Bog@list.ru, vinogradova.a.rom@gmail.ru, tikhomirova3112@yandex.ru*

В настоящее время нейронные сети применимы к различным задачам. Этим задач настолько много, что при решении каждой новой задачи построение новой нейросетевой модели для этой задачи утрачивает смысл. Поэтому в последнее время исследования в области переноса знаний (англ. transfer learning) стали снова набирать популярность. Более того, с каждым годом появляются все более и более сложные модели нейронных сетей, которые хорошо решают существующие задачи, и при решении новой задачи довольно сложно сразу понять, какая модель сети будет решать эту задачу наиболее качественно. Для того, чтобы проводить исследования в данном направлении, необходимо сначала понять, насколько применима концепция transfer learning к различным моделям нейронных сетей. В данной работе рассматривается концепция transfer learning применительно к различным задачам, в том числе к задачам классификации изображений, а также проводится обзор нескольких архитектур сверточных нейронных сетей (СНС), которые были ранее обучены на выборке изображений ImageNet. Было проведено исследование, на основании которого сделаны выводы о преимуществах обучения с использованием методов transfer learning по сравнению с полным обучением нейросети.

Ключевые слова: машинное обучение, классификация изображений, transfer learning, сверточные нейронные сети, предобученные нейронные сети

STUDY OF THE ABILITY OF CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS PRETRAINED ON IMAGENET TO TRANSFER LEARNING

Bogatyreva A.A., Vinogradova A.R., Tikhomirova S.A.

*National Research Nuclear University «MEPhI» (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow,
e-mail: A2Bog@list.ru, vinogradova.a.rom@gmail.ru, tikhomirova3112@yandex.ru*

Currently, neural networks are applicable to various tasks. There are so many of these tasks that when solving each new task, building a new neural network model for this task loses its meaning. Therefore, in recent years, research in the field of transfer learning has begun to gain popularity again. Moreover, every year more and more complex models of neural networks appear that solve existing problems well, and when solving a new problem it is rather difficult to immediately understand which network model will solve this problem most qualitatively. In order to conduct research in this direction, you must first understand how applicable the concept of transfer learning to different models of neural networks. In this work the concept of transfer learning applies to various tasks and, in particular, to image classification tasks, is considered, and a review of several architectures of convolutional neural networks (CNN), previously trained (pretrained) on a sample of images ImageNet. A study was conducted and conclusions about benefits of training CNN using transfer learning versus full training this CNN were made.

Keywords: machine learning, image classification, transfer learning, convolutional neural network, pretrained neural networks

Самое раннее упоминание о концепции переноса знаний (transfer learning) в машинном обучении датируется 1993 г. в работе [1], однако более подробно оно было рассмотрено в 1997 г. в журнале Machine Learning. Концепция заключается в передаче знаний, полученных в одной или нескольких исходных задачах, и использовании их для улучшения обучения в текущей задаче. Методы, обеспечивающие передачу знаний, направлены на то, чтобы процесс машинного обучения был таким же эффективным, как и обучение человека. В результате стало возможным переобучить СНС, обученную на одной выборке данных, для выполнения задач на новом множестве данных, что существенно ускорило процесс обучения сети.

В настоящее время проводится много исследований в направлении transfer learn-

ing. Например, ведутся работы по переносу знаний между текстами и изображениями [2], осуществляется перенос знаний из неразмеченных данных [3] и другие. Стоит заметить, что данная концепция успешно используется и на практике. Например, на различных соревнованиях, где любой исследователь может опробовать свои алгоритмы и модели анализа данных на серьезных актуальных практических задачах, участники стали все чаще использовать методы transfer learning для улучшения качества обучения своих моделей нейронных сетей. Так, для задачи распознавания диабетической ретинопатии, некоторые участники использовали transfer learning [4–5].

Стоит отметить и тот факт, что уже существует множество различных архитектур СНС, которые хорошо выполняют те или иные задачи, в том числе и задачи класси-

фикации изображений, поэтому при решении задач на новых данных зачастую проще и эффективнее выбрать одну из уже существующих нейронных сетей, а не строить её с нуля.

Для решения задачи классификации изображений в начале работы с новой выборкой данных, возникает вопрос о том, какую архитектуру нейронной сети использовать. Существуют два подхода к решению этой проблемы: построить свою архитектуру сети или выбрать одну из существующих. Первый подход имеет несколько существенных недостатков:

- зачастую необходимы большие затраты времени для построения корректно и быстро работающей сети;

- архитектуры сетей с каждым годом становятся все сложнее и многослойнее, также есть тенденция использования ансамблей сетей для обучения, что требует больших затрат ресурсов;

- для обучения требуются большие объемы данных.

Второй подход предполагает применение transfer learning, которое заключается в использовании существующей нейронной сети, обученной на какой-то задаче. На новой выборке данных эту сеть обучают уже не полностью, а только несколько последних слоев, предполагая, что при прогоне каждого изображения из этой выборки до этих слоев сеть выделила признаки, несущие всю необходимую информацию об изображении.

В данной работе ставится цель исследовать способность сверточных нейронных сетей (СНС) к transfer learning между различными задачами классификации размеченных изображений.

Материалы и методы исследования

Обзор сверточных нейронных сетей. В задаче классификации нейронная сеть тем лучше, чем точнее она классифицирует объект, который ей подается на вход впервые. Классические полносвязные нейронные сети из-за большого количества связей между нейронами не подходят для такой задачи и необходимо подобрать другую архитектуру. Сверточная нейронная сеть – одна из самых эффективных архитектур для решения данной задачи. Это было, в частности, доказано на практике, когда на международном соревновании ImageNet в 2012 г. победила нейронная сеть AlexNet, в которой впервые была показана реализация сверточного слоя. Стоит заметить, что с тех пор во все последующие годы в сетях-победителях присутствуют сверточные архитектуры.

Сверточная нейронная сеть (СНС) представляет собой специализированный вид нейронной сети для обработки данных, имеющих сеточную топологию (grid cell topology). Архитектура состоит из следующих слоев:

- сверточный слой (convolutional operation). Слой получил свое название, так как основывается на опе-

рации свертки (convolutional), представляющей собой классическую математическую операцию свертки для вычисления определенных признаков. При свертке используется матрица весов небольшого размера (ядро свертки), которую двигают по всему обрабатываемому слою, формируя после каждого сдвига сигнал активации для нейрона следующего слоя с аналогичной позицией. В результате операции получаются карты активации (карты признаков);

- слой активации (detector stage), который представляет собой нелинейную функцию активации;

- слой субдискретизации (pooling function). Функция субдискретизации состоит в уменьшении размерности сформированных карт признаков. Выполняя данную операцию, исходят из идеи, что факт наличия искомого признака важнее, чем его местоположение на карте.

Комбинации этих слоев формируют иерархии усложняющихся признаков.

В данной работе рассматриваются следующие архитектуры СНС: AlexNet, VGG, ResNet и DenseNet с различным числом слоев.

AlexNet. AlexNet является сетью, включающей в себя сверточные слои (рис. 1). Как можно видеть, она представляет собой комбинацию сверточных слоев, операций субдискретизации и только последние три слоя являются полносвязными. Причем размеры ядра операции свертки сначала берут большие и уменьшают в процессе прохода по сети. Это можно объяснить тем, что пиксели входного изображения могут быть сильно коррелированы и рецепторную область можно брать большой, не боясь потерять информацию. Операция субдискретизации проходит после каждой свертки, увеличивая плотность некоррелированных участков. В итоге, после прохода по сети, получают класс, к которому относится входное изображение. Сеть содержит 650 тыс. нейронов с 60 млн параметров. Для того, чтобы итеративно научиться находить нужные веса, требуется очень много примеров и времени. Для достижения на соревнованиях ImageNet в 2012 г. (ILSVRC 2012) ошибки top-5 в 16,4% обучался ансамбль из семи сверточных сетей на двух GPU.

VGG. Нейронные сети VGG уже глубже AlexNet – они состоят из 11–19 слоев. Стоит заметить, что размеры ядер операции свертки тут преимущественно равны 3*3 или 1*1, в отличие от предыдущей сети, что положительно сказывается на общем количестве параметров. Например, при свертках с ядрами 3*3 и 7*7 рецептивные поля одинаковые, однако число параметров меньше. Соответственно, обучение такой модели требует меньше памяти. Архитектура VGG-16 представлена на рис. 2.

Согласно данным из [6] на наборе данных ImageNet VGG-13 выдает ошибку 10,75%, VGG-16 – 9,62%, а VGG-19 – 9,12%. Из этого пытались сделать вывод, что чем глубже сеть, тем она будет более результативной, однако на практике выяснилось, что это не так: качество модели дошло до какого-то предела, а затем начало падать. Стоит отметить, что ансамбль моделей VGG-16 и VGG-19 стал победителем ImageNet в 2014 г. с результатом ошибки top-5 7,3%.

ResNet. Авторы Residual network смогли найти такую топологию, чтобы при увеличении глубины сети ее результативность, по крайней мере, не уменьшалась. Сеть состоит из блоков, реализующих residual-функции (так называемые residual-блоки), за

что и получила свое название. Подробнее специфика сети описана в работе [7]. Архитектура сети ResNet состоит из слоев, которые, в свою очередь, состоят из таких блоков. Последние два слоя – субдискретизация (average pooling) и полносвязный слой. Стоит отметить, что тут не использовался Dropout, что сохраняет больше информации. Отметим, что число параметров стало еще меньше, чем в предыдущих сетях. Ансамбль из шести сетей типа ResNet победил на ILSVRC 2015 с результатом ошибки top-5 3,57%, что превосходит результат человека.

DenseNet. Для улучшения информационного потока между слоями авторы работы [8] предложили немного отличную от ResNet схему: они ввели прямые соединения из любого слоя во все последующие. Благодаря такой плотной связи сеть и получила свое название. Также было уменьшено число карт признаков на переходных слоях. У данной сети обнаружена такая же особенность, как и у ResNet: при увеличении

глубины улучшается точность модели. Если сравнить с ResNet, то DenseNet оказалась эффективнее. Результаты приведены в работе [8].

В данной работе рассматривается применение transfer learning при решении задач классификации, имеющих различные предметные области и параметры изображений.

MNIST. База изображений, представляющих собой рукописные числа. Число классов – 10 (от 0 до 9 включительно). Каждый объект – это серое полутоновое изображение с размерами 28*28 и одним цветовым каналом. В базе содержится 70 тыс. объектов: в обучающей выборке – 60 тыс. и в тестовой – 10 тыс.

Fashion-MNIST. База изображений, представляющая собой изображения одежды. Число классов – 10: футболка/топ, брюки, пуловер, платье, пальто, сандалия, рубашка, кед, сумка и ботильон. Этот датасет похож на MNIST и может служить прямой его заменой. Параметры изображений аналогичны.

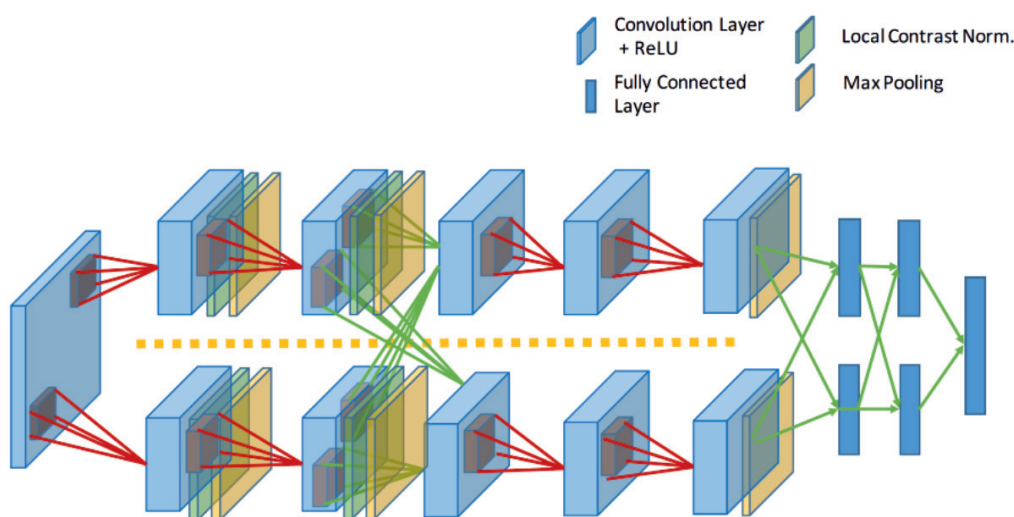


Рис. 1. Архитектура CHC AlexNet

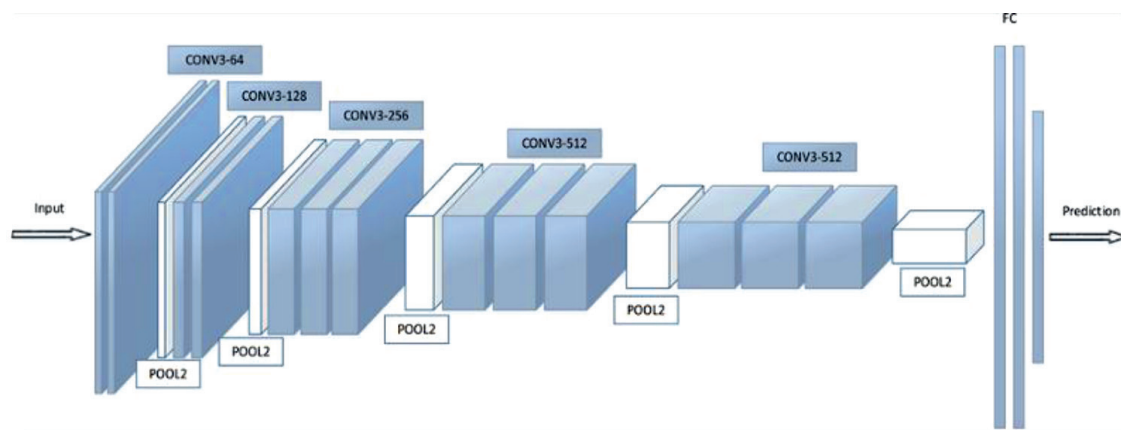


Рис. 2. Архитектура CHC VGG-16

CIFAR-10. База размеченных цветных изображений. Число классов – 10: самолет, автомобиль, птица, кошка, олень, собака, лягушка, лошадь, корабль, грузовик. Размеры каждого изображения – 32×32 , 3 цветовых канала. Всего 60 тыс. изображений: по 6 тыс. на класс. Обучающая выборка состоит из 50 тыс., а тестовая – из 10 тыс.

CIFAR-100. Описание объектов похоже на предыдущее с отличием лишь в том, что в данном наборе 100 классов и, соответственно, на каждый класс приходится по 6 тыс. объектов. Стоит отметить особенность, что в данном датасете 20 суперклассов, к каждому из которых принадлежит по 5 классов. Отсюда следует тот факт, что у каждого изображения по 2 метки: «fine»-метка – класс, к которому принадлежит объект – и «coarse»-метка – обозначает суперкласс.

STL-10. Набор изображений для алгоритмов unsupervised learning и self-taught learning. Похож на CIFAR-10, однако имеет некоторые отличия:

- каждый класс имеет меньшее число примеров, чем в CIFAR 10;

- имеется большой набор (100 000) неразмеченных примеров для алгоритмов unsupervised learning. Стоит отметить, что среди этих примеров есть изображения, классы которых не представлены STL-10 (например, кролики, поезд и др.).

Число классов – 10: самолет, птица, машина, кошка, олень, собака, лошадь, обезьяна, корабль, грузовик. Размеры изображений – 96×96 , 3 цветовых канала. 500 обучающих размеченных примеров на каждый класс (т.е. всего 5 тыс. изображений в обучающей выборке) и по 800 тестовых изображений на класс. Изображения были взяты из размеченных примеров ImageNet.

ASL Alphabet. Представляет собой выборку фотографий букв алфавита американского языка жестов. Число классов – 29: 26 представлены буквами A-Z и 3 – SPACE, DELETE и NOTHING. Последние три класса делают датасет приближенным к реальности, что является очень полезной практикой. Размеры каждого изображения – 200×200 , 3 цветовых канала. Обучающая выборка состоит из 87 тыс., а тестовая – из 29 элементов.

Chest X-RAY Images. Набор данных представлен рентгеновскими снимками грудной клетки (передняя – задняя), разделенными по критерию наличия пневмонии. Число классов – 2: NORMAL или PNEUMONIA. Размеры снимков различны, но у каж-

дого из них по 3 цветовых канала. Всего 5856 снимков, разделенных следующим образом: обучающая выборка состоит из 5216, валидационная – из 16, а тестовая – из 624 элементов.

10 Monkey Species. Представляет собой выборку фотографий обезьян десяти различных видов из Wikipedia's monkey cladogram. Число классов – 10, каждый класс соответствует какому-то одному виду обезьяны. Размеры каждого изображения – 400×300 , 3 цветовых канала. Обучающая выборка состоит из 1097 тыс., а тестовая – из 272 элементов.

Transfer learning. Человеческий мозг способен к переносу знаний между задачами. Так, мы применяем соответствующие знания из своего накопленного опыта, когда сталкиваемся с новыми задачами, похожими на те, с которыми мы уже сталкивались ранее. Причем, чем теснее задача связана с предыдущим опытом, тем проще нам с ней справиться. Довольно популярным является пример про шашки и шахматы: умея играть в шашки, мы не учимся заново, с чистого листа, играть в шахматы, а только дообучаемся.

Основные алгоритмы машинного обучения (traditional machine learning), напротив, предназначены для отдельных конкретных задач: классификация кошек и собак, классификация чисел и др. Схема показана на рис. 3 (слева). Transfer learning, или явление переноса знаний – это попытка смоделировать эту особенность мозга человека в математическом аспекте. Концепция переноса знаний заключается в передаче знаний, полученных в одной или нескольких исходных задачах, и использования их для улучшения обучения в текущей задаче. Схема проиллюстрирована на рис. 3 (справа). Таким образом, машинное обучение может стать столь же эффективным, как и обучение человека.

Целью transfer learning является улучшение качества обучения в текущей (целевой) задаче, используя знания, полученные ранее из исходной задачи. Таким образом, перенос знаний может положительно повлиять на следующие показатели обучения:

- начальная производительность, достижимая в текущей задаче путем подбора начальных параметров модели, используя априорную информацию (переданные знания);
- время, которое занимает полное изучение текущей задачи с учетом переданных данных;
- конечный уровень производительности, достижимый в текущей задаче.

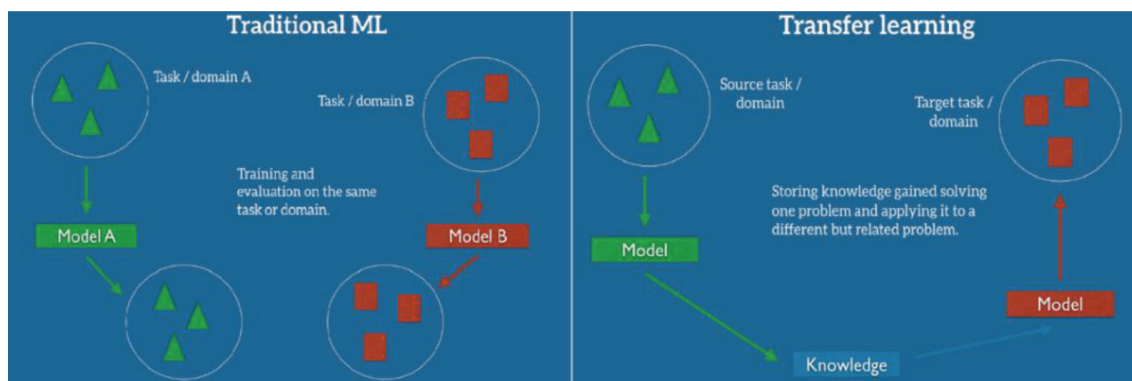


Рис. 3. Отличие классического машинного обучения (traditional ML) от обучения с применением transfer learning

Бывают случаи, когда исходная задача недостаточно тесно связана с текущей задачей или эта связь не учтена в полной мере при использовании метода переноса знаний. Тогда производительность может как остаться на том же уровне, так и уменьшиться. Такое явление называют отрицательный обмен (negative transfer). Таким образом, одна из задач исследователей в области transfer learning – получить положительный результат при переносе знаний между похожими задачами и устранить отрицательный обмен между малосвязанными между собой задачами.

Transfer learning имеет особенность, отличающую его от классического многозадачного обучения нейронных сетей: возможность передавать информацию строго в направлении от исходной задачи к текущей, в то время как в многозадачном обучении различные модели при решении задачи могут обмениваться информацией в любом направлении.

В данной статье рассматривается применение transfer learning к задачам классификации изображений, где обучение происходит на выборке данных, состоящих из пар «объект – метка».

Метод исследования. В процессе обучения СНС без использования transfer learning на каждой эпохе обучения происходит корректировка значений всех весов каждого слоя сети, т.е. происходит стандартный процесс обучения нейронной сети на выборке данных, представленных изображениями.

Обучение предобученных СНС с использованием transfer learning может быть произведено двумя способами [6]:

1) finetuning the convnet (тонкая настройка сети): вместо произвольной инициализации сети берут веса предобученной на большой выборке сети. В процессе обучения не только переобучается классификатор для

нового набора данных, но также происходит точная настройка весов сети с помощью обратного распространения ошибки;

2) convent as fixed feature extractor: при инициализации предобученной сети «замораживают» веса всех слоев, за исключением последнего полносвязного слоя. Этот слой заменяется на новый со случайными весами, и только он обучается.

Таким образом, методика исследования заключается в загрузке предобученных сверточных нейронных сетей, рассмотренных ранее, и в их обучении с использованием методов transfer learning. Предлагается следующий алгоритм:

- загрузить обучающую и тестовую выборки изображений;
- загрузить предобученную модель СНС;
- зафиксировать («заморозить») параметры всех слоев сверточного блока нейронной сети;
- в блоке классификатора последний полносвязный слой заменить на новый с числом выходов равным числу классов в выборке, инициализировав его параметры случайными значениями, распределенными по нормальному закону;
- провести обучение такой СНС на заданной выборке.

В результате будет сделан вывод, к каким задачам классификации методы transfer learning применимы и применимы ли в общем случае.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены показатели точности классификации (англ. assigasy) некоторых СНС после обычного обучения.

Таблица 1

Точность (ассигасу) классификации СНС изображений из тестовой выборки после классического обучения

	MNIST	CIFAR-10	CIFAR-100	Fashion MNIST	STL-10	ASL Alphabet	Chest X-RAY Images	10 Monkey Species
AlexNet	0,9534	0,9497	0,6350	0,8043	0,9366	0,9497	0,8562	0,9405
VGG 16	0,9687	0,9251	0,5913	0,7513	0,9436	0,8067	0,7949	0,9428
VGG 19	0,9686	0,9172	0,6199	0,7664	0,9487	0,8705	0,7865	0,9488

Таблица 2

Точность (ассигасу) классификации СНС изображений из тестовой выборки после обучения с помощью transfer learning

	MNIST	CIFAR-10	CIFAR-100	Fashion MNIST	STL-10	ASL Alphabet	Chest X-RAY Images	10 Monkey Species
AlexNet	0,9479	0,8381	0,6206	0,8709	0,9016	0,9643	0,9016	0,9540
VGG 16	0,9230	0,8423	0,6240	0,8627	0,9528	0,8214	0,8188	0,9717
VGG 19	0,9180	0,8438	0,6300	0,8619	0,9520	0,9301	0,7938	0,9817
ResNet 50	0,9234	0,8180	0,6176	0,8463	0,9388	0,9643	0,8438	0,9960
ResNet 101	0,9148	0,8024	0,5908	0,8483	0,9381	0,9643	0,8438	0,9831
ResNet 152	0,9171	0,8032	0,5896	0,8495	0,9508	0,9485	0,8422	0,9931
DenseNet 121	0,9374	0,8257	0,6115	0,8509	0,9606	0,9716	0,8094	0,9896
DenseNet 161	0,946	0,8837	0,6723	0,8727	0,9644	0,9878	0,8797	0,9966
DenseNet 169	0,9483	0,8545	0,6946	0,8666	0,9671	0,9286	0,8391	0,9930

Критерием останова в процессе обучения является число эпох обучения. На такой процесс обучения было затрачено примерно от 5 до 8 ч.

В табл. 2 приведены показатели точности (ассигасу) классификации изображений предобученными нейронными сетями после обучения с использованием методов transfer learning. Критерием останова в процессе обучения является число эпох обучения. На такой процесс обучения было затрачено от 3 мин до 4 ч (для нейросетей с очень большим числом слоев). Стоит отметить, что эти показатели могут быть выше, но для этого необходим другой критерий останова, а также требуется больше времени и более мощные компьютерные ресурсы.

Исходя из результатов, приведенных в табл. 1–2, можно сказать, что применение в процессе обучения методов transfer learning применимо для различных задач классификации, причем результаты классификации изображений из тестовых выборок довольно высокие в обоих вариантах обучения, однако на обычное обучение тратится больше времени. Более того, не всегда возможно полное обучение многослойных сверточных моделей сетей, так как зачастую для этого требуются мощные компьютерные ресурсы.

Выводы

В данной статье была рассмотрена концепция transfer learning применительно к задачам классификации изображений, которые отличаются предметной областью и параметрами изображений, а также был проведен краткий обзор нескольких сверточных архитектур. Было проведено исследование, задача которого провести два различных процесса обучения (обычное обучение и обучение с использованием методов transfer learning) на нескольких выборках изображений и сравнить полученные

показатели. Исходя из результатов, можно сделать вывод, что обучение СНС с применением методов transfer learning применимо к различным задачам классификации, причем обучение было более эффективно при значительно меньших временных затратах. Довольно важным является также объем компьютерных ресурсов, затрачиваемых на исследование, так как не всякую модель СНС можно полностью обучить, не имея при этом мощных процессоров. Transfer learning позволяет частично решить данную проблему, так как в процессе такого обучения изменяются параметры не всех, а только нескольких слоев.

Список литературы

1. Pratt L.Y. Discriminability-based transfer between neural networks. NIPS Conference: Advances in Neural Information Processing Systems. 1992. vol. 5. P. 204–211.
2. Yin Zhu, Yuqiang Chen, Zhongqi Lu, Sinno Jialin Pan, Gui-Rong Xue, Yong Yu, Qiang Yang. Heterogeneous Transfer Learning for Image Classification. Twenty-Fifth AAAI Conference on Artificial Intelligence. 2011. P. 1304–1309.
3. Rajat Raina, Alexis Battle, Honglak Lee, Benjamin Packer, Andrew Y. Ng. Self-taught Learning: Transfer Learning from Unlabeled Data. Proceedings of the 24th International conference on Machine learning. 2007. P. 767–774.
4. Lakshmi Govind, Dharmendra Kumar. Diabetic retinopathy detection using transfer learning. Journal for advanced research in applied science. 2017. vol. 4. P. 463–471.
5. Deep Learning: Transfer learning и тонкая настройка глубоких сверточных нейронных сетей // «Хабрахабр». 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://habrahabr.ru/company/microsoft/blog/314934/> (дата обращения: 15.05.2019).
6. Torch Contributors, PyTorch Documentation // 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://pytorch.org/docs/0.3.0/index.html> (дата обращения: 15.05.2019).
7. Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, Jian Sun. Deep Residual Learning for Image Recognition // Cornell University. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <https://arxiv.org/abs/1512.03385v1> (дата обращения: 15.05.2019).
8. Gao Huang, Zhuang Liu, Laurens van der Maaten, Kilian Q. Weinberger. Densely Connected Convolutional Networks // Cornell University. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://arxiv.org/abs/1608.06993v5> (дата обращения: 15.05.2019).

ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНУЛИРОВАННОГО СОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ФОСФАТА ТИТАНА

Герасимова Л.Г., Маслова М.В., Щукина Е.С.

*Институт химии и технологии редких элементов и минерального сырья
им. И.В. Тананаева – обособленное подразделение ФГБУН Федерального
исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук»,
Апатиты, e-mail: gerasimova@chemy.kolasc.net.ru*

Операция гранулирования порошкообразных материалов широко используется в химической технологии. Суть её состоит в уплотнении материалов с образованием агломератов. Гранулирование обеспечивает улучшение условий хранения веществ и упрощает процесс их транспортировки и дальнейшего использования. Неорганические сорбенты в виде гранул применяются при очистке питьевой и промышленной воды, стоков химических предприятий, а также жидких радиоактивных отходов, образующихся при эксплуатации оборонных и гражданских объектов. При этом очистка осуществляется в проточных колоннах, работающих при длительной гидравлической нагрузке. Порошкообразные сорбенты в этих условиях уплотняются, что повышает гидравлическое сопротивление и снижает кинетику сорбции и эффективность очистки. В статье описаны результаты исследований по изучению условий гранулирования аморфного титанофосфатного прекурсора, выделенного при взаимодействии ортофосфорной кислоты и кристаллической соли титана (IV) – $(\text{NH}_4)_2\text{TiO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, с использованием связующих компонентов – тетраэтоксисилана $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ и силиката натрия. Установлено влияние природы связующего и показателя pH прекурсора на устойчивость гранул к механическому и гидравлическому воздействию. Показано, что грануляцию целесообразно проводить посредством обработки «кислого» прекурсора раствором силиката натрия, что сопровождается образованием и равномерным распределением в титанофосфатной матрице кремниевой кислоты в виде устойчивого золя, обеспечивающего «склеивание» частиц прекурсора и формирование из него методом экструзии материала в виде гранул. Последующая дегидратация гранул, осуществляемая в «мягких» условиях, способствует не только повышению их механической и гидравлической устойчивости, но и позволяет регулировать процесс формирования их поровой системы. Оптимизация условий обработки титанофосфатного прекурсора и правильный выбор связующего компонента обеспечивают получение гранулированного продукта с требуемыми эксплуатационными и сорбционными свойствами.

Ключевые слова: титанофосфатный прекурсор, кремнийсодержащее связующее, щелочная и кислотная среда, гранулирование, сорбент, устойчивость гранул

OBTAINING GRANULAR SORBENT BASED ON TITANIUM PHOSPHATE

Gerasimova L.G., Maslova M.V., Shchukina E.S.

*Tananaev Institute of Chemistry – Subdivision of the Federal Research Centre «Kola Science Centre
of the Russian Academy of Sciences», Apatity, e-mail: gerasimova@chemy.kolasc.net.ru*

The operation of granulating powdered materials is widely used in the chemical technology. Its essence is the compaction of materials with the formation of agglomerates. The granulation provides improved storage conditions for substances and simplifies the process of their transportation and further use. The inorganic sorbents in the form of granules are used in the purification of drinking and industrial water, wastewater from chemical enterprises, as well as liquid radioactive waste generated during the operation of defense and civilian facilities. In this case, cleaning is carried out in flow-through columns operating under prolonged hydraulic load. The powder sorbents in these conditions are compacted, which increases the hydraulic resistance and reduces the sorption kinetics and cleaning efficiency. The conditions of granulation of an amorphous titanophosphate precursor obtained during the interaction of orthophosphoric acid and a crystalline titanium salt (IV) – $(\text{NH}_4)_2\text{TiO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ were studied, using binders – tetraethoxysilane $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ and sodium silicate. The influence of the nature of the binder and the pH of the precursor on the resistance of the granules to mechanical and hydraulic effects was determined. It was shown that granulation should be carried out by treating an «acidic» precursor with a solution of sodium silicate, which is accompanied by the formation and uniform distribution of silicic acid in the form of a stable sol in the titanophosphate matrix, which ensures the «gluing» of the precursor particles and the formation of granules from it. The subsequent dehydration of the granules, carried out in «mild» conditions, contributes not only to an increase in their mechanical and hydraulic stability, but also makes it possible to regulate the formation of their pore system. Optimization of the processing conditions of the titan-phosphate precursor and the correct choice of the binder component provide a granular product with the required operational and sorption properties.

Keywords: titan-phosphate precursor, silicon-containing binder, alkaline and acid medium, granulation, sorbent, granular stability

Операция гранулирования порошкообразных материалов широко используется в химической технологии. Суть её состоит в уплотнении материалов с образованием агломератов. Для проведения данного про-

цесса зачастую используются связующие вещества. Гранулирование обеспечивает улучшение условий хранения веществ и упрощает процесс их транспортировки и дальнейшего использования.

В частности, неорганические сорбенты в виде гранул применяются при очистке питьевой и промышленной воды, стоков химических предприятий, а также жидких радиоактивных отходов, образующихся при эксплуатации оборонных и гражданских объектов. При этом очистка осуществляется в проточных колоннах, работающих при длительной гидравлической нагрузке. Порошкообразные сорбенты в этих условиях уплотняются, что повышает гидравлическое сопротивление и снижает кинетику сорбции и эффективность очистки. Однако и гранулированные сорбционные материалы в процессе их эксплуатации могут разрушаться. Механическая прочность гранул зависит от способа подготовки материала к гранулированию и условий проведения самого процесса формирования гранул. В зависимости от требований, предъявляемых к конечному продукту, и технико-экономических соображений применяются различные способы гранулирования. Так, для пастообразных материалов, к числу которых относятся и объекты наших исследований, более пригодны методы формования и экструзии [1]. Достоинство последнего метода заключается в возможности формирования гранул с заданной пористостью посредством регулирования давления их формования. Зачастую для повышения прочности гранул в состав пасты вводят органическое или неорганическое связующее. Выбор связующего для сорбента весьма ограничен, поскольку присутствие дополнительных реагентов в их составе может повлиять на сорбционную активность, снизив её до нуля. Так, полистирол, полиметилметакрилат, полихлорвинил, фторсодержащие полимеры приводят к изменению пористости материалов, а последующая термообработка образцов сопровождается потерей их ионообменных свойств [2]. С другой стороны, введение неорганического связующего в пасту кремнефосфорсурьмяной матрицы [3] улучшает способность материала к грануляции без существенного изменения пористости образцов и, соответственно, их свойств. Авторы работы [4] в качестве неорганического связующего использовали силикат натрия в виде технического жидкого стекла, которое вводили не перед грануляцией, а при синтезе титанофосфатного прекурсора. Однако выбранные ими условия промывки прекурсора, в частности длительность обработки аморфных осадков водой, а также использование растворов карбоната натрия и (или) натриевой щелочи с концентрацией 50 г/л по Na_2CO_3 (NaOH) привело к частичному растворению кремниевого компонента, что вызвало снижение сорбционных

свойствах материала и механической устойчивости получаемых гранул. При усовершенствовании условий промывки авторам работы [5] удалось получить сорбент в виде устойчивых гранул.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных получению титанофосфатных сорбентов [5–7], вопросу его гранулирования уделено недостаточное внимание.

Целью работы является получение гранулированного сорбента на основе фосфата титана с использованием связующего, исследование влияния природы связующего и pH титанофосфатного прекурсора на поверхностные и сорбционные свойства конечного продукта.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служил аморфный титанофосфатный прекурсор, выделенный путем постепенного дозирования кристаллического титанового соединения аммоний титанисульфата – $(\text{NH}_4)_2\text{TiO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 30% раствор ортофосфорной кислоты. Расход реагентов соответствовал мольному соотношению $\text{P}_2\text{O}_5:\text{TiO}_2 = 1:1.5$ [8]. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч, после чего оставляли в покое на 12 ч. Образовавшийся осадок отделяли от жидкой фазы и промывали его 5% раствором H_3PO_4 , а затем водой. Полученный пастообразный титанофосфатный прекурсор имел pH 2.5 (H^+ -форма прекурсора). Согласно данным химического анализа, ИК-спектроскопии и ^{31}P ЯМР анализа состав полученного соединения можно представить как $\text{TiO}(\text{OH})\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Для получения Na^+ -формы проводили обработку H^+ -формы прекурсора раствором соды с концентрацией 0,1 М Na_2CO_3 до достижения pH 6. Влажность прекурсора – 40–45 мас %.

В качестве связующих компонентов выбраны тетраэтоксисилан – ТЭС- $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ и силикат натрия (СН). Чистота реагентов соответствует марке осч.

Предварительно раствор ТЭС подвергается гидролизу по известной методике [9, 10], предусматривающей порционное введение в него при перемешивании концентрированной соляной кислоты до массового соотношения растворов $\text{TЭС}:\text{HCl} = 1:0.2$, после чего раствор нагревается до 45–50 °С и выдерживается до образования текучей гелеобразной массы. Полученный связующий компонент (С) вводили в пасту титанофосфатного прекурсора (П) в количестве, соответствующем массовому отношению $\text{П}:\text{С} = 1:0.1-0.2$. После тщательного перемешивания обработанную пасту пропускали через гранулятор с диаметром формовочного блока – 1,5 мм, гранулы сушили при температуре 60–65 °С.

Силикат натрия использовали в виде раствора с концентрацией 50 г/л по SiO_2 . Пасту прекурсора (П) помещали в раствор силиката натрия, заданного объема (Vc) до соотношения массы твердого и объема раствора равного $\text{П}:\text{Vc} = 1:3$, перемешивали в течение 2 ч, затем суспензию отфильтровывали и полученную пасту пропускали через гранулятор, гранулы сушили при температуре 60–65 °С.

Для характеристики поверхностных свойств порошка и гранул полученных сорбентов использовали анализатор поверхности TriStar 3020. Удельную поверхность и общий объем пор определяли методом

ВЕТ по изотермам сорбции/десорбции азота. Распределение пор по размерам рассчитывали по методу термодесорбции азота (ВЖН-метод), пористость структуры определяли по зависимости объема адсорбированного азота от толщины пленки адсорбата (t-plot метод). Сорбционную емкость полученных материалов по отношению к выбранным одно- и двухвалентным катионам устанавливали в статических условиях при соотношении твердой и жидкой фазы 1:200 при их контактировании в течение 24 ч. Содержание катионов в растворах после сорбции определялось на масс-спектрометре ELAN 9000 DRC. Показатель pH водной вытяжки определяли иономером АНИОН 7000. Внешнее состояние гранул определяли визуально, а их устойчивость – органолептически, а также длительностью пребывания гранул в водной среде без их деградации.

Результаты исследования и их обсуждение

Кислотная среда H^+ -формы титанофосфатного прекурсора (pH 2.5) при его обработке гелеобразным связующим из ТЭС приводит к частичной пептизации частиц $Si(OH)_4$ с образованием золя, что снижает вязкость связующего и способствует повышению его гомогенизации в матрице прекурсора и эффективности его гранулирующего воздействия. С повышением pH прекурсора (Na^+ -форма) вязкость геля $Si(OH)_4$ достаточно высокая, что препятствует его гомогенизации, и эффективность склеивания частиц прекурсора снижается. Также был проведен эксперимент по получению гранул Na^+ -формы уже из просушенных гранул H^+ -формы путем обработки их раствором соды. Данный прием привел

к снижению устойчивости исходных гранул. Результаты, представленные в табл. 1, подтверждают наше предположение о снижении эффективности работы связующего из ТЭС в нейтральной или слабокислотной среде.

Из данных табл. 1 можно сделать вывод, что в выбранных для исследования условиях не удалось получить устойчивых гранул титанофосфатного сорбента, способного выдержать механическое и гидравлическое воздействие.

Определена сорбционная емкость гранулированного материала по катиону стронция, мг/г: 1 – 22; 3 – 126; 5 – 163,4. Отмечено, что гранулы, полученные с участием связующего из ТЭС, по окончании времени, предусмотренном в методике определения сорбции (24 ч), превратились в порошок (рис. 1).

Изучение возможности использования силиката натрия в качестве связующего при получении гранул базировалось на следующих предпосылках. Образование золя в виде кремниевой кислоты достигается контактированием разбавленных растворов силиката натрия Na_2SiO_3 и минеральной кислоты, в частности H_3PO_4 . Химическая реакция сопровождается образованием кремниевой кислоты в золь-гель состоянии и гидрофосфатов натрия – Na_2HPO_4 и NaH_2PO_4 [11]. Этот факт и использовался нами для формирования в составе титанофосфатного прекурсора связующего компонента. Стабилизатором связующего служит небольшой избыток Na_2SiO_3 в системе.

Таблица 1
Получение гранулированного сорбента с использованием связующего из ТЭС

№ п/п	Характеристика прекурсора	pH	П:С по массе	pH после обработки	Характеристика устойчивости гранул (органолептически)
1	паста H^+ -форма	2.5	1:0.1	2.4	Хрупкие, переходят в порошок в водной среде после контактирования в течение 10 ч
2	паста H^+ -форма	2.5	1:0.2	2.4	Хрупкие, переходят в порошок в водной среде после контактирования в течение 9 ч
3	паста Na^+ -форма	6.0	1:0.1	5.8	Хрупкие, переходят в порошок в водной среде после контактирования в течение 1 ч
4	паста Na^+ -форма	6.0	1:0.2	5.8	Хрупкие, переходят в порошок в водной среде после контактирования в течение 1 ч
5	гранулы из H^+ -формы, переведены в Na^+ -форму	6.5	1:0.1	6.4	Хрупкие, переходят в порошок в водной среде после контактирования в течение 7 ч
6	гранулы из H^+ -формы, переведены в Na^+ -форму	6.5	1:0.2	6.3	Хрупкие, переходят в порошок в водной среде после контактирования в течение 7 ч



а)



б)

Рис. 1. Изображение гранул, полученных с использованием связующего из ТЭС:
а) до сорбции; б) после сорбции (опыты 1–6)

Таблица 2

Получение гранулированного сорбента с использованием силиката натрия

№ п/п	Характеристика прекурсора	pH	П:V _c	pH после обработки	Характеристика устойчивости гранул (органолептически)
1	паста H ⁺ -форма	2.5	1:3	10.0	Крепкие, не разрушаются после проведения сорбции
2	паста Na ⁺ -форма	6.5	1:3	11.4	Хрупкие, разрушаются на более мелкие фрагменты после проведения сорбции
3	гранулы H ⁺ -формы, переведены в Na ⁺ -форму	4.5	1:3	10.3	Крепкие, не разрушаются после проведения сорбции



а)



б)



в)

Рис. 2. Изображение гранул, полученных с использованием связующего – силиката натрия:
а) до сорбции; б) после сорбции, опыт 1; в) после сорбции, опыт 2

Устойчивость геля кремнекислоты при повышении pH более 10.9 снижается, что вызывает его коагуляцию с образованием осадка [12], который ухудшает свойства связующего. Отрицательное влияние повышенного показателя pH проявилось на результатах эксперимента 2, в кото-

ром гранулированию подвергалась паста Na⁺-формы. Полученные при этом гранулы обладали более низкой устойчивостью по сравнению с гранулами, формирующимися в условиях опытов 1 и 3 (рис. 2). На рис. 2 показано изменение состояния сорбента после сорбции.

Одним из факторов, определяющих сорбционное поведение материала, является его пористость. Грануляция сорбента может значительно менять текстурные свойства. Согласно полученным результатам, для всех исследуемых образцов изотерма адсорбции-десорбции имеет петлю гистерезиса в области относительных давлений 0,4–0,6, что характерно для плоских частиц [13], и представляет собой комбинацию H1 и H3 типа в соответствии с классификацией IUPAC (рис. 3). Отсутствие петли гистерезиса в области низких относительных давлений свидетельствует о присут-

ствии широких микро- и узких мезопор, при этом мезопоры являются доминирующими. Это подтверждается и кривыми распределения пор (рис. 4). Смещение максимума в гранулированном образце в область более высоких значений объясняется увеличением количества широких мезопор и заполнением микро- и узких мезопор при обработке кремнийсодержащим связующим. При этом уменьшается удельная поверхность и общий объем пор (табл. 3). Совокупность полученных результатов позволила представить синтезированные образцы как мезопористый фосфат титана.

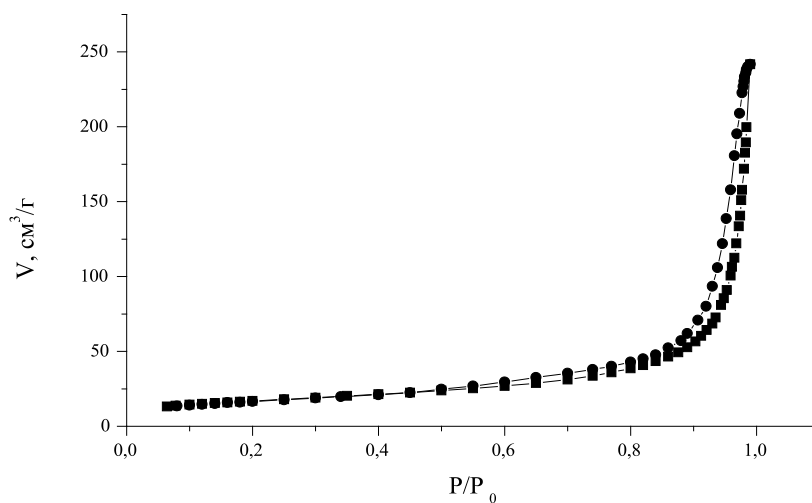


Рис. 3. Изотерма адсорбции-десорбции азота для образца 2

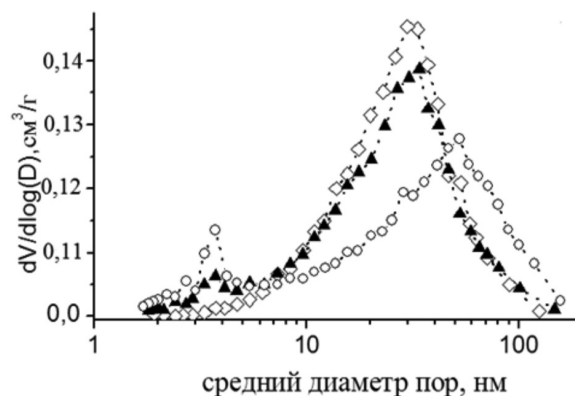


Рис. 4. DJH кривые распределения пор по объему для образцов 1 (□), 2 (▲) и 4 (○)

Таблица 3

Характеристика поровой системы сорбентов

Сорбенты по условиям табл. 2	Уд. поверхность, м²/г	Объем пор, см³/г	Диаметр пор (десорбция), нм
1. Na ⁺ форма (порошок)	109,8	0,34	9,81
2. H ⁺ форма (порошок)	103,16	0,27	9,74
3. Na ⁺ форма (гранулы)	44,2	0,15	12,27
4. H ⁺ форма (гранулы)	43,31	0,14	12,17

Определены сорбционные свойства порошкообразного и гранулированного титанофосфатного сорбента по отношению к катионам цезия и стронция (табл. 4). Содержание компонентов (по катионам Cs и Sr) в исходных растворах соответственно 1,5 и 1,0 г/л.

Таблица 4
Сорбционная емкость сорбентов, мг/г

Сорбенты получены по условиям табл. 2	по Cs ⁺	по Sr ²⁺
Na ⁺ форма (порошок)	194	158
H ⁺ форма (порошок)	130	118
H ⁺ форма (гранулы)	166	132
Na ⁺ форма (гранулы)	183	171

Очевидно, что грануляция незначительно снижает сорбционные свойства продукта при существенном уменьшении общего объема пор и удельной поверхности. Вероятно, это связано с наличием активных центров на поверхности кремнегеля. В воде кремнегель имеет активные центры с переменным зарядом, появляющиеся в результате протонирования или депротонирования гидроксильных групп с поверхности. Степень протонирования поверхностных центров зависит от pH среды и является его поверхностной характеристикой. В нейтральной области pH силанольные группы заряжены отрицательно [14], и реакцию депротонирования на поверхностных центрах можно представить следующим образом $\equiv\text{SiOH} \leftrightarrow \equiv\text{SiO}^- + \text{H}^+$. Поверхностные группы $[\equiv\text{SiOH}]^0$ и $[\equiv\text{SiO}]^-$ являются потенциальными лигандами, т.е. могут входить в поверхностный комплекс, в котором акцептором является ион адсорбированного металла. При этом $[\equiv\text{SiO}]^-$ является более активным лигандом, чем $[\equiv\text{SiOH}]^0$. С учетом вышесказанного можно предположить, что депротонированные активные центры силанольных групп играют определенную роль в сорбционных процессах за счет адсорбции ионов металлов по механизму поверхностного комплексообразования.

Выводы

Изучены условия гранулирования аморфного титанофосфатного прекурсора, выделенного при взаимодействии ортофосфорной кислоты и кристаллической соли титана (IV) – $(\text{NH}_4)_2\text{TiO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, с использованием связующих компонентов – тетраэтоксисилана $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ и силиката натрия. Установлено влияние природы связующего и показателя pH прекурсора на устойчивость гранул к механическому и гидравлическому воздействию. Показано, что грануляцию целесообразно проводить посредством обработки «кислого» прекурсора раствором силиката натрия, что сопровождается образованием и равномерным распределением в титанофос-

фатной матрице кремниевой кислоты в виде устойчивого золя, обеспечивающего «склеивание» частиц прекурсора и формирование из него методом экструзии материала в виде гранул. Последующая дегидратация гранул, осуществляемая в «мягких» условиях, способствует не только повышению их механической и гидравлической устойчивости, но и позволяет регулировать процесс формирования их поровой системы. Оптимизация условий обработки титанофосфатного прекурсора и правильный выбор связующего компонента обеспечивают получение гранулированного продукта с требуемыми эксплуатационными и сорбционными свойствами.

Исследования выполнены за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-19-01522).

Список литературы

1. Классен П.В., Гришаев И.Г., Шомин И.П. Гранулирование. М.: Химия, 1991. 240 с.
2. Ярославцев А.Б. Ионный обмен на неорганических сорбентах // Успехи химии. 1997. Т. 66. № 7. С. 641–660.
3. Kolodynska D., Geca M., Skwarek E., Goncharuk O. Titania-coated silica alone and modified by sodium alginate as sorbents for heavy metal ions. Nanoscale Research Letters. 2018. Vol. 13. No. 96. P. 1–12.
4. Maslova M.V., Gerasimova L.G. Sorption of non-ferrous metal cations on hydrated titanium dioxide. Non-ferrous metal. 2017. Т. 43. № 2. P. 27–32.
5. Gerasimova L.G., Shchukina E.S., Maslova M.V., Nikolaev A.I., Pleshakov Yu.V. Optimizing the Technology of a Titanium Phosphate Sorbent Synthesis from Sulfate-Containing Titanium (IV) Solutions. Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2018. Vol. 52. No. 5. P. 978–983.
6. Маслова М.В., Герасимова Л.Г., Охрименко Р.Ф. Функциональная роль аморфного кремнезема в составе композиционного титанофосфатного сорбента // Физика и химия стекла. 2011. Т. 37. № 1. С. 90–98.
7. Маслова М.В., Герасимова Л.Г., Коновалова Н.В. Влияние кремниевой кислоты на состав и свойства материала на основе композиционного фосфата титана // Физика и химия стекла. 2014. Т. 40. № 2. С. 309–317.
8. Маслова М.В., Иваненко В.И., Герасимова Л.Г., Рыжук Н.Л. Влияние способа синтеза на фазовый состав и ионообменные свойства фосфата титана // ЖНХ. 2018. Т. 63. № 9. С. 1114–1122.
9. Антошкина Е.Г., Ракова О.В., Ефремов А.Н. Получение композитных гелей на основе тетраэтоксисилана, модифицированных неорганическими веществами // Исследования в области естественных наук. 2014. № 8. [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2014/08/8277> (дата обращения: 27.05.2019).
10. Мовчан Т.Г., Хамова Т.В., Шилова О.А., Плacheв Ю.А., Соколова Н.П., Горбунов А.М., Сажников В.А. Влияние состава и структуры эпиксисилоксановой матрицы на спектральное поведение красителя нильский красный I. Золь-гель система на основе тетраэтоксисилана и смеси эпиксидных смол // Физика и химия стекла. 2009. Т. 35. № 1. С. 110–125.
11. Маслова М.В., Герасимова Л.Г., Коновалова Н.В. Влияние кремниевой кислоты на состав и свойства материала на основе композиционного фосфата титана // Физика и химия стекла. 2014. Т. 40. № 2. С. 309–317.
12. Нигматулин Э.Н., Акчурин Х.И., Ленченкова Л.Е. Обоснование механизма гелеобразования в растворах полисиликатов натрия при действии кислот // Нефтегазовое дело. 2012. № 2. С. 375–382.
13. Gregg S.J., Sing K.S.W. Adsorption, Surface area and Porosity. 2-nd edition. London. 1982. 295 p.
14. Parks G.A. The isoelectric points of solid oxides, solid hydroxides, and aqueous hydroxo complex systems. Chem. Rev. 1965. V. 65. P. 177–183.
15. Александрова Л.К., Тихомолова К.П. Модель специфической адсорбции на кварце в аспекте химии комплексных соединений // Колл. журн. 1988. Т. 50. № 1. С. 100–107.

ПРОГРАММЫ-АРХИВАТОРЫ ДЛЯ ВЫЧИСЛЕНИЯ КОЛМОГОРОВСКОЙ СЛОЖНОСТИ

¹Печников А.А., ²Прусский Д.А.

¹*Институт прикладных математических исследований – обособленное подразделение
Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр
Российской академии наук», Петрозаводск, e-mail: pechnikov@krc.karelia.ru;*

²*Санкт-Петербургский государственный университет, факультет прикладной
математики – процессов управления, Санкт-Петербург, e-mail: dimaprusskii@mail.ru*

В предыдущих работах одного из авторов был предложен подход к исследованию схожести веб-сайтов с использованием Колмогоровской сложности и нормализованного расстояния сжатия, показывающий определенный потенциал такого подхода. При этом сформулирован ряд вопросов, на которые требуется ответить, прежде чем автоматизировать проведение больших исследований. Один из этих вопросов относится к программам-архиваторам, используемым на практике в качестве так называемого способа описания, и заключается он в том, можно ли выбрать наилучший архиватор. Этот вопрос подробно исследуется в данной статье. Авторами была проведена серия экспериментов с девятью наиболее популярными и доступными архиваторами, позволившая на практике проверить выполнение свойств идемпотентности, монотонности, симметричности и дистрибутивности для этих программ. Четыре наилучших архиватора были экспериментально проверены на выполнение аксиом расстояния для нормализованного расстояния сжатия, вычисляемого с их использованием, и показано их выполнение. Все этапы экспериментов были автоматизированы с помощью разработанных вспомогательных программ для скачивания первых страниц сайтов в формате html, создания конкатенаций файлов, сжатия файлов различными архиваторами и вычисления нормализованного расстояния сжатия. Авторы остановились на программе RAR, как наиболее удобной в использовании, и с её помощью на конкретном примере провели иерархическую кластеризацию заданного множества сайтов, практически полностью соответствующую компаниям – разработчикам сайтов, что свидетельствует о выявлении стиля разработки сайтов, присущего каждой компании, с помощью предложенного подхода и «наилучшего» архиватора.

Ключевые слова: Колмогоровская сложность, нормализованное расстояние сжатия, программа-архиватор, веб-сайт, кластерный анализ

FILE ARCHIVERS TO EVALUATE THE KOLMOGOROV COMPLEXITY

¹Pechnikov A.A., ²Prusskiy D.A.

¹*Institute of Applied Mathematical Research of the Karelian Research Centre of the Russian
Academy of Sciences, Petrozavodsk, e-mail: pechnikov@krc.karelia.ru;*

²*Saint-Petersburg State University, Faculty of Applied Mathematics and Control Processes,
Saint-Petersburg, e-mail: dimaprusskii@mail.ru*

An approach to the research of the similarity of websites using Kolmogorov complexity and normalized compression distance was proposed in previous works by one of the authors. A certain potential of such an approach was revealed. At the same time, a number of questions that need to be answered before automating the conduct of large studies was formulated. One of these questions relates to the archiver programs used in practice as a so-called method of description, and it is whether you can choose the best archiver. In this article, the question is investigated in detail. The authors conducted a series of experiments with nine of the most popular and accessible archivers, which allowed to verify the implementation of the properties of idempotency, monotony, symmetry and distributivity for these programs in practice. The best four archivers were experimentally tested for the implementation of distance axioms for the normalized compression distance, calculated using them. Their implementation is shown. All stages of the experiments were automated using developed auxiliary programs for downloading the first pages of sites in html format, creating file concatenations, compressing files with various archivers, and calculating the normalized compression distance. The authors settled on the RAR program, as the most convenient to use, and conducted a hierarchical clustering of a given set of sites using it. This clustering almost completely corresponds to the site development companies, which indicates the identification of the site development style inherent in each company using the proposed approach and the «best» archiver.

Keywords: Kolmogorov complexity, normalized compression distance, archiver program, website, cluster analysis

В работе [1] был предложен подход к исследованию схожести веб-сайтов с использованием Колмогоровской сложности и нормализованного расстояния сжатия. Там же был сформулирован ряд вопросов, которые требуется рассмотреть, прежде чем автоматизировать проведение больших исследований, один из которых, – можно ли выбрать наилучший архиватор и какими свойствами он должен обладать.

Основная цель данной статьи заключается в разработке методов, подходов и критериев определения наилучшего архиватора из заданного набора наиболее популярных и доступных архиваторов.

Для девяти архиваторов проведена серия экспериментов по проверке свойств так называемой «нормальности» и были оставлены четыре с наилучшими показателями выполнения этих свойств. Для этих четырех

архиваторов было показано экспериментально выполнение аксиом расстояния для нормализованного расстояния сжатия.

Все этапы экспериментов были автоматизированы с помощью разработанных вспомогательных программ. С использованием программы RAR, вошедшей в четверку «нормальных», была проведена иерархическая кластеризация тестового множества сайтов компаний – разработчиков веб-сайтов, имеющая хорошую содержательную интерпретацию.

Основные понятия и инструменты

Способом описания называется произвольное вычислимое частичное отображение D из множества двоичных слов Ξ в себя [2]. Если $D(y) = x$, говорят, что y является описанием x при способе описания D . Для каждого способа описания D сложность относительно этого способа описания равна длине кратчайшего описания $l(y)$: $KS_D(x) = \min \{l(y) | D(y) = x\}$.

Чтобы определить Колмогоровскую сложность, необходимо ввести понятие оптимального способа описания. Законмерно определить, что способ описания D_1 не хуже способа описания D_2 , если $KS_{D_1}(x) \leq KS_{D_2}(x) + c$ при некотором c и для всех x .

Теорема Соломонова – Колмогорова говорит, что существует такой способ описания D , что для любого другого способа описания D' найдется такая константа c , что $KS_D(x) \leq KS_{D'}(x) + c$ для любого слова x [2]. Будем называть оптимальным такой способ описания, который обладает приведенным в теореме свойством. Колмогоровской сложностью слова x будем называть $KS_D(x)$, где D – оптимальный способ описания.

Теперь зафиксируем некоторый (не обязательно оптимальный) способ описания, и сложность слова x относительно этого способа описания обозначим $K(x)$. Пусть y – еще одно двоичное слово. Обозначим $K(x|y)$ минимальное количество битов, необходимых для восстановления x из y . Для любой пары строк x и y можно определить нормализованное расстояние сжатия (normalized compression distance, NCD) как в [3]:

$$NCD(x, y) = \frac{\max \{K(x|y), K(y|x)\}}{\max \{K(x), K(y)\}}. \quad (1)$$

Простыми словами, если два объекта достаточно похожи, то мы можем более кратко описать один из них, учитывая информацию о другом.

Вводя расстояние NCD на множестве двоичных слов Ξ , мы тем самым определя-

ем метрическое пространство (Ξ, NCD) , если расстояние удовлетворяет трем аксиомам:

- $NCD(x, y) = 0$ тогда и только тогда, когда $x = y$ (аксиома тождества),
- $NCD(x, y) = NCD(y, x)$ (аксиома симметрии),
- $NCD(x, y) \leq NCD(x, z) + NCD(z, y)$ (аксиома или неравенство треугольника).

В [3] показано, что NCD , заданная формулой (1), удовлетворяет указанным аксиомам.

Колмогоровская сложность является невычислимой по Тьюрингу [2]. Поэтому на практике в качестве отображения D используются программы-архиваторы [4]. Свойства NCD , очевидно, зависят от особенностей используемого архиватора.

В соответствии с [5] определим понятие «нормального архиватора». Авторы в [5] используют термин «compressor», который переводим как «архиватор» (archiver), тем более что в [5] компрессор определяется как кодировщик без потерь, что более свойственно архиваторам, а не компрессорам [6]. Итак, архиватор C является нормальным, если он удовлетворяет следующим свойствам:

- 1) идемпотентность: $C(xx) = C(x)$,
 - 2) монотонность: $C(xy) \geq C(x)$,
 - 3) симметричность: $C(xy) = C(yx)$,
 - 4) дистрибутивность: $C(xy) + C(z) \leq C(xz) + C(yz)$,
- с точностью до аддитивного члена $O(\log(n))$, где n – максимальная двоичная длина элемента из Ξ , включенного в рассматриваемые (не)равенства.

Теперь в формуле (1) заменим $K(\cdot)$ на $C(\cdot)$, получая формулу

$$NCD'(x, y) = \frac{\max \{C(x|y), C(y|x)\}}{\max \{C(x), C(y)\}}. \quad (2)$$

Это следует понимать в том смысле, что если два файла близки в соответствии с «теоретическим» расстоянием NCD , определяемым через Колмогоровскую сложность, то они также близки в смысле нормального архиватора. Очевидно, что для любых x и y имеем $0 \leq NCD' \leq 1 + \epsilon$, представляющее, насколько различны эти два файла. Меньшие числа представляют более похожие файлы. Значение ϵ в верхней границе связано с деталями методов сжатия, что мы и увидим далее. В [5] доказана теорема, утверждающая, что если при вычислении NCD был использован нормальный архиватор, то такое NCD удовлетворяет аксиомам расстояния. Значит, чтобы максимально точно аппроксимировать NCD , вначале необходимо проверить существующие реальные архиваторы на «нормальность» и выбрать те из них, которые удовлетворяют его свойствам.

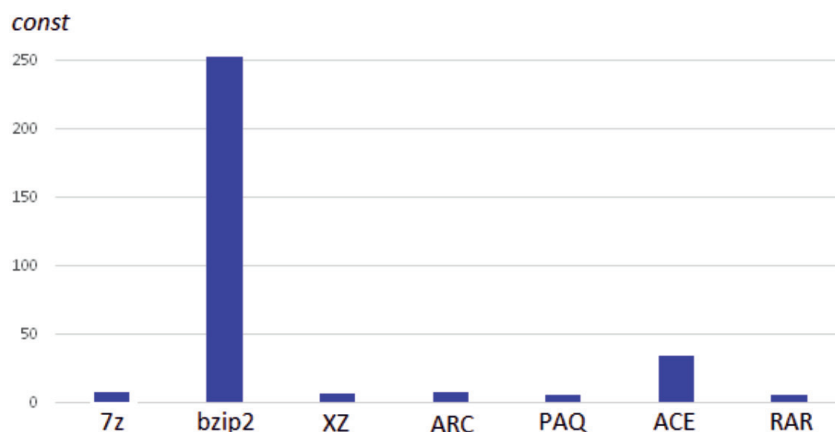


Рис. 1. Результаты проверки идемпотентности для семи архиваторов

Проверка свойств нормального архиватора

Были рассмотрены программы-архиваторы bzip2, gzip, XZ, 7z, ACE, ARC, PAQ, RAR и ZIP, выбор которых объясняется их популярностью и доступностью. Не углубляясь в детали работы архиваторов из-за недостатка места, скажем, что они могут быть разбиты на два семейства, – потоковые и блочные, – алгоритмы работы которых существенно различны [6].

В качестве объектов для экспериментов были выбраны первые страницы 30 различных сайтов в формате html. Среди них есть сайты вузов, факультетов СПбГУ, научных, коммуникационных и торговых площадок, а также сайты коммерческих компаний: www.amursu.ru, jf.spbu.ru, arxiv.org, www.amazon.com, amdm.ru, www.instagram.com, ok.ru и др.

Все этапы экспериментов были автоматизированы с помощью разработанных вспомогательных программ для скачивания первых страниц сайтов в формате html, создания конкатенаций файлов, сжатия файлов различными архиваторами и вычисления нормализованного расстояния сжатия.

В разделе 1 сказано: свойство идемпотентности для нормального архиватора должно выполняться с требуемой точностью, а именно $C(xx)-C(x) = O(\log n)$. Если это свойство выполняется, то разность между длиной сжатой версии файла и длиной сжатой версии конкатенации этого файла с самим собой должна быть ограничена сверху функцией $const \cdot \log(n)$, где $const$ – константа, а n – размер файла: $C(xx)-C(x) \leq const \cdot O(\log n)$. Поэтому для проверки идемпотентности и сравнения результатов будем рассматри-

вать эту разность для каждого объекта и будем делить её на $\log(n)$:

$$const = \frac{C(xx) - C(x)}{\log(n)}.$$

Тогда чем больше эта константа, тем хуже выполняется проверяемое свойство. На рис. 1 представлена диаграмма средних значений $const$, вычисленных по описанному выше способу, по которой можно судить о выполняемости идемпотентности различными архиваторами; zip и gzip отсутствуют на диаграмме (значения $const > 1500$).

Любой архиватор должен обладать свойством монотонности, по крайней мере с требуемой точностью. Это свойство очевидно для потоковых архиваторов и лишь немного менее очевидно для блочных архиваторов, поэтому отдельную проверку проводить нецелесообразно.

Для проверки симметричности будем по аналогии с предыдущей проверкой вычислять константу, определяющую точность выполнения свойства как отношение разности между длинами симметричных конкатенаций файлов к логарифму от длины одного из этих файлов.

Известен теоретический факт, что потоковые компрессоры не являются абсолютно симметричными, что с особенностями сжатия: исходный файл может иметь закономерности, к которым адаптируется архиватор; однако после пересечения границы между файлами внутри конкатенации он должен «отучиться» от этих закономерностей и приспособиться к закономерностям второго файла [5–7]. Это определяет в свойстве симметрии неточность, которая асимптотически уменьшается с длиной

файла. Для архиваторов, основанных на блочном кодировании, симметричность выполняется более строго, поскольку они анализируют каждый входной блок, учитывая все особенности внутри него для получения сжатой версии. Сказанное подтверждается нашими экспериментами. На рис. 2 показаны средние константы по всем конкатенациям файлов для рассматриваемых архиваторов.

Из диаграммы видно, что худшей симметричностью обладают потоковые архиваторы *gzip* и *zip*. Наилучший (практически нулевой) результат у блочного архиватора *bzip2*, что подтверждает теоретический факт, описанный выше.

Свойство дистрибутивности архиватора не сразу интуитивно понятно. Рассмотрим сначала случай, при котором все три файла, участвующие в неравенстве, различны. В этом случае эксперименты показали, что все рассматриваемые архиваторы удовлетворяют неравенству дистрибутивности при всех возможных комбинациях файлов, на

которых мы проверяем данное свойство. Теперь предположим, что какие-либо два из трех файлов в неравенстве одинаковы. При этом возможны три варианта:

1) $x = y$ – в этом случае неравенство получается следующим: $C(xx) + C(z) \leq C(xz) + C(xz)$ и неравенство справедливо, если компрессор C удовлетворяет свойствам идемпотентности и монотонности;

2) $y = z$ – в этом случае получившееся неравенство справедливо при условии идемпотентности компрессора C : $C(xy) + C(y) \leq C(xy) + C(yy)$;

3) $x = z$ – при этом получившееся неравенство аналогично предыдущему при условии симметричности компрессора C : $C(xy) + C(x) \leq C(yx) + C(xx)$.

Сведем результаты экспериментов в табл. 1 с условными обозначениями: «+» обозначает хорошее выполнения свойства архиватором, «+/-» удовлетворительное, а «-» – невыполнение свойства. Свойствами нормального архиватора обладают четыре архиватора: *7z*, *XZ*, *PAQ* и *RAR*.

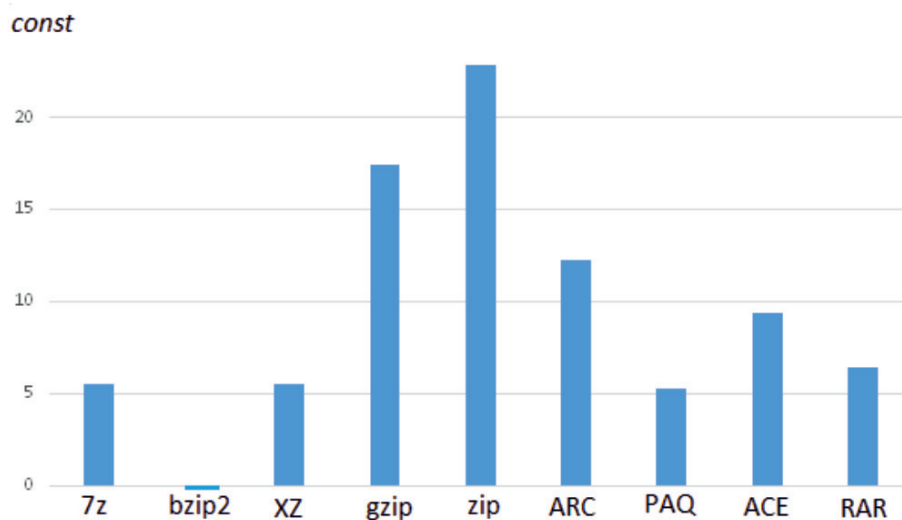


Рис. 2. Результаты проверки симметричности

Выполнение свойств нормального архиватора

	7z	Bzip2	XZ	Gzip	Zip	ARC	PAQ	ACE	RAR
Идемпотентность	+	–	+	–	–	+	+	+/-	+
Монотонность	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Симметричность	+	+	+	+/-	+/-	–	+	+/-	+
Дистрибутивность	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Проверка аксиом расстояния для NCD

Аксиомы расстояния были проверены для NCD , вычисляемого по формуле (2) с использованием четырех «нормальных» архиваторов. Для всех четырех случаев все три аксиомы выполняются с требуемой точностью. Покажем это на примере второй аксиомы расстояния, суть которой заключается в том, что расстояние от объекта x до объекта y должно быть равно расстоянию в обратном направлении. Для проверки этой аксиомы рассматривалась разность между этими расстояниями для каждой пары объектов из выборки, использованной в разделе 2, и вычислялось по модулю среднее отклонение по каждому архиватору. На рис. 3 представлена диаграмма, отображающая результаты экспериментов, из которой видно, что все рассматриваемые архиваторы удовлетворяют второй аксиоме расстояния с приблизительно равной точностью.

В практическом плане можно говорить о правильности результатов экспериментов для нормальных архиваторов 7z, XZ, PAQ и RAR, поскольку уже упомянутая теорема из [5] утверждает, что если при вычислении NCD был использован нормальный архиватор, то такое NCD удовлетворяет аксиомам расстояния.

Пример кластеризации сайтов с помощью NCD

Здесь приводится пример кластеризации сайтов на основе матрицы расстояний, построенной для NCD с использованием нормального архиватора RAR. Взято 15 сайтов четырех популярных компаний по созданию сайтов в Рунете (преимущественно интернет-магазины и корпоративные сайты). Проверялось предположение о том,

что у каждой компании по созданию сайтов есть свой стиль, и тогда это будет видно по результатам кластеризации. На рис. 4 приводится дендрограмма результатов кластеризации.

На рисунке указаны порядковые номера сайтов из выборки, их доменные имена и компании-разработчики. Заметно, что все сайты разделились на четыре кластера, причем сайты, разработанные одной компанией, преимущественно содержатся в одном кластере. Исключения подтверждают правило – сайт под номером 11 компании «МедиаСфера» по своей структуре действительно больше похож на сайты компании ARTW, в чем можно убедиться визуально, посмотрев сайты.

Результаты кластеризации позволяют сделать вывод, что у каждой компании, разрабатывающей сайты, есть некоторый свой стиль построения сайта. Возможно, в каждой компании используются свои шаблоны, на основе которых в последующем разрабатывается сайт.

Заключение

В статье подробно исследован вопрос о том, какими свойствами должен обладать архиватор (как практический аналог Колмогоровской сложности) и каким образом выбрать наилучший из множества архиваторов. Сформулированы четыре свойства такого нормального архиватора и три аксиомы NCD , вычисляемого с помощью такого архиватора.

Проведена серия экспериментов, позволивших из девяти популярных и доступных архиваторов выбрать четыре, обладающих требуемыми свойствами нормальности. Показано, что аксиомы расстояния выполняются для NCD , вычисляемого этими четырьмя архиваторами.

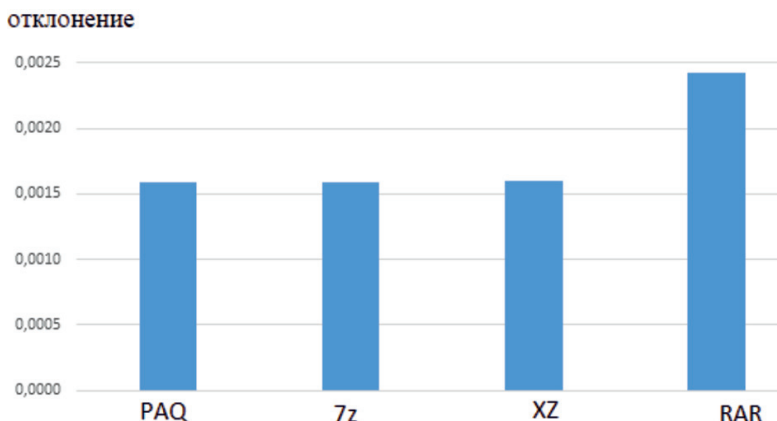


Рис. 3. Результаты проверки аксиомы симметрии

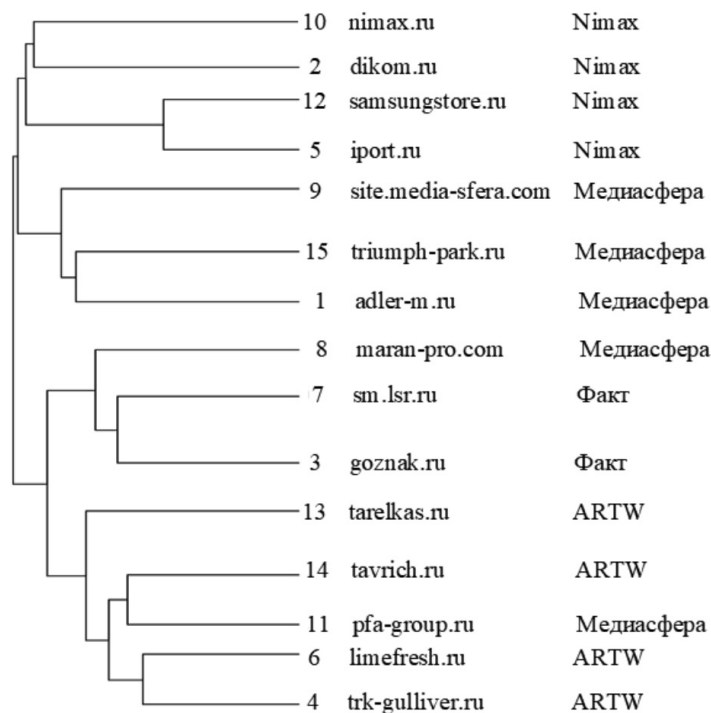


Рис. 4. Дендрограмма кластеризации по методу ближайшего соседа

С использованием одного из нормальных архиваторов, а именно RAR, показана возможность кластеризации выборочного множества сайтов, имеющая хорошую содержательную интерпретацию.

Список литературы

1. Печников А.А. О схожести сайтов и Колмогоровской сложности. Norwegian Journal of development of the International Science. 2018. № 14. Vol. 1. P. 25–29.
2. Верещагин Н.К., Успенский В.А., Шень А. Колмогоровская сложность и алгоритмическая случайность. М.: МЦНМО, 2013. 576 с.

3. Chen X., Li M., Li X., Ma B., Vitanyi P. The similarity metric. IEEE Transactions on Information Theory, 2004. vol. 50, no 12. P. 3250–3264.

4. Архиватор. [Электронный ресурс]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Архиватор> (дата обращения: 6 14.06.2019).

5. Cilibrasi R., Vitanyi P. Clustering by Compression. IEEE Transactions On Information Theory. 2005. vol. 51. no 4. P. 1523–1545.

6. Кириченко В.В. Аналитический обзор алгоритмов сжатия цифровой информации // Проблемы физики, математики и техники. Сер.: Информатика. 2016. № 2 (27). С. 77–83.

7. Спиваковский А.М. Управляемое сжатие данных. СПб.: НИЦ АРТ, 2018. 258 с.

УДК 661.13

ИЗМЕНЕНИЕ ДИСПЕРСНОГО СОСТАВА ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ ПРИ ДИСПЕРГИРОВАНИИ В АППАРАТЕ РОТОРНОГО ТИПА

¹Сидоров В.Н., ²Ширина Н.Ю., ³Мурашов А.А.¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, e-mail: s_sidorov@me.com;²Ярославский государственный медицинский университет,
Ярославль, e-mail: shirina-natasha@mail.ru;³Ярославское высшее военное училище противовоздушной обороны,
Ярославль, e-mail: yavzru_pvo@mail.ru

В статье рассматривается изменение дисперсного состава твердых частиц двуокиси титана на процесс диспергирования в водном растворе с твердыми частицами кальцита. При этом использовались более мелкие частицы двуокиси титана (средний размер частиц равен 0,2 мкм) и более крупные (средний размер частиц равен 0,9 мкм). Средний размер используемых частиц кальцита составляет 6,4 мкм. Процесс диспергирования осуществляется в аппарате роторного типа. С помощью микроскопического метода построены гистограммы распределения твердых частиц по размерам до и после диспергирования. В качестве статистической оценки размера частиц использовалась длина проекции частиц на произвольно выбранное направление (диаметр Ферет). При использовании более мелких частиц двуокиси титана происходит размывание дисперсного состава по всему интервалу размеров твердых частиц и при этом средний размер частиц увеличивается почти в три раза. Для крупных частиц двуокиси титана средний размер частиц практически не изменяется. Также в процессе диспергирования сокращается доля мелких частиц кальцита, размер которых меньше 8,4 мкм, и средний размер частиц увеличивается в 1,5 раза. Анализ результатов исследований показывает, что при использовании более крупной фракции частиц двуокиси титана в процессе диспергирования наблюдается более равномерный дисперсный состав, что препятствует расслоению частиц суспензии. Также было изучено распределение частиц по массе. Результаты исследований показывают, что оно имеет менее выраженный характер неоднородности при использовании как мелких, так и крупных частиц двуокиси титана.

Ключевые слова: твердые частицы, диспергирование, дисперсный состав, оптический метод, распределение по размерам, закон распределения

MODIFICATION OF SOLID PARTICLES DISPERSE COMPOSITION DURING DISPERSION IN A ROTARY TYPE DEVICE

¹Sidorov V.N., ²Shirina N.Yu., ³Murashov A.A.¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, e-mail: s_sidorov@me.com;²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, e-mail: shirina-natasha@mail.ru;³Yaroslavl Higher Military School of Air Defense, Yaroslavl, e-mail: yavzru_pvo@mail.ru

The article discusses the change in the dispersed composition of solid particles of titanium dioxide in the dispersion process in an water solution with solid particles of calcite. The smaller titanium dioxide particles (average particle size is 0.2 microns) and the larger particles (average particle size is 0.9 microns) are used. The average particle size of calcite is 6.4 microns. The process takes place in a rotary type device. Histogram of distribution size particle is constructed using microscopic method. Distribution histograms are constructed for two process steps such as before dispersion and after dispersion. The length of the projection of the particles on an arbitrarily chosen direction (Ferret diameter) was used to statistically estimate the particle size. Then digital processing of video images was carried out. We used ImageJ software written in Java. The research results show that when using smaller particles of titanium dioxide, the dispersion of the composition erodes over the entire size range of solid particles. The average particle size of the dispersion is three times larger than the average particle size before dispersion. For large titanium dioxide particles, the average particle size remains almost unchanged. Also in the dispersion process, the proportion of small particles of calcite (size less than 8.4 microns) is reduced and the average particle size increases 1.5 times. Analysis of the research results shows that when using a larger fraction of titanium dioxide particles in the dispersion process, a more uniform dispersed composition is observed, which prevents stratification of suspension particles. The particle mass distribution was also studied. It has a less pronounced heterogeneity when using both small and large particles of titanium dioxide.

Keywords: solid particle, dispersion, disperse composition, optical method, distribution size particle, partition law

В лакокрасочной промышленности широко используются процессы диспергирования твердых частиц в жидкости. При этом применяются различные дисперсные составы твердых частиц, для определения которых наиболее распространен оптический метод [1].

В данной работе рассматривается диспергирование твердых частиц кальцита и двуокиси титана в водном растворе. При этом могут использоваться более мелкие и более крупные частицы двуокиси титана. В первом случае стоимость материала существенно выше, чем во втором. Вслед-

ствие этого возникает необходимость изучения процесса диспергирования с различными размерами частиц двуокиси титана.

Цель исследования: изучение влияния дисперсного состава твердых частиц двуокиси титана на процесс диспергирования в водном растворе с твердыми частицами кальцита. Процесс осуществляется в аппарате роторного типа [2]. С помощью микроскопического метода определяются распределения твердых частиц по размерам до и после диспергирования. В качестве статистической оценки размера частиц использовался диаметр Ферет [1].

Материалы и методы исследования

Основным элементом оптического метода является цифровая обработка видеоизображения [3]. В данных исследованиях использовалось программное обеспечение ImageJ, распространяемое без лицензионных ограничений как общественное достояние. Для контрастирования исходного изображения использовался метод медианной фильтрации (Intermodes) [4]. Преобразование изображений из многоцветных в бинарные осуществлялось по задаваемому порогу яркости [5]. Для поиска и измерения частиц используется алгоритм прослеживания контуров [4].

Микроскопический метод определения гранулометрического состава дисперсной системы основан на рассмотрении отчетливо видимых частиц сильно разбавленного раствора на микрофотографии, полученной с помощью оптического микроскопа. Частицы суспензии не имеют правильной геометрической формы, поэтому в работе в качестве размера твердых частиц определялся не линейный размер частиц, а диаметр Феррет. Диаметр Феррет – это длина проекции изображения частицы на прямую в заданном направлении, измеряемая как расстояние между касательными к контуру изображения, проведенными параллельно выбранному направлению.

Для подготовки суспензии необходимо выполнить тщательное перемешивание препарата для исключения агрегирования частиц. Капля пробы переносится на предметное стекло, покровное стекло прижимается к образцу для образования монослоя частиц в препарате. Полученные изображения снимались при помощи камеры и фотоаппарата и записывались в электронном виде. Так же снималась и микроскопическая линейка. Полученная информация затем преобразуется на компьютере в растровое изображение.

При помощи программного обеспечения выполняется следующая последовательность действий: открывается созданная фотография образца продукта и микроскопической линейки; калибровка; фильтрация (контрастирование) изображения; преобразование исходного изображения в бинарное (черно-белое); распознавание и идентификация объектов изображения; обработка краев изображения, обработка информации об объектах.

Процесс преобразования изображения в процессе изучения дисперсного состава представлен на рис. 1.

В процессе диспергирования твердых частиц в аппаратах роторного типа происходят два конкурирующих процесса: агломерация твердых частиц и их разрушение. При этом изменение дисперсного состава твердых частиц определяется в основном распределением твердых частиц по размерам до диспергирования [6]. Все опыты по диспергированию проводились в течение 20 мин.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 2, а и б, представлены гистограммы распределения твердых частиц двуокиси титана до и после диспергирования для фракции со средним размером частиц 0,9 мкм.

На рис. 3, а, б, представлены гистограммы распределения твердых частиц двуокиси титана до и после диспергирования для фракции со средним размером частиц 0,2 мкм.

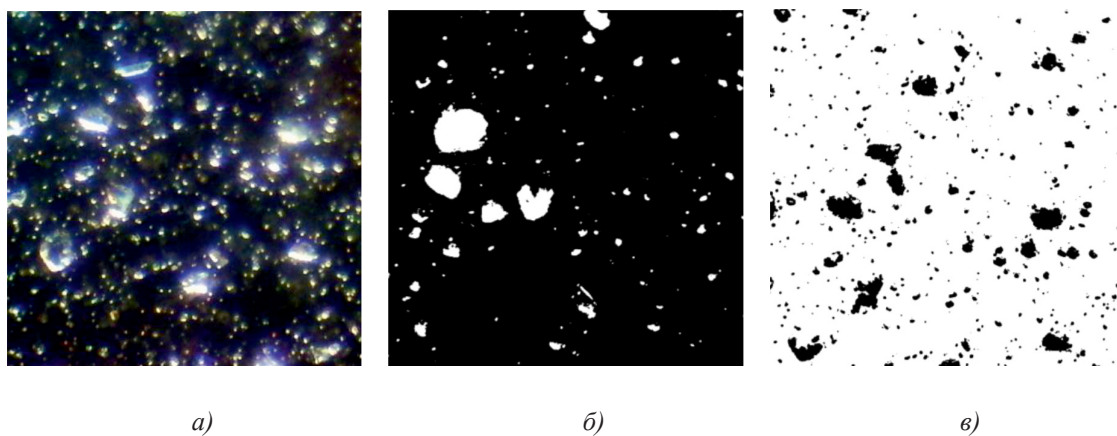


Рис. 1. Этапы работы с изображениями: а) исходное изображение; б) изображение после фильтрации; в) изображение, преобразованное в черно-белое

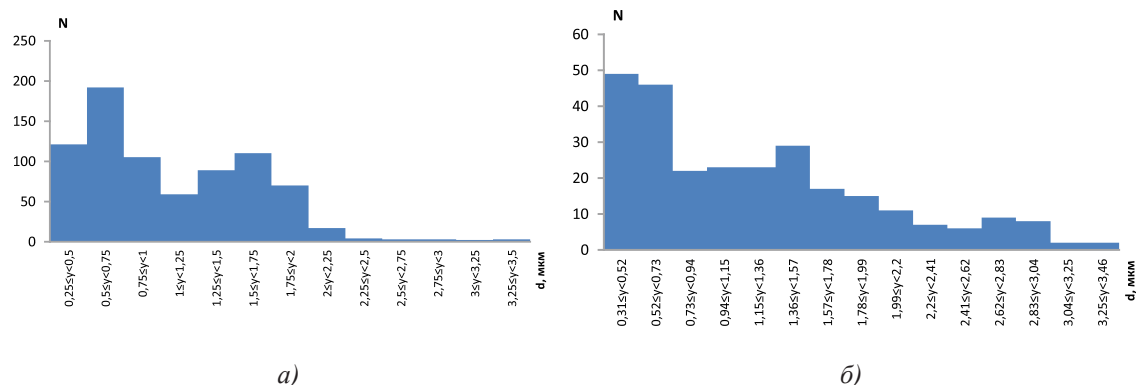


Рис. 2. Гистограммы распределения твердых частиц двуокиси титана (0,9) до (а) и после диспергирования (б)

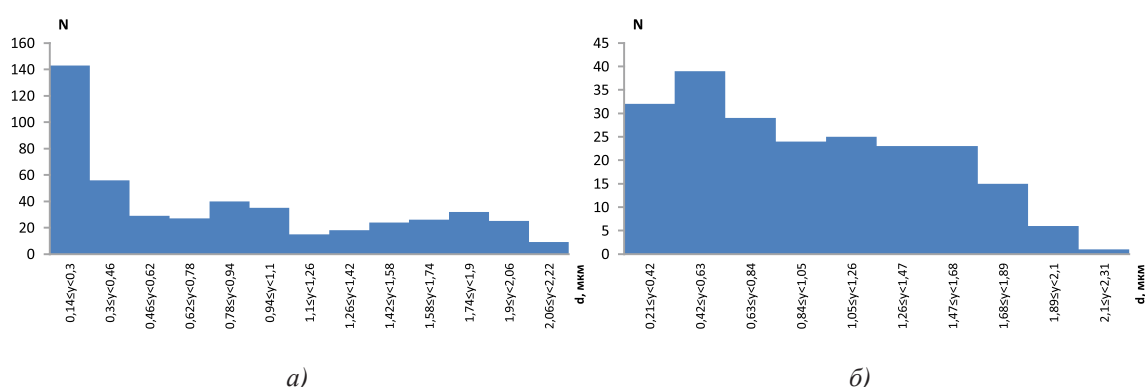


Рис. 3. Гистограммы распределения твердых частиц двуокиси титана (0,2) до (а) и после диспергирования (б)

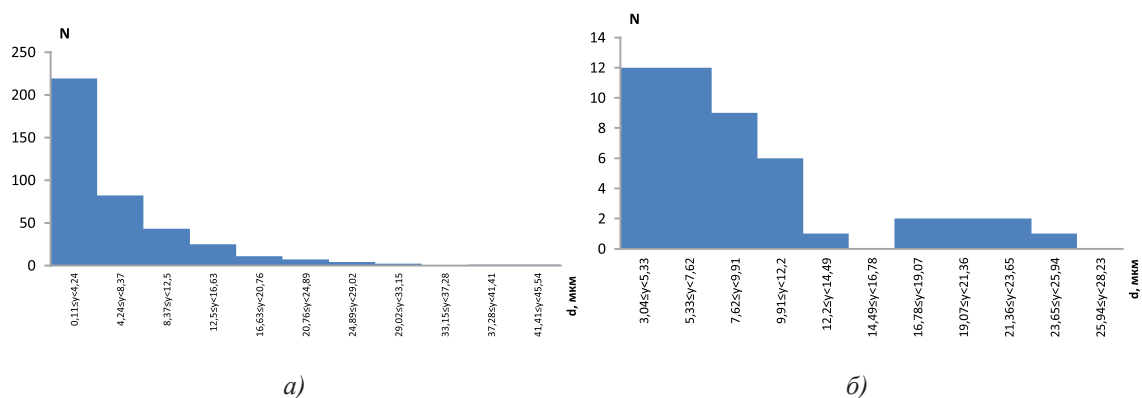


Рис. 4. Гистограммы распределения твердых частиц кальцита до (а) и после (б) процесса диспергирования

Сравнение гистограмм показывает, что при использовании более мелких частиц двуокиси титана со средним размером частиц 0,2 мкм происходит размывание дисперсного состава по всему интервалу размеров твердых частиц. Для крупных частиц двуокиси титана средний размер частиц практически не изме-

няется. В то же время для мелких частиц средний размер увеличивается почти в 3 раза.

На рис. 4, а, б, представлены гистограммы распределения твердых частиц кальцита (исходный средний размер частиц равен 6,4 мкм) по размерам до начала и после процесса диспергирования.

Сравнение гистограмм показывает, что значительно сократилась доля мелких частиц, размер которых меньше 8 мкм, вследствие их агрегации. При этом почти в 2 раза вырос средний размер частиц. Средний размер частиц определялся по формуле средневзвешенной [7]:

$$x_{cp} = \sum_{i=1}^n x_i f_i, \quad (1)$$

где x_i – средний размер частиц в i -й фракции, f_i – доля количества частиц в i -й фракции.

На рис. 5 представлено совместное распределение твердых частиц кальцита и двуокиси титана (средний размер частиц 0,2 мкм) по размерам.

Анализ гистограммы показывает, что мелкие частицы двуокиси титана сосредоточены в интервале частиц 0,2–1,2 мкм и практически не пересекаются с частица-

ми кальцита, что может приводить к расслаиванию суспензии.

На рис. 6 представлено совместное распределение твердых частиц кальцита и двуокиси титана (средний размер частиц 0,9 мкм) по размерам.

Анализ гистограммы показывает, что, как и в случае исходной мелкой фракции двуокиси титана, частицы двуокиси титана сосредоточены в интервале от 0,2 мкм до 1,2 мкм и частично пересекаются с частицами кальцита. Наблюдаемый эффект показывает, что при использовании более крупных частиц двуокиси титана наблюдается более равномерный дисперсный состав, что препятствует расслоению частиц суспензии.

В первой части настоящей работы рассмотрены данные по дисперсному составу твердых частиц двуокиси титана и кальцита в процессе диспергирования.

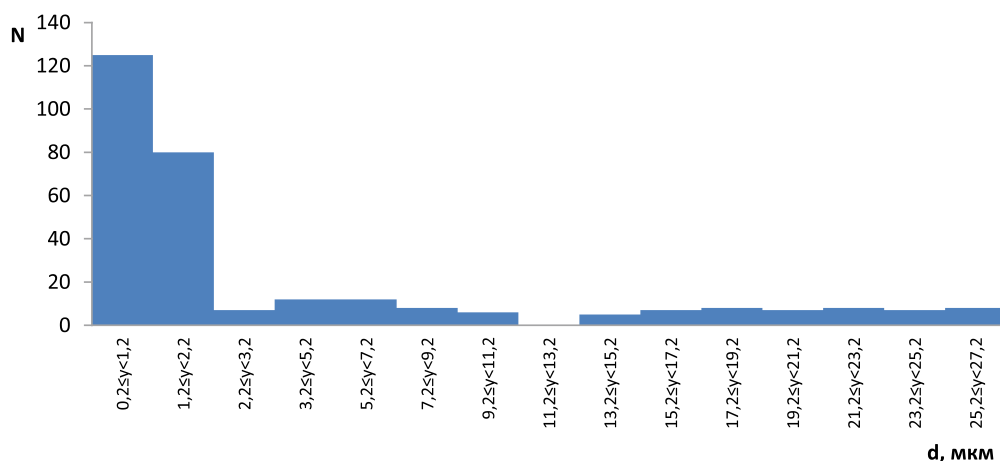


Рис. 5. Гистограммы совместного распределения твердых частиц кальцита и двуокиси титана (средний размер частиц 0,2 мкм)

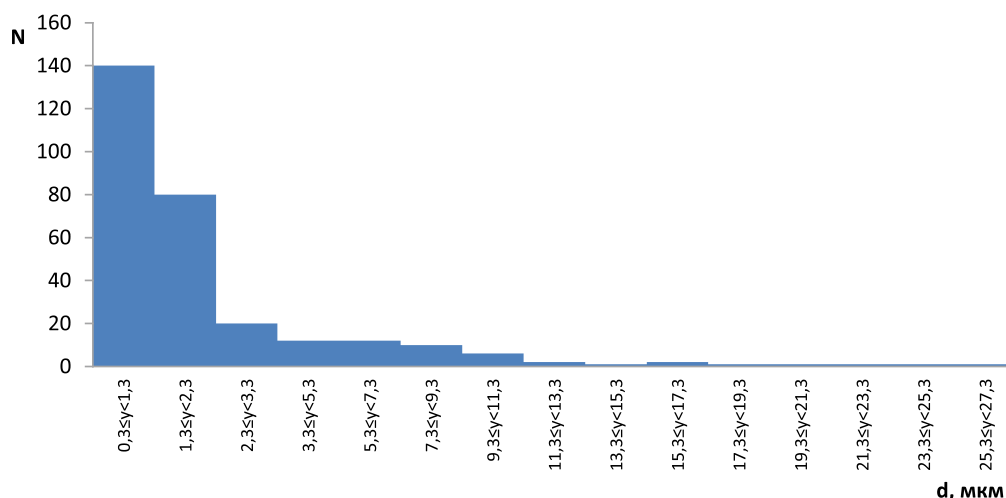


Рис. 6. Гистограммы совместного распределения твердых частиц кальцита и двуокиси титана (средний размер частиц 0,9 мкм)

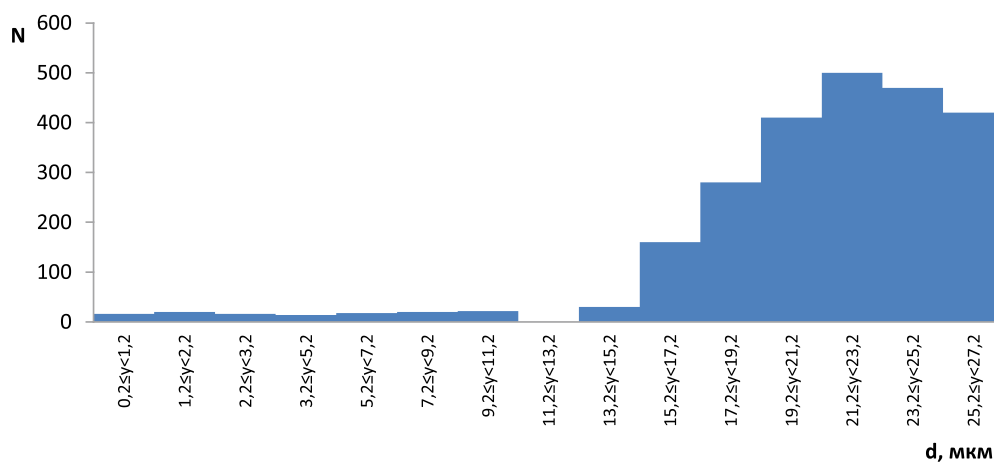


Рис. 7. Гистограммы совместного распределения твердых частиц кальцита и двуокиси титана (средний размер частиц 0,2 мкм) по массе

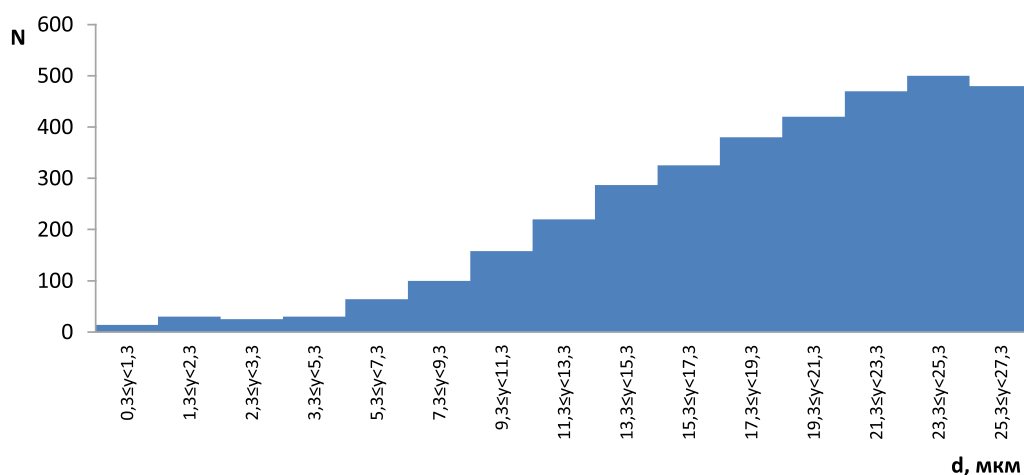


Рис. 8. Гистограммы совместного распределения твердых частиц кальцита и двуокиси титана (средний размер частиц 0,9 мкм) по массе

На практике больший интерес представляет распределение частиц по массе. При этом твердая частица считается сферической и в качестве ее диаметра берется значение диаметра Ферет. На рис. 7 и 8 представлены распределения массы частиц кальцита и двуокиси титана с заданным размером при различных средних размерах исходной фракции двуокиси титана.

Анализ приведенных данных показывает, что распределение частиц по массе имеет менее выраженный характер неоднородности. При этом имеется значительная область величины массы, где значения массы частиц кальцита и двуокиси титана практически не различимы. Эти результаты справедливы как при использовании

более мелкой (0,2 мкм), так и при использовании более крупной (0,9 мкм) фракции двуокиси титана.

Закключение

Показано, что при использовании более крупных частиц двуокиси титана (средний размер частиц равен 0,9 мкм) при их диспергировании в водном растворе с твердыми частицами кальцита (средний размер частиц равен 6,4 мкм) наблюдается более равномерный дисперсный состав, что препятствует расслоению частиц суспензии. Также показано, что распределение частиц по массе имеет менее выраженный характер неоднородности при использовании как мелких, так и крупных частиц двуокиси титана.

Список литературы

1. Гаврилова Н.Н., Назаров В.В., Яровая О.В. Микроскопические методы определения размеров частиц дисперсных материалов: учеб. пособие. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. 52 с.
2. Пат. 2534797 Российская Федерация МПК⁶ В 01 F 7/16. Смеситель. Сидоров В.Н., Ширина Н.Ю., Козлов М.В.; заявитель и патентообладатель Ярославский госуд. техн. ун-т. № 2013121227/05; заявл. 07.05.13; опубл. 10.12.14, Бюл. № 34 3 с.
3. Азаров В.Н., Ребров В.А., Козловцева Е.Ю., Азаров А.В., Добринский Д.Р., Тертишников И.В., Поляков И.В., Абухба Б.А. О совершенствовании алгоритма компьютерной программы анализа дисперсного состава пыли в воздушной среде // Инженерный вестник Дона. 2018. № 2. С. 92.
4. Шилов Б.Н., Энглевский Н.А. ImageJ программа для изучения медико-биологических изображений. Руководство для исследователя. М.: LAP LAMBERT AcademicPublishing, 2013. 312 с.
5. Королев Д.В., Суворов К.А. Анализ дисперсного состава микроскопических объектов с использованием ЭВМ // Математические методы в технике и технологиях ММТТ-19: сб. трудов XIX Междунар. науч. конф. 2006. Т. 2. С. 6–10.
6. Ширина Н.Ю., Сидоров В.Н., Мурашов А.А. Моделирование процесса диффузии твердых частиц в циркуляционном потоке жидкости // Вестник Костромского государственного университета имени Н.А. Некрасова. 2014. Т. 20. № 5. С. 15–17.
7. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие. М.: Высшее образование, 2008. 479 с.

СТАТЬИ

УДК 535.399

**О НАГРЕВЕ ФОТОТЕРМОПЛАСТИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ
ЧЕРЕЗ ПОГЛОЩАЮЩУЮ ПОДЛОЖКУ
ЛАЗЕРНЫМ ПУЧКОМ С ГАУССОВЫМ ПРОФИЛЕМ****Джаманкызов Н.К., Акимжанова Ч.С., Исманов Ю.Х.***Институт физики им. академика Ж.Ж. Жээнбаева НАН Кыргызской Республики,
Бишкек, e-mail: i_yusupjan@mail.ru*

Решена двумерная задача о нагреве тонкой пленки лазерным излучением через поглощающую подложку с целью проявления записанной голограммы на пленке. В рассмотренной модели предполагается, что фототермопластический носитель практически прозрачен для выбранных длин волн излучения лазера, а подложку при рассматриваемых условиях можно считать полубесконечным телом. Температура размягчения фототермопластической (ФТП) пленки находится из решения двумерной системы уравнений теплопроводности, описывающей двухслойную систему. Анализ картины нагрева показывает, что гауссовый профиль нагревающего луча крайне отрицательно влияет на качество проявления записи оптической информации, так как дифракционная эффективность на поверхности голограммы будет разной. Поэтому одной из главных задач использования лазеров для нагрева с целью проявления голограммы является получение равномерного освещения поверхности голограммы. Сделан вывод, что наиболее эффективным является использование фильтров с таким пропусканием, чтобы интенсивность прошедшего излучения в любой точке сечения пучка была такой же, как и на краю. Рассмотрены различные предельные случаи и найдены выражения для определения пороговой мощности и времени нагрева для достижения температуры размягчения. Знание температурного поля материала при воздействии лазерного излучения позволяет определить необходимые критические плотности потока излучения, падающего за данный промежуток времени t на поверхность ФТП материала для достижения заданной расчетной температуры.

Ключевые слова: фототермопластический носитель, подложка, лазер, гауссовый пучок, дифракционная эффективность, голограмма

**ABOUT HEATING OF PHOTOTHERMOPLASTIC FILM THROUGH
THE ABSORBING SUBSTRATE BY A LASER BEAM WITH GAUSS PROFILE****Dzhamankyzov N.K., Akimzhanova Ch.S., Ismanov Yu.Kh.***Institute of Physics named after academician Zh.Zh. Zheenbaev of the National Academy
of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: i_yusupjan@mail.ru*

The two-dimensional problem of heating a thin film by laser radiation through an absorbing substrate with the goal of developing a recorded hologram on a film has been solved. In the considered model, it is assumed that the photothermoelastic carrier is practically transparent for the selected laser radiation wavelengths, and the substrate under the conditions considered can be considered a semi-infinite body. The softening temperature of a photothermoelastic film is found by solving a two-dimensional system of heat conduction equations describing a two-layer system. Analysis of the heating pattern shows that the Gaussian profile of the heating beam extremely negatively affects the quality of the manifestation of the recording of optical information, since the diffraction efficiency on the surface of the hologram will be different. Therefore, one of the main tasks of using lasers for heating in order to display a hologram is to obtain uniform illumination of the hologram surface. It was concluded that the most effective is the use of filters with such transmission that the intensity of the transmitted radiation at any point of the beam cross section is the same as at the edge. Various limiting cases are considered and expressions for determining the threshold power and heating time to reach the softening temperature are found. Knowledge of the temperature field of the material when exposed to laser radiation allows you to determine the necessary critical flux density of radiation incident during a given period of time t on the surface of the photothermoelastic material to achieve the specified calculated temperature.

Keywords: photothermoelastic carrier, substrate, laser, Gaussian beam, diffraction efficiency, hologram

Специфика лазерного облучения тонких пленок состоит прежде всего в том, что мишень представляет собой двух-, трехкомпонентную систему, состоящую из материалов с различными оптическими свойствами. Подводимая энергия в зависимости от длины волны поглощается в различных слоях в соответствии с их оптическими свойствами и перераспределяется между пленками и подложкой согласно теплофизическим свойствам материалов и длительностью облучения. Эти особенности определяют различие в режимах нагрева пленок при взаимодействии импульсов лазерного излучения различной длительности.

В информационных технологиях известно, что пленки аморфных молекулярных полупроводников [1] и пленки полимерных композиций с наночастицами [2] в последнее время становятся оптимальным фототермопластическим (ФТП) материалом для прикладной голографической интерферометрии, а также в молекулярной электронике [3]. Эти пленки при поглощении света используемого лазерного излучения, обладая низкой электропроводностью и высокой фотопроводимостью, легко деформируются выше температуры размягчения [4].

Способы записи информации на таких пленках имеют две особенности: создание

электрического поля, соответствующего распределению интенсивности света при экспонировании в регистрирующем слое, и тепловое проявление, при котором под действием кратковременного теплового импульса температура регистрирующего слоя повышается до температуры размягчения, и электростатические силы деформируют его поверхность в соответствии с распределением электростатического поля на ней, образуя голограмму, которая вновь стирается нагревом регистрирующего слоя на несколько градусов выше температуры размягчения.

Этап проявления скрытого электростатического изображения путем нагрева реверсивного носителя является наиболее специфичным. Эффективность его зависит от реологических и диэлектрических свойств регистрирующей среды. Существует несколько способов нагрева органических фотополимеров:

а) теплом, выделяемым при пропускании постоянного и переменного тока через элементы матрицы сопротивлений разной конфигурации, нанесенные на стеклянную подложку;

б) теплом, идущим от внешнего источника тепла;

в) теплом, выделяемым при пропускании токов высокой частоты через металлизированный подслой на стекле;

г) теплом, выделяемым при взаимодействии инфракрасного лазерного излучения с реверсивным носителем.

Как известно, для организации локальной, плотной и оперативной записи информации большое преимущество перед другими способами имеет проявление записи голограмм через нагрев регистрирующего слоя ИК лазерным излучением. Однако существующие носители имеют структуру ФТП пленка + металлический слой + подложка. Лазерный нагрев пленки в такой структуре рассмотрен в работе [5]. Если здесь металлический слой необходим для организации токового нагрева, то при лазерном нагреве необходимость нанесения этого слоя отпадает. Тогда фототермопластический носитель (ФТПН) становится двухслойной структурой ФТП пленка+подложка. Такая структура экономически дешевле, технологически проста и увеличивает плотность записи до 30 процентов за счет площади удаленных токопроводящих слоев, а также исчезают технологические узлы, управляющие режимами включения и выключения тока, осуществляющего нагрев пленки. Но это обстоятельство требует пересмотра условий лазерного нагрева ФТП пленки. Качество записи голограмм на ФТПН определяется оптимальным преобразованием скрытого электростатического изображения

в механический рельеф, который образуется в результате нагрева ФТП слоя до температуры размягчения T_p . Незначительное отклонение температуры проявления от оптимального значения T_p влечет за собой резкое падение дифракционной эффективности. Например отклонение температуры на 2°C приводит к падению дифракционной эффективности голограмм на 50% [6].

Это обстоятельство выдвигает особые требования к регулированию мощности лазерного источника – она должна быть определена для оптимального нагрева с заданной температурой размягчения T_p ФТП слоя. Следовательно, главная задача регистрации информации на ФТПН при проявлении излучением инфракрасных лазеров сводится к определению зависимости температуры поверхности ФТПН от параметров нагревающего лазера, а также от оптических и теплофизических параметров ФТПН. Кроме того, необходимо исследовать особенности развития тепловых полей ФТПН в зоне нагрева при различных формах и длительностях импульса нагрева.

Нагрев тонкой пленки, нанесенной на диэлектрическую подложку, рассматривался рядом авторов [7–9]. Основные физические процессы, протекающие при воздействии лазерного излучения на такую структуру, рассматриваются в работе [7], где обращается внимание как на материал пленки, так и на его оптические свойства.

Исследован нагрев тонких пленок в одномерном случае лазерным излучением в видимом и ИК диапазоне с плотностями потока $I < 10^6$ Вт/см², при которых пленки термически разрушаются. В [8] решается одномерная и двумерная задача нагрева металлической тонкой пленки, нанесенной на диэлектрическую подложку. Температура нагрева пленки и подложки находятся путем решения системы уравнений теплопроводности при помощи преобразований Лапласа. В [9] задача определения температуры нагрева решается методом разложения в ряды по малому параметру. Однако во всех этих работах рассмотрен случай, когда нагреваемая пленка непрозрачна, а подложка прозрачна для облучаемых волн. В то же время, как показано в [10], большинство ФТП пленок в ИК области излучения являются практически прозрачными и их нагрев для проявления записи информации становится возможным только через нагрев поглощающей излучение подложки. Поэтому результаты [8–9] для этого случая становятся непригодными и в настоящей работе рассматривается вариант, когда нагрев ФТП пленки осуществляется через поглощающие излучения подложки.

Цель работы: анализ процесса нагрева ФТП пленки через подложку при нагреве излучением лазера.

Нагрев пленки

Пусть регистрирующий информацию ФТП слой нанесен равномерно на диэлектрический носитель и находится в идеальном тепловом контакте с подложкой. Их теплофизические и оптические параметры не зависят от температуры и от интенсивности облучения.

Тонкая ФТП пленка предполагается прозрачной для данной длины волны облучения, и к концу импульса излучения пленка прогревается довольно равномерно за счет теплопроводности, т.е.

$$h_1 \ll \sqrt{a_1 t}, \quad (1)$$

где a_1 – коэффициент теплопроводности материала пленки, t – длительность импульса излучения. За это время подложка прогреется на глубине $\sqrt{a_2 t}$, которая намного меньше, чем ее толщина, т.е. имеет место $h_2 \gg \sqrt{a_2 t}$, (a_2 – температуропроводность подложки). Это обстоятельство дает основание рассматривать подложку как полубесконечное тело.

Предположим, что в такой системе на поверхности ФТП пленки записывается голограмма с радиусом r_H , которую надо нагревать излучением до температуры размягчения, при котором образуется деформированная поверхность согласно записанной на голограмме информации и происходит процесс ее фиксации. С этой целью вся площадь голограммы облучается со стороны пленки аксиально симметричным потоком излучения, интенсивность которого $w(r)$ зависит только от радиуса r . Процесс превращения световой энергии в тепловую описывается функциями тепловыделения в пленке

$$q_1(z, r) = 0,$$

так как она прозрачна, а в подложке

$$q_2(z, r) = Aw(r)e^{-a_2 z} = w(r)q(z), \quad (2)$$

где $A = I_0 D_1 A_2 \alpha_2$, D_1 – коэффициент пропускания пленки, A_2 – поглощательная способность, α_2 – коэффициент поглощения подложки; функция $w(r)$ описывает ради-

альное распределение интенсивности, явный вид рассматривается ниже; ослабление светового потока по оси z описывается законом Бугера – Ламберта. I_0 – интенсивность излучения в точке $z = r = 0$.

При этих условиях искомая температура размягчения T_1 ФТП пленки находится из решения двумерной системы уравнений теплопроводности следующего вида:

$$\frac{\partial T_{1,2}}{\partial t} - a_{1,2} \left[\frac{\partial^2 T_{1,2}}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial T_{1,2}}{\partial r} \right) \right] = \frac{q_{1,2}(r, z)}{\rho_{1,2} c_{1,2}}, \quad (3)$$

где ρ – плотность, c – теплоемкость, индексы 1, 2 относятся к параметрам пленки и подложки соответственно; $T = T(z, r, t)$.

Задача решается при следующих граничных и начальных условиях:

$$z = 0 \quad \frac{\partial T_1}{\partial z} = 0,$$

$$z = h \quad T_1 = T_2, \quad k_1 \frac{\partial T_1}{\partial z} = k_2 \frac{\partial T_2}{\partial z},$$

$$z = \infty \quad r = \infty \quad T_1 = T_2 = 0,$$

$$t = 0 \quad T_1 = T_2 = 0.$$

Применим к (3) интегральное преобразование Ханкеля нулевого порядка по координате r и преобразование Лапласа по времени t . Для трансформанта температуры $\bar{T}(z, s, p)$ (s и p – параметры интегральных преобразований соответственно Ханкеля и Лапласа) получим систему уравнений

$$\frac{\partial^2 \bar{T}_{1,2}}{\partial z^2} - (s^2 + \lambda_{1,2}^2) \bar{T}_{1,2} = \frac{\bar{q}_{1,2}(z, s)}{k_{1,2} p}, \quad (4)$$

где

$$\lambda_i = \sqrt{p / a_{i,2}},$$

$$\bar{q}_{1,2}(z, s) = \int_0^\infty J_0(s, r) q_{1,2}(z, r) r dr. \quad (5)$$

Решая систему (4), для изображений температуры ФТП пленки $\bar{T}_1$ находим

$$\bar{T}_1 = \frac{A}{k_2} \frac{w(s)}{p \sqrt{s^2 + \lambda_2^2} (\sqrt{s^2 + \lambda_2^2} + \alpha_2)} \frac{e^{\sqrt{s^2 + \lambda_2^2} z} + e^{-\sqrt{s^2 + \lambda_2^2} z}}{(1 + \nu) e^{\sqrt{s^2 + \lambda_2^2} h_1} + (1 - \nu) e^{-\sqrt{s^2 + \lambda_2^2} h_1}}, \quad (6)$$

где

$$\nu = \frac{k_1}{k_2} \sqrt{\frac{a_2}{a_1}} \sqrt{\frac{p + s^2 a_1}{p + s^2 a_2}} \quad \text{и} \quad w(s) = \int_0^\infty J_0(sr) w(r) r dr. \quad (7)$$

Если учитывать, что ширина луча имеет размер голограммы и она много больше, чем толщина пленки (т.е. $2r_H \gg h_1$), то для размера голограммы выполняется неравенство

$$sh_1 \ll 1. \quad (8)$$

Используя условие (8) в совокупности с условием (1), получим вместо (6) следующее выражение для $\bar{T}_1(z, s, p) = \bar{T}_1(s, p)$:

$$\bar{T}_1(s, p) = \frac{A}{\rho_1 c_1 h_1} \sqrt{a_2} \frac{w(s)}{p(\sqrt{p+s^2 a_2} + \alpha_2 \sqrt{a_2})} \frac{1}{p+s^2 a_1 + \gamma \sqrt{p+s^2 a_2}}, \quad (9)$$

$$\text{где } \gamma = \frac{\rho_2 c_2 \sqrt{a_2}}{\rho_1 c_1 h_1}.$$

Оригинал выражения (9) можно найти, разлагая изображение на простые дроби после использования теоремы смещения. Используя таблицу оригиналов, выполняя ряд операций и вычисляя интегралы, получим оригинал по параметру p в следующем виде:

$$\begin{aligned} T_1(s, t) = & \frac{I_0 D_1 A_2}{\rho_1 c_1 h_1} \frac{1}{n_2 - n_1} \left\{ \frac{n_2 - n_1}{(\alpha_2 \sqrt{a_2} - n_1)(\alpha_2 \sqrt{a_2} - n_2)} \frac{1}{1 - \frac{s^2}{\alpha_2^2}} \left[1 - \frac{s^2}{\alpha_2^2} O(s\sqrt{a_2 t} - e^{(\alpha_2^2 - s^2)t} O^* \alpha_2 \sqrt{a_2 t}) \right] + \right. \\ & + \frac{n_1}{n_1^2 - s^2 a_2} \frac{1}{1 - \frac{n_1}{\alpha_2 \sqrt{a_2}}} \left[1 - \frac{s\sqrt{a_2}}{n_1} O(s\sqrt{a_2 t}) - e^{(n_1^2 - s^2)t} O^*(n_1 t) \right] - \frac{n_2}{n_2^2 - s^2 a_2} \frac{1}{1 - \frac{n_2}{\alpha_2 \sqrt{a_2}}} \times \\ & \left. \times \left[1 - \frac{s\sqrt{a_2}}{n_2} O(s\sqrt{a_2 t}) - e^{(n_2^2 - s^2)t} O^*(n_2 t) \right] \right\}, \end{aligned} \quad (10)$$

где

$$n_1 = \frac{\gamma}{2} - \sqrt{\frac{\gamma^2}{4} + s^2(a_2 - a_1)}; \quad n_2 = \frac{\gamma}{2} + \sqrt{\frac{\gamma^2}{4} + s^2(a_2 - a_1)}. \quad (11)$$

Окончательное решение задачи находится с помощью обратного преобразования Ханкеля

$$T_1(r, t) = \int_0^\infty J_0(s, r) T_1(s, t) s ds, \quad (12)$$

что вычисляется численным методом.

Однако при малых временах ($p \rightarrow \infty$) облучения можно получить аналитические выражения для температуры пленки. Это связано с применением условия (8). При малых толщинах пленки и когда радиус голограммы $r_H \gg h_1$, в знаменателе выражения (9) можно пренебречь слагаемым $s^2 a_i$ ($i = 1, 2$) по сравнению с величиной p , которое имеет большие значения при малых t . Тогда вместо (9) имеем

$$\bar{T}_1(s, p) = w(s) \frac{A}{\rho_1 c_1 h_1} \frac{1}{p^{3/2} (\sqrt{p} + \alpha_2 \sqrt{a_2})} \frac{1}{\sqrt{p} + \gamma}. \quad (13)$$

Переходя к оригиналам по параметрам p , используя таблицы [10], и по s с помощью обратного преобразования Ханкеля находим

$$T_1(r, t) = w(r) \theta(t), \quad (14)$$

где

$$\theta(t) = \frac{I_0 D_1 A_2}{\alpha_2 k_2} \left\{ 2\alpha_2 \sqrt{a_2 t} + \frac{1}{1 - \psi \sqrt{\alpha_2^2 a_2 t}} \left[F(\alpha_2 \sqrt{a_2 t}) - F\left(\frac{1}{\psi}\right) \psi \sqrt{\alpha_2^2 a_2 t} \right] \right\}, \quad (15)$$

$$F(x) = e^{x^2} \operatorname{erfc}(x) - 1$$

описывает температуру пленки, зависящую только от времени облучения.

Параметр $\psi = \frac{\rho_1 c_1 h_1}{\rho_2 c_2 \sqrt{a_2 t}}$ – показывает темп нагрева пленки.

Следует отметить, что выражение (15) является решением одномерной задачи, которое получается из (2), если при выполнении условия (8) пренебречь радиальным изменением температуры и функцию распределения интенсивности считать равномерным по всей поверхности голограммы.

Как правило, для тонких пленок параметр $\psi \ll 1$ (например, для ФТП пленок на стеклянной подложке имеет место $\rho_1 < \rho_2$, $c_1 < c_2$ для времен, определенных выражением $h_1 \ll \sqrt{a_2 t}$). Тогда приведя выражение (15) к более простому и удобному для практического применения виду, для (14) имеем

$$T_1(r, t) = \frac{2I_0 D_1 A_2}{\sqrt{\pi} k_2} \sqrt{a_2 t} \left[1 + \frac{\sqrt{\pi} F(\alpha_2 \sqrt{a_2 t})}{2\alpha_2 \sqrt{a_2 t}} \right] w(r). \quad (16)$$

Из (14) и (16) следует, что при малых временах учет радиального распределения интенсивности облучения приводит к тому, что характер радиального распределения температуры на поверхности голограммы прямо зависит от поведения функции $w(r)$. В большинстве случаев радиальное распределение интенсивности источников лазера описывается функцией Гаусса [11]

$$w(r) = I_0 e^{-\frac{r^2}{r_0^2}}, \quad (17)$$

где r_0 – полуширина пучка на плоскости голограммы, и она связана с полной выходной мощностью лазера P_0 выражением

$$I_0 = 2P_0 / \pi r_0^2, \text{ где } P_0 = \int_0^\infty w(r) 2\pi r dr.$$

Как видно из (17), при $r = r_0$ интенсивность пучка в e^2 раз меньше, чем в центре. Это означает, что температура в центре голограммы в e^2 раз больше, чем температура на краю голограммы. Это обстоятельство крайне отрицательно влияет на качество проявления записи оптической информации, так как дифракционная эффективность на поверхности голограммы будет разной. Поэтому одной из главных задач использования лазеров для нагрева с целью проявления голограммы является получение равномерного освещения поверхности голограммы. Существуют разные способы, например метод записи информации в стадии остывания пленки, когда на поверхности температура относительно выравнивается [12–13].

Но наиболее эффективным является использование фильтров с таким пропусканием, чтобы интенсивность прошедшего из-

лучения в любой точке сечения пучка была такой же, как и на краю [14–15]. Для этого пропускание фильтра по интенсивности должно иметь вид

$$J = e^{\frac{2(r^2 - r_H^2)}{r_0^2}} \text{ при } r \leq r_H \text{ и } J = 0 \text{ при } r > r_H.$$

Тогда полную мощность для равномерного освещения всей поверхности голограммы получаем из произведения

$$P = w(r) J \pi r_H^2 = P_0 \left(\frac{2r_H^2}{r_0^2} \right) e^{\frac{2r_H^2}{r_0^2}}.$$

Дифференцируя по r_H , находим максимальную полезную для равномерного нагрева мощность, которая равна

$$P_{\max} = \frac{P_0}{a} = 0,37 P_0.$$

Отсюда следует, что при изменении гауссового пучка на равномерно освещающий пучок выравнивающим фильтром общая мощность источника падает в «е» раз, что следует учитывать в расчетах.

Рассмотрим частные случаи выражения (16). Во многих случаях весьма часто в качестве подложки используются стеклянные или керамические материалы, т.е. диэлектрики с коэффициентом поглощения $\alpha_2 \sim 1-10^2 \text{ см}^{-1}$. Для таких материалов выполняется условие $\alpha_2 \sqrt{a_2 t} \ll 1$ вплоть до времен $t \sim 10^{-3} \text{ с}$, когда $a_2 \approx 10^{-6} \text{ м}^2/\text{с}$. При этих условиях выражение (16) можно привести к виду

$$T_1(r, t) \approx w(r) \frac{2I_0 D_1 A_2}{\sqrt{\pi} \alpha_2 k_2} (\alpha_2^2 a_2 t)^{3/2}. \quad (18)$$

Знание температурного поля материала при воздействии лазерного излучения позволяет определить необходимые критические плотности потока излучения, падающего за данный промежуток времени t на поверхность ФТП материала для достижения заданной расчетной температуры T_p . Например, используя (18), можно получить соотношения для расчета интенсивности, требуемой для получения на поверхности ФТП материала температуры размягчения T_p

$$I_0 = \frac{T_p \sqrt{\pi} \alpha_2 k_2}{2D_1 A_2 (\alpha_2^2 a_2 t)^{3/2} w(r)}. \quad (19)$$

Наоборот, при постоянной интенсивности источника излучения можно найти необходимый интервал времени для достижения на поверхности материала температуры размягчения T_p :

$$t_p = \frac{1}{\alpha_2^2 a_2} \left(\frac{\sqrt{\pi} \alpha_2 k_2}{2D_1 A_2 I_0 w(r)} T_p \right)^{3/2}. \quad (20)$$

Необходимый для достижения на поверхности материала заданной температуры T_p , временной интервал определяется теплопроводностью и коэффициентом поглощения материала, а также зависит от площади облучаемой поверхности и уменьшается с ростом плотности потока и поглощающей способности материала.

Для быстрого нагрева ФТП пленки необходимо ее наносить на поверхность металла, где коэффициент поглощения имеет порядок $\alpha_2 \sim 10^5 - 10^6 \text{ см}^{-1}$. тогда из (16) при $\alpha_2 \sqrt{a_2 t} \gg 1$ имеем

$$T_1(r, t) = w(r) \frac{2D_1 A_2 I_0}{\sqrt{\pi k_2}} \sqrt{a_2 t}, \quad (21)$$

т.е. в прикладных работах при подборе подложки следует учитывать, что из сравнений (16) и (21) температура ФТП пленки на металлических подложках изменяется по закону $t^{1/2}$, в то время как на диэлектрических подложках как $t^{3/2}$. Это означает, что нагрев на металлических подложках осуществляется гораздо быстрее, чем нагрев ФТП пленки на диэлектрических подложках.

Выводы

Приведенные выше расчеты показывают, что при малых временах излучения с гауссовым распределением интенсивности поверхность голограммы нагревается неравномерно, что объясняет причину быстрого изнашивания центральной части голограммы при реверсивной записи информации. Найденные выражения позволяют находить оптимальные условия проявления записи голограммы в рассматриваемых случаях.

Анализ показал, что неравномерный нагрев наиболее эффективно можно устранить, используя фильтры с таким пропусканием, чтобы интенсивность прошедшего излучения в любой точке сечения пучка была такой же, как и на краю.

Рассмотрены различные предельные случаи и найдены выражения для определения пороговой мощности и времени нагрева для достижения температуры размягчения.

Знание температурного поля материала при воздействии лазерного излучения позволяет определить необходимые критические плотности потока излучения, падающего за данный промежуток времени t на поверхность ФТП материала для достижения заданной расчетной температуры.

Список литературы

1. Davidenko N.A., Davidenko I.I., Pavlov V.A., Chuprina N.G., Kravchenko V.V., Kuranda N.N., Mokrinskaya E.V., Studzinsky S.L. Photothermoplastic recording media and its application in the holographic method of determination of the refractive index of liquid objects. *Applied Optics*. 2018. Vol. 57. Issue 8. P. 1832–1837. DOI: 10.1364/AO.57.001832.
2. Davidenko N.A., Davidenko I.I., Ishchenko A.A., Kulnich A., Pavlov V.A., Studzinsky S.L., Chuprina N.G. Reversible holographic recording media based on polymeric composites and their use in energy-saving technologies. *Applied Optics*. 2012. Vol. 51. Issue 10. P. C48–C54. DOI: 10.1364/AO.51.000C48.
3. Kaźmierczak-Balata A., Bodzenta J., Korte-Kobylńska D., Jacek Mazur, Gołaszewska K., Kamińska E., and Piotrowska A. Determination of thermal conductivity of thin layers used as transparent contacts and antireflection coatings with a photothermal method. *Applied Optics*. 2009. Vol. 48. Issue 7. P. C74–C80. DOI: 10.1364/AO.48.000C74.
4. Korte D., Franko M. Application of complex geometrical optics to determination of thermal, transport, and optical parameters of thin films by the photothermal beam deflection technique. *Journal of the Optical Society of America A*. 2015. Vol. 32. Issue 1. P. 61–74. DOI: 10.1364/JOSAA.32.000061.
5. Dzhamankyzov N.K., Ismanov Y.Kh., Zhumaliyev K.M., Alymkulov S.A. Estimation of optimal hologram recording modes on photothermoplastic materials. *Opt. Engineering*. 2018. Vol. 57. Issue 1. 017113. DOI: 10.1117/1.OE.57.1.017113.
6. Hao H., Zhou A., and Rao M. Study on the absorption uniformity of optical thin films based on the photothermal detuning technique. *Applied Optics*. 2012. Vol. 51. Issue 28. P. 6844–6847. DOI: 10.1364/AO.51.006844.
7. Clark D.C., Kim M.K. Determination of absorption coefficient by digital holographic measurement of optical excitation. *Applied Optics*. 2011. Vol. 50. Issue 12. P. 1668–1672. DOI: 10.1364/AO.50.001668.
8. Aleksandrova E.L. High-sensitivity polyimide structures for photothermoplastic data recording. *Journal of Optical Technology*. 2003. Vol. 70. Issue 2. P. 109–113. DOI: 1364/JOT.70.000109.
9. Dzhamankyzov N.K., Ismanov Y.Kh. Temperature modes of development of holograms recorded on photothermoplastic media heated by laser radiation. *Opt. Engineering*. 2018. Vol. 57. Issue 6. 067103. DOI: 10.1117/1.OE.57.6.067103.
10. Кулмурзаев Н.М., Исманов Ю.Х., Тургунбаев Н.А. Регистрирующие среды для голографии и радужная голография // *Вестник КГУСТА им. Н. Исанова*. 2014. № 1. С. 83–88.
11. Кольер Р., Беркхарт К., Лин Л. Оптическая голография. М.: Мир, 1973. 688 с.
12. Исманов Ю.Х., Исмаилов Д.А., Жумалиев К.М., Алымкулов С.А. Эффект саморепродуцирования в голографии // *Материалы VI Международной конференции по фотонике и информационной оптике: сборник научных трудов*. М.: НИЯУ МИФИ, 2017. С. 646–647.
13. Akimov I.A., Gogolev Yu.A., Denisuk I.Yu., Meshkov A.M. Design principles of high-sensitivity and high-resolution electrophotographic and photothermoplastic materials. *Journal of Optical Technology*. 1999. Vol. 66. Issue 3. P. 256–263. DOI: 10.1364/JOT.66.000256.
14. Hinsch K., Brokopf K. Real-time speckle correlation by holographic matched filtering for measurement of microstructure changes and motion tracking. *Optics Letters* 1982. Vol. 7. Issue 2. P. 51–53. DOI: 10.1364/OL.7.000051.
15. Ismanov Y., Maripov A. Holographic Talbot Interferometer. *Holography 2000, Vienna. Proceedings of SPIE*. 2000. V. 4149. P. 213–220.

ВЕРОЯТНОСТНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ МЯГКОГО ПРИЗЕМЛЕНИЯ НА ПОСЛЕДНЕМ ВЕРТИКАЛЬНОМ УЧАСТКЕ РАБОТЫ ДВИГАТЕЛЯ

Мозжорина Т.Ю., Осипов В.В.

*Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет), Москва, e-mail: Mozzhorina@mail.ru*

В данной работе проводится численный эксперимент методом Монте-Карло возможности осуществления мягкой посадки возвращаемой первой ступени космического аппарата для ее повторного использования в дальнейшем. При этом реализуется закон оптимального программного управления без обратной связи. Под мягкой посадкой понимается приземление с нулевой скоростью. Исследованию подлежит последний участок вертикального приземления. Оптимальным управлением в данной постановке задачи с точки зрения минимальных затрат топлива является свободное падение, затем включение двигателя на полную мощность до момента приземления. Предполагается возможное случайное отклонение от расчетных значений таких параметров, как скорость в момент включения двигателя, масса и высота в момент включения двигателя, удельный импульс, расход топлива двигателя, а также плотность воздуха и коэффициент аэродинамического сопротивления. Предполагается, что распределены эти случайные величины по нормальному закону и их отклонения от расчетных значений достаточно малы. Скорость приземления при этом – случайная величина, для которой вычисляются параметры распределения. Проводится анализ полученных результатов расчета. Выявляются те параметры, отклонения которых оказывают наибольшее влияние на величину скорости приземления. Делается вывод о малой вероятности мягкой посадки при управлении без обратной связи.

Ключевые слова: метод Монте-Карло, задача о мягком приземлении, вероятностный анализ, возвращаемая ступень космического аппарата, оптимальное управление

A PROBABLE ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF SOFT LANDING ON THE LAST VERTICAL PART OF THE ENGINE

Mozzhorina T.Yu., Osipov V.V.

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, e-mail: Mozzhorina@mail.ru

In this paper, a Monte Carlo numerical experiment is carried out on the possibility of soft landing of the returned first stage of a spacecraft for its reuse in the future. In this case, the law of optimal software control without feedback is implemented. A soft landing means a zero-speed landing. The last section of the vertical landing is subject to research. The optimal control in this formulation of the problem in terms of minimum fuel consumption is a free fall, then the engine is turned on at full power until the moment of landing. It is assumed that the possible random deviation of such parameters from the calculated values as: speed at the time of engine start, weight and height at the time of engine start, specific impulse, engine fuel consumption, as well as air density and drag coefficient. It is assumed that these random variables are distributed according to the normal law and their deviations from the calculated values are quite small. The landing speed is a random variable for which the distribution parameters are calculated. The analysis of the calculation results is carried out. The parameters whose deviations have the greatest influence on the value of the landing speed are revealed. It is concluded that there is a low probability of soft landing when driving without feedback.

Keywords: Monte Carlo method, soft landing problem, probabilistic analysis, spacecraft return stage, optimal control

В настоящее время активно развивается направление создания многоразовых космических ракет-носителей [1–3]. Возвращаемая и повторно используемая первая ступень позволяет удешевить доставку полезной нагрузки на космическую орбиту. Мягким приземлением называется такое приземление, когда касание поверхности Земли происходит с нулевой или с некоторой небольшой скоростью, при которой сохранится конструкция и работоспособность спускаемой ступени. Вопросам оптимизации управления посадкой космических аппаратов посвящены многие работы.

В работе [4] был проведен численный эксперимент по получению оптимальной

траектории на последнем вертикальном участке приземления с использованием принципа максимума Понтрягина. Численный метод, использованный при этом – метод пристрелки, работоспособность которого для задач оптимального управления с переключением показана в [5] и [6]. В данной работе проводится анализ влияния отклонения некоторых параметров от расчетных значений (вызванных случайными факторами) на возможность осуществления мягкой посадки.

Проблемам решения задачи мягкой посадки посвящены работы как зарубежных авторов [7, 8], так и российских ученых [9–11].

Постановка задачи и математическое моделирование процесса посадки

Система уравнений движения возвращаемой ступени ракеты в вертикальной плоскости:

$$\begin{cases} \frac{dh}{dt} = -V \\ \frac{dV}{dt} = -\frac{\beta u + X_{\text{аэр}}}{m} + g_3, \\ \frac{dm}{dt} = -G_T = -u \end{cases}$$

где h – расстояние от космического аппарата до поверхности (м), V – скорость космического аппарата (м/сек), m – масса космического аппарата (кг), G_T – расход топлива (кг/сек), g_3 – ускорение свободного падения на Земле (м/с²), $\beta u = P$ – тяга двигателя (Н), β – удельный импульс двигателя (м/с), $X_{\text{аэр}} = C_x \rho_h V^2 S / 2$ – аэродинамическое сопротивление (Н), ρ_h – плотность воздуха, зависящая от высоты, C_x – коэффициент аэродинамического сопротивления, S – площадь миделя спускаемой ступени.

Интегрирование проводится методом Рунге – Кутты 4-го порядка с шагом по времени 0,01 с. Из результатов расчета работы [4] взяты данные по начальным значениям высоты, скорости и массы ступени в момент включения двигателя, а также все значения величин, участвующих в расчете.

За случайные величины, распределенные по нормальному закону распределения, принимаем следующие параметры: скорость в момент включения двигателя, масса и высота в момент включения двигателя, удельный импульс, расход двигателя, а также плотность воздуха и коэффициент аэродинамического сопротивления. Количество испытаний в методе Монте-Карло $N = 1000$. Интегрирование ведется до момента достижения высоты или скорости нулевого значения с заданной точностью $\varepsilon = 0,001$ (м или, соответственно, для скорости м/с). В случае достижения нулевой скорости ранее, чем нулевой высоты, моделируем отключение двигателя и свободное падение ступени с полученной высоты.

Величина скорости при достижении уровня земли будет представлять случайную величину, для которой рассчитываются:

– математическое ожидание

$$M[V_k] = \sum_{i=1}^N V_{ki} / N,$$

– дисперсия

$$D[V_k] = \sum_{i=1}^N (V_{ki} - M[V_k])^2 / (N - 1),$$

– среднее квадратическое отклонение

$$\sigma = \sqrt{D[V_k]},$$

– коэффициент асимметрии

$$As[V_k] = \frac{\sum_{i=1}^N (V_{ki} - M[V_k])^3}{\sigma^3 N},$$

– коэффициент островершинности

$$Ex[V_k] = \sum_{i=1}^N \frac{(V_{ki} - M[V_k])^4}{\sigma^4 N} - 3.$$

Отклонения случайных величин в каждом испытании формируются при помощи датчика случайных чисел. В силу того, что программирование велось на языке ФОРТРАН, стандартное нормальное распределение было получено из равномерного распределения на интервале от 0 до 1 (встроенная подпрограмма Random) следующим образом: полученные датчиком случайных чисел две равномерно распределенные случайные величины $X_{i \text{ равн}}$, $Y_{i \text{ равн}}$ соответствуют двумерному равномерному распределению с плотностью распределения равным 1. После пересчета $X_{i \text{ равн}} = 8(X_{i \text{ равн}} - 0,5)$, $Y_{i \text{ равн}} = Y_{i \text{ равн}} / \sqrt{2\pi}$, производится выбор:

если $Y_{i \text{ равн}} \leq e^{-\frac{X_{i \text{ равн}}^2}{2}} / \sqrt{2\pi}$, то $X_{i \text{ станд}} = X_{i \text{ равн}}$, иначе значение $X_{i \text{ равн}}$ отбрасывается. Полученный таким образом массив случайных чисел $X_{i \text{ станд}}$ соответствует нормальному стандартному распределению N .

Дальнейший пересчет значений случайных величин проводился по формуле: $X_i = X_{\text{расч}} (1 + X_{i \text{ станд}} k)$, где X_i – рассматриваемый в качестве случайной величины параметр, $X_{i \text{ станд}}$ – величина, полученная датчиком случайных чисел для стандартного нормального распределения, $X_{\text{расч}}$ – расчетное значение параметра, k – коэффициент, задающий максимальное отклонение случайной величины от расчетного значения, соответствует 3σ .

Результаты расчетов

Для расчетов приземления спускаемого аппарата были взяты исходные данные, приблизительно соответствующие характеристикам ракеты Falcon 9, а также из результатов работы [4].

Значения переменных, соответствующие моменту включения двигателя: $H(0) = 448,0558$ м; $V(0) = 183,82 \frac{\text{м}}{\text{с}}$;

$u = G_T = 305 \frac{\text{кг}}{\text{с}}$; $m(0) = 20$ т; $\beta = 2766 \frac{\text{м}}{\text{с}}$;
 $C_x = 0,8$.

В качестве зависимости плотности воздуха от высоты в стандартных условиях была принята следующая аппроксимация, дающая удовлетворительную точность до высоты в 20 км:

$$\rho_h = 1,22235514 - 0,11422776 \cdot \frac{h}{10^3} + 0,00368329 \left(\frac{h}{10^3} \right)^2 - 0,404 \left(\frac{h}{10^3} \right)^3 \cdot 10^{-3}.$$

Вначале было проанализировано влияние на скорость приземления всех выбранных случайных величин по отдельности. Принималось отклонение от расчетных для каждой случайной величины в пределах $\pm 1\%$, что соответствовало нормальному распределению в пределах $\pm 3\sigma$. Параметры статистического распределения скорости приземления приведены в табл. 1. Приведены значения математического ожидания,

среднеквадратичного отклонения, коэффициента асимметрии и коэффициента остроты вершинности.

Влияние совместного отклонения всех рассматриваемых случайных величин на распределение конечной скорости представлено в табл. 2 и рис. 1, рис. 2.

При этом принимались следующие возможные отклонения по параметрам: $\beta (\pm 5\%)$, $\rho_h (\pm 2\%)$, $H(0) (\pm 2\%)$, $V(0) (\pm 0,1\%)$, $Cx (\pm 2\%)$, $m(0) (\pm 1\%)$, $u (\pm 0,5\%)$. Предполагаем, что включение двигателя осуществляем по достижению расчетной скорости, тогда разброс по начальной скорости минимален, соответствует точности измерений.

На рис. 1 представлен полигон распределения скорости приземления, построенный по средним значениям интервалов распределения (число которых выбиралось равным 20), соответствует статистической плотности вероятности.

Таблица 1

Влияние на скорость приземления некоторых параметров

Случайные величины	$M[Vk]$	$\sigma[Vk]$	As	Ex
Импульс двигателя, β	6,356695	3,258635	0,82478	0,590076
Плотность воздуха, ρ_h	2,938269	0,546773	-0,56457	0,553074
Высота включения двигателя, $H(0)$	6,057671	3,003891	0,784137	0,667651
Скорость включения двигателя, $V(0)$	7,728864	4,086735	0,966195	1,05187
Cx	2,956057	0,582367	-0,79403	1,448599
Масса, $m(0)$	6,623025	3,439914	0,849341	0,852846
Расход топлива, u	6,51975	3,446187	0,748269	0,330196

Таблица 2

Параметры распределения скорости приземления при совместном отклонении рассматриваемых случайных величин

Параметры распределения скорости приземления	$M[Vk] = 6,51975$	$\sigma[Vk] = 3,446187$	$As = 0,748269$	$Ex = 0,330196$
--	-------------------	-------------------------	-----------------	-----------------

Рис. 1. Плотность распределения случайной величины Vk

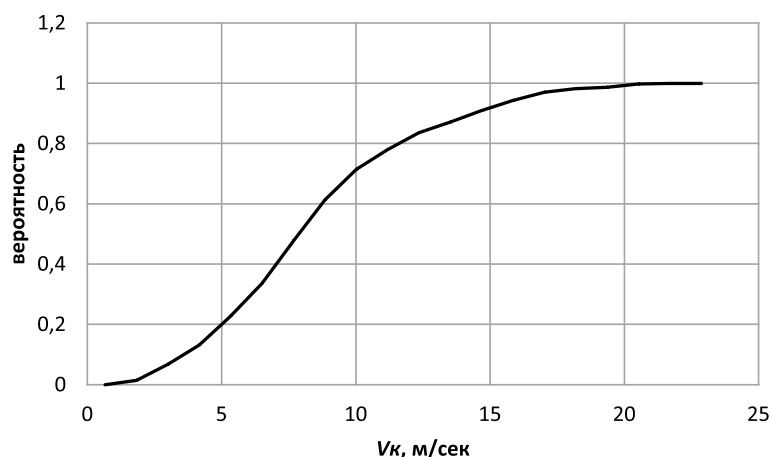


Рис. 2. Функция распределения случайной величины V_k

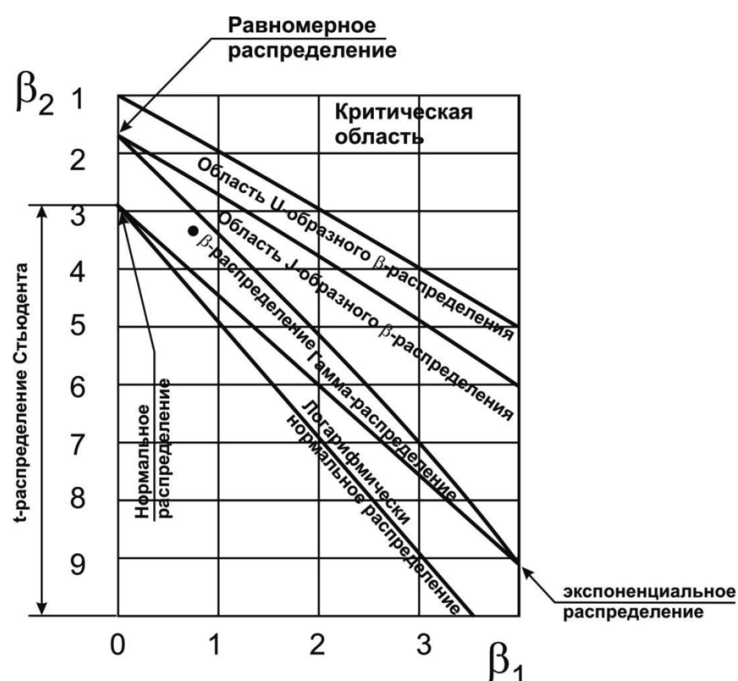


Рис. 3. Кривые Пирсона с указанной точкой полученным распределением случайной величины V_k .
Здесь $\beta_1 = As$, $\beta_2 = Ex + 3$

На рис. 2 представлена статистическая функция распределения случайной величины V_k при совместном возможном случайном отклонении рассмотренных параметров от расчетных значений (принятых или полученных в процессе расчета в [4]). Следует отметить, что в авиации мягкой посадки земли с вертикальной скоростью меньшей 2 м/с. Для первой ступени ракеты Falcon 9 ограничение по скорости приземления в открытых источниках указано 6 м/с.

На рис. 3 в поле кривых Пирсона приведена точка, соответствующая характеристикам полученного распределения.

Заключение

Анализ результатов расчета показывает, что вероятность мягкой посадки без использования обратной связи в управлении тягой двигателя (даже при малых случайных отклонениях рассмотренных параметров) чрезвычайно мала. Так, вероятность того, что при малых отклонениях рассма-

триваемых случайных величин от расчетных значений скорость приземления будет меньше 2 м/с, равна 2 %, вероятность того, что скорость приземления будет меньше 5 м/с, равна 20 %.

При выбранной программе управления тягой двигателя (включение при достижении расчетного значения скорости приземления и выключение при достижении скорости или высоты нулевого значения без возможности дросселирования двигателя) скорость приземления, как случайная величина, имеет несимметричное распределение, достаточно сильно отличающееся от нормального.

Необходима разработка управления тягой двигателя с обратной связью при выбранном законе оптимального управления на последнем вертикальном участке приземления.

Список литературы

1. Официальный сайт компании SpaceX [Электронный ресурс]. URL: <http://www.spacex.com/falcon9> (дата обращения: 27.05.2019).
2. Официальный сайт компании Blue origin [Электронный ресурс]. URL: <https://www.blueorigin.com> (дата обращения: 27.05.2019).
3. Статистика запусков Falcon 9 [Электронный ресурс]. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_Falcon_9_and_Falcon_Heavy_launches (дата обращения: 27.05.2019).
4. Мозжорина Т.Ю., Осипов В.В. Численное решение задачи о мягком приземлении методом пристрелки // Инновационное развитие. 2018. № 8 (25). С. 11–15.
5. Федоренко Р.П. Приближенное решение задач оптимального управления. М.: Наука, 1978. 486 с.
6. Мозжорина Т.Ю. Численное решение задач оптимального управления с переключением методом пристрелки // Математическое моделирование и численные методы. 2017. № 2 (14). С. 94–106.
7. Хуан Ичун. Оптимальное управление маневром лунного аппарата на выбранную точку мягкой посадки между зависаниями // Труды МАИ. 2016. № 90. [Электронный ресурс]. URL: <http://trudymai.ru/published.php?ID=74747> (дата обращения: 27.05.2019).
8. Lars Blackmore Autonomous Precision Landing of Space Rockets. The BRIDGE Vol. 46. No. 4. Winter 2016.
9. Жуков Б.И., Лихачев В.Н., Сихарулидзе Ю.Г., Трифонов О.В., Федотов В.П., Ярошевский В.С. Комбинированный алгоритм управления посадкой космического аппарата «Луна-Глоб» // XI Всероссийский съезд по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики. 2015. С. 1395–1398.
10. Жуков Б.И., Лихачев В.Н., Сазонов В.В., Сихарулидзе Ю.Г., Тучин Д.А., Федотов В.П., Ярошевский В.С. Сравнительный анализ алгоритмов управления посадкой на Луну // Космические исследования. 2015. Т. 53. № 6. С. 480.
11. Афанасьев В.А., Дегтярев Г.Л., Мещанов А.С., Сиразетдинов Т.К. Разработка и исследование алгоритмов управления вертикальным приземлением посадочных модулей // Вестник Казанского государственного технического университета им. А.Н. Туполева. 2007. № 3. С. 56–59.

СТАТЬИ

УДК 547.476.3:615.214.2

**АЦИЛХЛОРИДЫ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ АМИДОВ
КАК ПОЛУПРОДУКТЫ В СИНТЕЗЕ N-АЦИЛИРОВАННЫХ ПЕПТИДОВ****Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Клочкова Е.А., Соколова С.В.***ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: svlisina@gmail.com*

Осуществлен способ получения хлорангидридов гидроксибензойных кислот и амидов путем их взаимодействия с оксалилхлоридом в соотношении 1:1,1 в присутствии N,N-диметилформамида в среде бензола. По предложенному методу хлорангидриды гидроксибензойных кислот получали с выходами до 91 % с высокой степенью чистоты. Чистота и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ¹H ЯМР спектроскопии. Высокий выход хлорангидридов гидроксибензойных кислот, их чистота, использование доступных исходных соединений и легкость оформления процесса обуславливают наибольшую технологичность предложенного метода. Синтезированные гидроксибензоилхлориды являются ценными полупродуктами в химии лекарственных препаратов. Так был синтезирован ряд перспективных биологически активных пептидов на их основе, для повышения водорастворимости, некоторые производные были получены в виде калиевых солей. Соединение-лидер – дикалиевая соль 4-[(4'-салицилоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты – *in vivo* проявляет нейропротекторную активность. Это соединение достоверно повышало выживаемость животных после перевязки общих сонных артерий по сравнению с группой контроля, а оказываемое им нейропротекторное действие превосходило таковое у пирacetama. При оценке неврологического дефицита по шкале McGraw отмечено, что у животных с перевязанными общими сонными артериями, получавшими соединение-лидер, неврологический дефицит был наименьшим среди всех исследуемых групп.

Ключевые слова: гидроксибензоилхлориды, аминокислоты, дипептиды, биологическая активность, нейропротекторное действие

**ACYL CHLORIDES OF HYDROXYBENZOIC ACIDS AND AMIDES
AS HALF-PRODUCTS IN THE SYNTHESIS OF N-ACYLATED PEPTIDES****Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Yu.N., Klochkova E.A., Sokolova S.V.***Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: svlisina@gmail.com*

The synthesis of acyl chlorides of hydroxybenzoic acids and amides has been carried out in the reaction of hydroxybenzoic acids and amides with oxalyl chloride (the ratio 1:1,1) in the presence of N,N-dimethylformamide in benzene. The yield observed was close to 90 %. The structure of compounds was confirmed by ¹H NMR and element analysis. Synthesized chlorides are important half-products in drug chemistry. Using those chlorides the series of potent biologically active hydroxybenzoyl peptides and water-soluble potassium salts have been synthesized. The leader – 4-[(4'-salicyloylamino)butanoylamino]butanoic acid – has demonstrated significant neuroprotective activity in rats after cerebral ischemia induced by vessel-occlusion. As shown, 4-[(4'-salicyloylamino)butanoylamino]butanoic acid has the potential to become an effective neuroprotective therapeutic agent. Analysis revealed a highly significant neuroprotective effect exceeded the action of Piracetam. The average score of the most active N-acylated dipeptide by C.P. McGraw scale was the lowest among all groups, and mortality decreased in comparison with control.

Keywords: hydroxybenzoyl chlorides, amino acids, dipeptides, biological activity, neuroprotective action

Как известно, среди производных карбоновых кислот галогенангидриды имеют наибольшее значение [1]. Ацилгалогениды, ацилхлориды в частности, используются в качестве промежуточных полупродуктов в органическом синтезе. Применение хлоридов фосфора для синтеза хлорангидридов карбоновых кислот, в частности гидроксибензойных кислот, сопряжено с рядом технологических трудностей [2]. Взаимодействие ароматических гидроксикислот с хлористым тионилом [2, 3] дает наиболее высокие выходы хлорангидридов до 89 % при проведении реакции в присутствии каталитических количеств ДМФА или пиридина. Недостатком этого метода являются

повышенные требования к качеству хлористого тионила. Хлористый тионил рекомендуется дополнительно очищать. Необходим тщательный контроль температурного режима (около 30 °С, мягкое кипение), снижение или повышение температуры ведет к негативным последствиям. Зачастую избыток тионилхлорида удаляют отгонкой с получением целевого гидроксибензоилхлорида, который используют без дальнейшей очистки [4] во избежание дополнительного нагрева продукта. Для получения химически чистого гидроксибензоилхлорида требуется дополнительная многократная очистка, так как синтезированный с помощью тионилхлорида гидроксибензоилхлорид содержит

1–2% серосодержащих примесей, образующихся вследствие химического взаимодействия хлористого тионила с фенольным гидроксильным гидроксibenзойной кислоты. Это приводит не только к загрязнению целевых продуктов, что является существенным недостатком в процессах синтеза биологически активных веществ и лекарственных препаратов [5, 6], но и к существенному снижению выхода в многостадийных синтезах.

Цель исследования: синтезировать гидроксibenзоил хлориды высокой чистоты без снижения выхода целевых веществ и, далее, на их основе получить новые биологически активные N-гидроксibenзоил дипептиды и их водорастворимые калиевые соли.

Материалы и методы исследования

Перечисленных выше недостатков позволил избежать способ получения хлорангидридов карбоновых кислот взаимодействием оксалилхлорида с кислотами [2], однако применение этого метода для получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот и их амидов с аминокислотами в литературных источниках не описано. Нами впервые применен этот способ в синтезе хлорангидридов 2-, 3- и 4-гидроксibenзойных кислот и их функциональных производных (схема).

Процесс осуществляли при молярном соотношении реагентов гидроксibenзойная кислота : оксалилхлорид : диметилформамид, равном 1:1,1:0,07 в бензоле, при нагревании до температуры кипения растворителя.

N-ацилированные дипептиды на их основе гидроксibenзоил хлоридов получены по методике, описанной в [5]. ЯМР ^1H записаны на спектрометре «Bruker DRX500», с рабочей частотой 500 МГц, растворитель DMCO-d_6 . Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 10 град/мин.

Общая методика синтеза 4-(гидроксibenзоиламино)бутирил хлоридов. К раствору 20 ммоль 4-(гидроксibenзоиламино)бутановой кислоты в 50 мл безводного бензола при перемешивании постепенно прибавляли 60 ммоль оксалил хлорида и 0.2 мл N,N-диметилформамида. Смесь кипятили 1 ч. Выпавший после охлаждения смеси до комнатной температуры осадок хлорангидрида отфильтровывали, промывали холодным гексаном и высушивали.

4-(Салицилоиламино)бутирил хлорид выделяли в виде белого кристаллического вещества. Выход 4.35 г (90%), т. пл. 56 °С. Содержание активного хлора: вычислено, %: Cl 14.67; найдено, %: Cl 14.67.

Общая методика синтеза 4-[(4'-гидроксibenзоиламино)бутаноиламино]бутановых кислот и их калиевых солей. К смеси 20 мл воды, 10 ммоль гамма-аминомасляной кислоты и 25 ммоль NaOH при перемешивании и охлаждении присыпали 10 ммоль 4-(гидроксibenзоиламино)бутаноил хлорида, контролируя pH среды (pH > 7). Смесь перемешивали 3 ч, подкисляли HCl и образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

4-[(4'-Салицилоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты в виде белого кристаллического вещества. Выход 2.34 г (76%), т. пл. 257 °С. $R_f = 0.35$ (хлороформ–этилацетат = 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 9.84 с (1H, OH), 8.35 с (1H, COOH), 7.62 д (1H, Ph), 7.25 с (1H, NH), 7.35–7.27 м (2H, Ph, J 6.3 Гц), 6.93 д (1H, Ph), 4.69 с (1H, NH), 3.32–3.16 м (4H, 2CH_2 , J 12.7 Гц), 2.32–2.13 м (4H, 2CH_2 , J 9.6 Гц), 1.89–1.68 м (4H, 2CH_2 , J 7.8 Гц). Найдено, %: C 58.40, H 6.53, N 9.1. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43, H 6.54, N 9.09.

Затем в реакторе смешивают 10 ммоль 4-[(4'-гидроксibenзоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты, 20 ммоль этилата калия и 50 мл бензола, перемешивают при кипении в течение 30 мин. После охлаждения продукт отделяют фильтрованием, промывают небольшим количеством бензола и сушат.

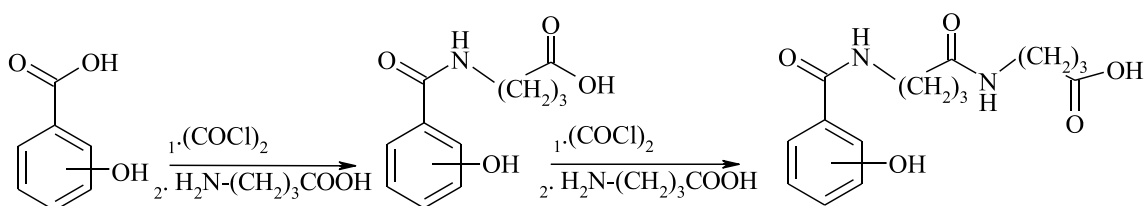
Дикалиевая соль 4-[(4'-гидроксibenзоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты получена с выходом 97%. Т. пл. = 302 °С с разложением. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{K}_2\text{N}_2\text{O}_5$: вычислено, %: C 46.85, H 4.72, K 20.34, N 7.29; найдено, %: C 46.82, H 4.73, K 20.31, N 7.30.

Определение нейропротекторного действия веществ при недостаточности мозгового кровообращения, вызванного необратимой двусторонней окклюзией общих сонных артерий у крыс. Исследование выполняли на половозрелых беспородных крысах-самках 180–200 г, 3,5–4-месячного возраста, доставленных из питомника ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (д. Рапполово, Ленинградская область). Все животные после транспортировки из питомника содержали в стандартных условиях вивария с 12 ч/12 ч световым циклом, температурой воздуха 20 ± 2 °С и влажностью 40–60% и проходили двухнедельный карантин, по окончании которого включались в исследование.

В ходе выполнения экспериментов были сформированы следующие группы:

1) ЛО (ложнооперированные) – животные, получавшие физиологический раствор, но лигатуры не затягивали;

2) контроль – животные, получавшие физиологический раствор и которым недостаточность мозгового кровообращения вызывали путем одномоментной двусторонней окклюзии общих сонных артерий (OCA);



Синтез производных 4-[(4'-гидроксibenзоиламино)бутаноиламино]бутановых кислот

3) исследуемое соединение – животные, которым также перевязывали ОСА, но получавшие изучаемое соединение в дозе 38 мг/кг внутривенно (профилактически однократно за 30 мин до перевязки и далее начиная с третьего дня после операции каждые 24 ч в течение трех дней;

4) пираретам – животные, которым перевязывали ОСА, но получавшие пираретам в дозе 800 мг/кг внутривенно (в том же режиме, что и тестируемое соединение).

Операционные вмешательства выполнялись с использованием хлоралгидрата (в дозе 400 мг/кг). Для оценки нейропротекторного действия патентуемого соединения при недостаточности мозгового кровообращения использовали модель одномоментной необратимой билатеральной окклюзии ОСА. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и BioStat 2008 5.2.5.0. с использованием критерия Манна – Уитни, точного критерия Фишера. О нейро-

протекторном действии соединения судили по увеличению выживаемости животных после двусторонней ОСА и уменьшению у них выраженности неврологического дефицита по шкале McGraw, когнитивных нарушений в тестах «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) и «Экстраполяционного избегания» (ТЭИ) [5, 7].

Результаты исследования и их обсуждение

Впервые примененный способ в синтезе хлорангидридов 2-, 3- и 4-гидроксibenзойных кислот позволил не только избежать недостатков способов, освещенных в литературных источниках, но и получить хлорангидриды гидроксibenзойных кислот с выходами до 91 % с высокой степенью чистоты.

Таблица 1

Выживаемость животных с недостаточностью мозгового кровообращения, вызванной необратимой одномоментной билатеральной окклюзией общих сонных артерий (ОСА)

Группа животных	N	Выживаемость животных после ОСА, %				
		6 ч	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
ЛО	8	100	100	100	100	100
Контроль	10	80	60*	60*	50*	40*
дикалиевая соль 4-[(4'-салицилоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты	10	100	80	80	80^	80^#
Пираретам	10	80	80	70	60*	50*

Примечание: N – количество животных в группе; ЛО – ложнооперированные животные; * – различия достоверны по сравнению с ЛО группой ($p < 0,05$); ^ – различия достоверны по сравнению с группой контроль-ишемия; # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей пираретам ($p < 0,05$, Хи-квадрат).

Таблица 2

Результаты оценки неврологического дефицита по шкале McGraw (в баллах), тестов «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) и «экстраполяционного избегания» (ТЭИ), исследование животных в которых проводилось через 72 ч после окклюзии ОСА ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных			
	ЛО	Контроль	дикалиевая соль 4-[(4'-салицилоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты	Пираретам
Неврологический дефицит животных по шкале McGraw (в баллах)	$1,3 \pm 0,1$	$6,7 \pm 1,4^*$	$2,8 \pm 1,2^{\wedge}$	$5,8 \pm 1,4$
ЛП захода в ТО в УРПИ	180	$74 \pm 38,3^*$	$159,5 \pm 16$	$123,6 \pm 34,6$
% незашедших животных в темный отсек в УРПИ	100	25*	75^	60
ЛП подныривания в ТЭИ	$15,8 \pm 1,5$	$83,8 \pm 34,1^*$	$24 \pm 8,3$	$51,4 \pm 32,2$

Примечание: ЛП захода в ТО в УРПИ – латентный период (с) захода животных в темный отсек в УРПИ; КЗ в УРПИ – количество заходов одного животного в темный отсек в УРПИ; ЛП подныривания в ТЭИ – латентный период (с) подныривания в ТЭИ; ЛО – ложнооперированные животные; * – различия достоверны в сравнении с ЛО ($p < 0,05$); ^ – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Исследования биологической активности показали, что один из лидеров – дикалиевая соль 4-[(4'-салицилоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты – достоверно повышал (в среднем на 20–50%) выживаемость крыс после перевязки ОСА по сравнению с группой контроля (контроль ишемия), при этом случаи смерти среди животных данной группы наблюдались только в начальный период (с 6 до 12 ч) (табл. 1). Оказываемое им нейропротекторное действие превосходило таковое у пирасетама. При оценке неврологического дефицита по шкале McGraw отмечено, что у животных с перевязанными ОСА, получавшими соединение-лидер, неврологический дефицит был наименьшим среди всех исследуемых групп (табл. 2). При выполнении и анализе результатов тестов УРПИ и ТЭИ отмечено, что выжившим животным с ОСА, получавшим полученное соединение, в тесте ТЭИ требовалось меньшее время для решения задачи экстраполяционного извлечения, а в тесте УРПИ в темную камеру заходило 75 % животных (в группе контроля 25 %), что свидетельствует о сохранении памятного следа, связанного с аверсивным воздействием.

Заключение

Высокий выход хлорангидридов гидроксibenзойных кислот, их чистота, использование доступных исходных соединений и легкость оформления процесса обуславливают наибольшую технологичность предлагаемого способа синтеза гидроксibenзоил хлоридов, что позволит получать N-гидроксibenзоилацилированных пептидов с разным числом и последовательностью аминокислотных остатков. Синтезированные таким путем гидроксibenзоилхлориды являются ценными продуктами в химии лекарственных препаратов. Учитывая, что дикалиевая соль 4-[(4'-салицилоиламино)бутаноиламино]бутановой кислоты увеличивает выживаемость животных и снижает выраженность неврологических нарушений, в том числе когнитивного дефицита, после окклюзии общих сонных артерий, заявленное соеди-

нение может найти применение при создании новых лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 15-43-02445).

Список литературы

1. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. М.: Мир, 1999. С. 704.
2. Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Y., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Y., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Y.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Y., Nyuchev A.V., Orlov V.Y., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Y., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Y.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev K.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletsii, M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. Modern Trends of Organic Chemistry in Russian Universities. Russian Journal of Organic Chemistry. 2018. № 54 (2). P. 157–371. DOI: 10.1134/S107042801802001X.
3. Betebenner D.A., DeGoe D.A., Maring C.J., Krueger A.C., Iwasaki N., Rockway T.W., Cooper C.S., Anderson D.D., Donner P.L., Green B.E., Kempf D.J., Liu D., McDaniel K.F., Madigan D.L., Motter C.E., Pratt J.K., Shanley J.P., Tufano M.D., Wagner R., Zhang R., Molla A., Mo H., Pilot-Matias T.J., Masse S.V.L., Carrick R.J., He W., Lu L., Grampovnik D.J. Antiviral compounds // Patent. US № 7910595. 2011.
4. Нгуйен Т.Т. Полисахарид с привитым антиоксидантом и способ его получения // Патент РФ 2174985. Патентообладатель Геркулес Инкорпорейтед (US). 2001. Бюл. № 29.
5. Brel' A.K., Tyurenko, I.N., Lisina S.V., Popov S.S., Verkholyak D.V., Budaeva Y.N., Volotova E.V., Atapina N.V., Kurkin D.V. Acetoxybenzoylglycylglycines as Potential Cerebroprotective Compounds. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2018. № 52 (1). P. 37–41. DOI: 10.1007/s11094-018-1762-0.
6. Bruckner R. Organic mechanism: reactions, stereochemistry and synthesis. Springer. 2010. P. 276.
7. Мирзоян Р.С. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. С. 944.

УДК 546:54-38

КОМПЛЕКСЫ СУЛЬФАТОВ Zn (II), Cd (II) НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛА: ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ АЦИДО-ЛИГАНДА НА КООРДИНАЦИОННУЮ СФЕРУ МЕТАЛЛОЦЕНТРА

¹Малабаева А.М., ¹Шыйтыева Н.К., ¹Шалпыков К.Т., ¹Бердалиева Ж.И.,

¹Аламанова Э.А., ²Дуйшонбаева А.Т.

¹Институт химии и фитотехнологий Национальной Академии наук Кыргызской Республики КР,
Бишкек, e-mail: malabaeva1986@mail.ru;

²Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына,
Бишкек, e-mail: adujshonbaeva@inbox.ru

Впервые методом растворимости были синтезированы комплексные соединения состава ZnL_4SO_4 (I) и $CdL_2SO_4 \cdot (H_2O)_2$ (II), где L-имидазол ($C_3H_4N_2$). Определены концентрационные пределы выделения и тип растворимости комплексов. Состав, свойства и строение комплексов исследованы с помощью методов элементного, рентгенофазового, термического анализов и ИК-спектроскопии. По данным рентгенофазового анализа вычислены межплоскостные расстояния, интенсивности пиков дифрактограмм, параметры элементарной ячейки, молярный объем. Плотность соединений, рассчитанная в предположении, что на элементарных ячейках приходится 4 формульные единицы, согласуется с пикнометрическими данными. Сходство дифракционных картин для комплексов (I) и (II), а также близость параметров их элементарных ячеек свидетельствует об изоструктурности с пространственной группой $P2_1-n$. На основании данных дифференциально-термического анализа комплексов имидазола с сульфатами цинка и кадмия дан механизм термической деструкции. В результате выявлено, что термодеструкция комплексов ZnL_4SO_4 и $CdL_2SO_4 \cdot (H_2O)_2$ происходит в эндо- и экзотермическом режиме с процессом дегидратации (II) ($130^\circ C$) и расщеплениями азольных циклов ($130-450^\circ C$). Конечными продуктами термолиза являются оксиды соответствующих металлов. Методом ИК-спектроскопических исследований установлено, что имидазол является монодентатным лигандом и местом локализации координационной связи является пиридиновый атом азота. Определена различная координация сульфат-ионов в комплексах ZnL_4SO_4 (монодентатная) и $CdL_2SO_4 \cdot (H_2O)_2$ (бидентатно-хелатная), при монодентатной координации четырех (I) и двух (II) атомов азота имидазола, которые образуют координационные узлы ZnL_4O_2 и CdL_2O_4 соответственно, образуя таким образом октаэдрическую конфигурацию.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, рентгенофазовый анализ, термогравиметрический анализ, комплекс, сульфат цинка, сульфат кадмия, имидазол

THE SULPHATE COMPLEXES OF Zn (II), Cd (II) BASED ON IMIDAZOLE: INFLUENCE OF STRUCTURE OF ACIDOLIGAND ON COORDINATION SPHERE OF METAL CENTRE

¹Malabaeva A.M., ¹Shyytyeva N.K., ¹Shalpykov K.T., ¹Berdaliev Zh.I.,

¹Alamanova E.A., ²Duyshonbaeva A.T.

¹Institute of Chemistry and Phytotechnology of National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic,
Bishkek, e-mail: malabaeva1986@mail.ru;

²Kyrgyz National University, bay J. Balasagyn, Bishkek, e-mail: adujshonbaeva@inbox.ru

By using the solubility method complex compounds with composition $[ZnL_4SO_4]$ and $[CdL_2SO_4 \cdot (H_2O)_2]$ (II), where L is imidazole ($C_3H_4N_2$) were synthesized. Concentration limits and type of solubility were determined. Composition, properties and structure of these complexes were characterized by using of elemental, thermal, X-ray phase analysis and IR-spectroscopy. By using X-ray phase analysis it was found, that compounds (I), (II) are crystallized in monoclinic syngony. X-ray phase characteristics were provided: primitive cell parameters, molar volume. Density of compound, calculated with suggestion, that for one primitive cell there are four formula unit, aligned with data, received by pycnometric analysis. The resemblance of diffraction pictures for (I) and (II) complexes and affinity between their primitive cells parameters demonstrate that they are isostructural by space group. $P2_1 = n$, $Z = 2$. By using differential thermal analysis, it was found, that thermo destruction of ZnL_4SO_4 and $CdL_2SO_4 \cdot (H_2O)_2$ complexes occurs in exo-endothermic mode with dehydration process ($130^\circ C$) and splitting of azolic cycles ($130-450^\circ C$). Final products of thermolysis for compounds are oxides of these metals. By using IR-spectroscopy method it was found, that imidazole is monodentate ligand and the place of localization for coordination bond is pyridine atom of nitrogen. Also, different coordination of sulphate-ions with monodentate coordination of four (I) and two (II) atoms of imidazole's nitrogen, that created coordination unit ZnL_4O_2 and CdL_2O_4 with formation of octahedron configuration in ZnL_4SO_4 (monodentate) $CdL_2SO_4 \cdot (H_2O)_2$ (bidentate-chelate) complexes was determined.

Keywords: IR spectroscopy, x-ray phase analysis, thermogravimetric analysis, complex, zinc sulfate, cadmium sulfate, imidazole

Настоящая работа является продолжением бурно развивающихся в последнее десятилетие исследований комплексов бивалентных металлов с имидазолом и их производных.

Повышенный интерес к имидазолам, видимо, обусловлен их высокой биоактивностью, широким спектром действия [1–3] и структурных исследований [4], что определяет актуальность и перспекти-

вы развития данного направления химии координационных гетероциклических азосоединений с солями металлов.

Представленная работа посвящена синтезу и изучению физико-химических свойств сульфатов Zn (II), Cd (II) с N,N-содержащим лигандом-имидазолом.

Цель исследования: синтез, строение и исследование физико-химических свойств комплексных соединений имидазола с сульфатами цинка и кадмия.

Материалы и методы исследования

Синтез ZnL_4SO_4 – тетраимидазол сульфата цинка и $\text{CdL}_2\text{SO}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ – диаквадиимидазол сульфата кадмия проводили в соответствии с ранее разработанными методиками [5].

Азот имидазола определили по методу Кьельдаля, содержание цинка и кадмия трилоном «Б» в присутствии индикатора эриохрома черного.

Термограммы соединений снимали на дериватографе системы Паулик-Паулик-Эрдей в атмосфере воздуха при нагревании от 20° до 1000°С со скоростью нагрева 10 град/мин. Эталон служил оксид алюминия (Al_2O_3).

Рентгенограммы образцов были сняты на автоматизированном рентгеновском дифрактометре «ДРОН 4». Использовалось $\text{CuK}\alpha$ -излучение рентгеновской трубки и β -фильтр. Режим работы трубки: 35 кВ, 20 мА. Дифрактограммы записывались в диапазоне углов (2θ) 2–70°, шаг($\Delta 2\theta$) 0,02°.

Регистрацию средней области ИК спектров поглощения проводили на ИК-Фурье спектрофотометре ФСМ 1201 в спектральном диапазоне от 450 до 4000 cm^{-1} с разрешением 4 cm^{-1} . Образцы готовили в виде суспензии в вазелиновом масле между окнами из бромистого калия.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью синтеза новых координационных соединений методом растворимости были изучены тройные системы: $\text{ZnSO}_4\text{--C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{--H}_2\text{O}$, $\text{CdSO}_4\text{--C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{--H}_2\text{O}$ при 25°С, и в результате установлено образование комплексов состава ZnL_4SO_4 (I), $\text{CdL}_2\text{SO}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ (II). Результаты экспериментальных данных представлены в виде диаграмм растворимости (рис. 1, а, б).

Синтезированные комплексы выделены в чистом кристаллическом виде, и результаты проведенного элементного анализа приведены ниже:

Для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4\text{ZnS}$:

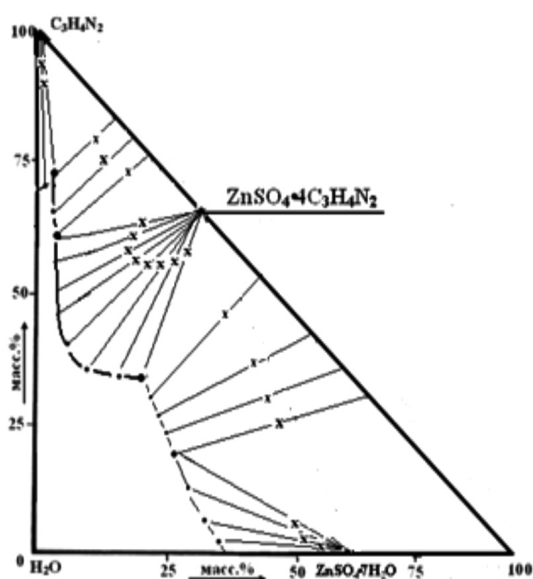
найденно, / вычислено, в % C-33,2/33,8; H-3,7/3,9; N-25,8/26,1;

Для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{CdS}$:

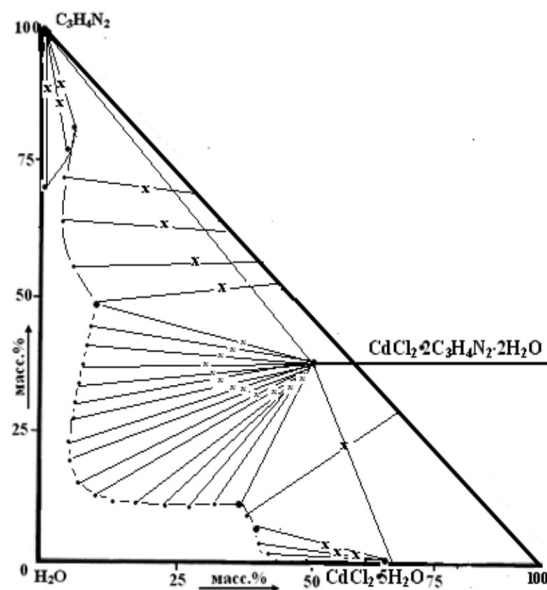
найденно, / вычислено, в %; C-19,0/19,6; H-3,1/3,6; N-14,7

В целях определения кристалличности соединений были сняты их дифрактограммы (рис. 2, а, б).

С помощью данных РФА найдены параметры элементарной ячейки комплекса ZnL_4SO_4 (I): $a = 9,9012$, $b = 9,0090$, $c = 8,0563$, $\beta = 131,089^\circ$, $\rho(\text{выч}) = 1,515 \text{ г/см}^3$, что хорошо согласуется с экспериментально найденной ($1,5 \text{ г/см}^3$) плотностью. Для комплекса $\text{CdL}_2\text{SO}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ (II): $a = 9,9084$, $b = 9,0990$, $c = 8,7564$, $\beta = 130,484^\circ$. Сходство дифракционных картин комплексов (I) и (II), а также близость параметров элементарных ячеек свидетельствует об изоструктурности с пространственной группой $P2_1$ -n.

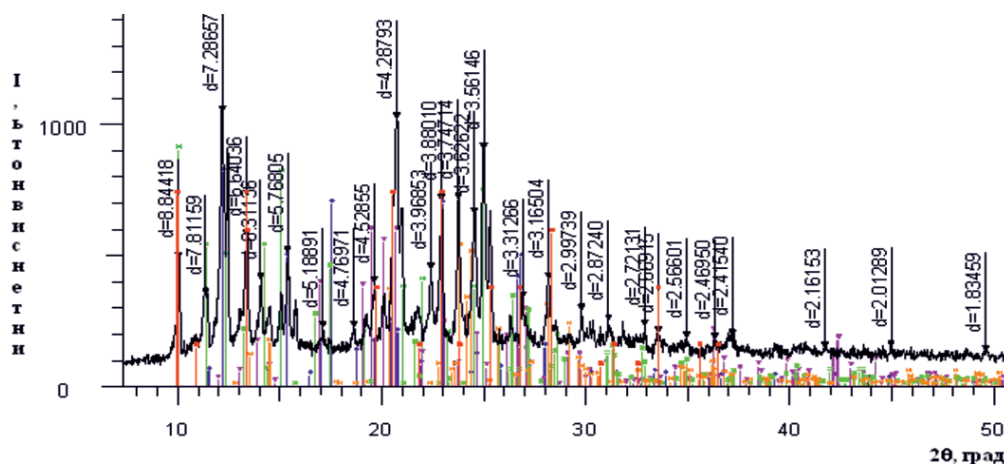


а)

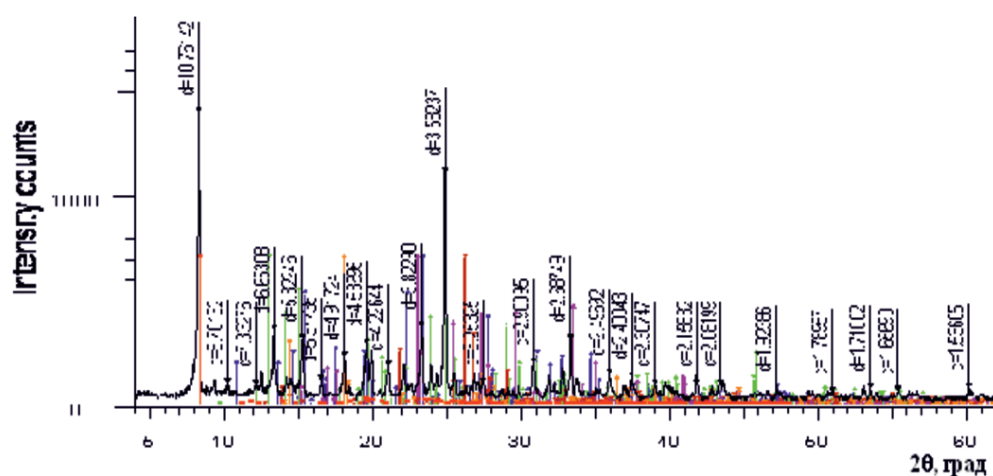


б)

Рис. 1. Диаграмма растворимости систем: а) $\text{ZnSO}_4\text{--C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{--H}_2\text{O}$, б) $\text{CdSO}_4\text{--C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{--H}_2\text{O}$



а)



б)

Рис. 2. Дифрактограммы: а) ZnL_4SO_4 ; б) $CdL_2SO_4(H_2O)_2$

На термограммах комплексов (I) и (II) обнаружены явно выраженные эндотермические эффекты при 20–80, 80–160, 250–375 °C (I) и 20–130, 130–225, 225–290, 290–360, 350–460 °C (II) (рис. 3, а, б).

По характеру кривых ДТА и TG процесс разложения соединений ZnL_4SO_4 протекает без предварительного плавления и ступенчато. Потери массы, соответствующие эндотермическим эффектам, равны 1,5; 10,0; 11,0; 46,5%, что в сумме составляет 64,5% и указывает на отщепление двух молекул имидазола из состава соединения. При дальнейшем повышении температуры, по-видимому, происходит частичное окисление оставшегося сульфата цинка с образованием $ZnSO_4 + ZnO$.

На термограмме комплекса $CdL_2SO_4(H_2O)_2$ наблюдается сильный эндотермический эффект при 90–130 °C, это соответствует процессу дегидратации, потеря массы при этом состав-

ляет 10,8% от исследуемой навески. После завершения процесса дегидратации начинается разложение имидазола, потери массы при этом составляют: Δm_2 – 11,8; Δm_3 – 9,5; Δm_4 – 10,5; Δm_5 – 13,5%. Далее, с повышением температуры от 755 до 930 °C происходит интенсивное окисление сульфата кадмия с образованием CdO .

Для определения строения координационного узла комплексов (I) и (II) был использован метод ИК-спектроскопии.

В спектрах сульфатных комплексов Zn и Cd с имидазолом состава 1:4 и 1:2:2 наблюдается высокочастотный сдвиг колебательных частот, связанных с валентными колебаниями имидазольного цикла $\nu(C=C)$ на 15–30 cm^{-1} , что указывает на ослабление сопряжения $C=N$ и $C=C$ связей вследствие координации имидазола через атом пиридинового типа (рис. 4, а, б).

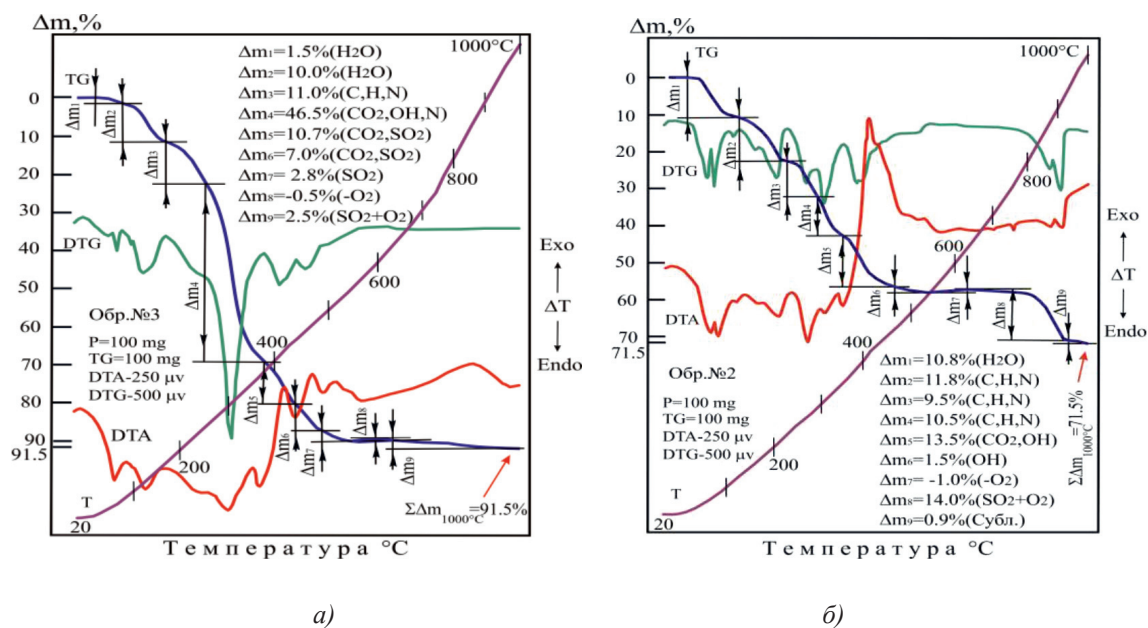


Рис. 3. Термограммы комплексов: а) ZnL_4SO_4 ; б) $CdL_2SO_4(H_2O)_2$

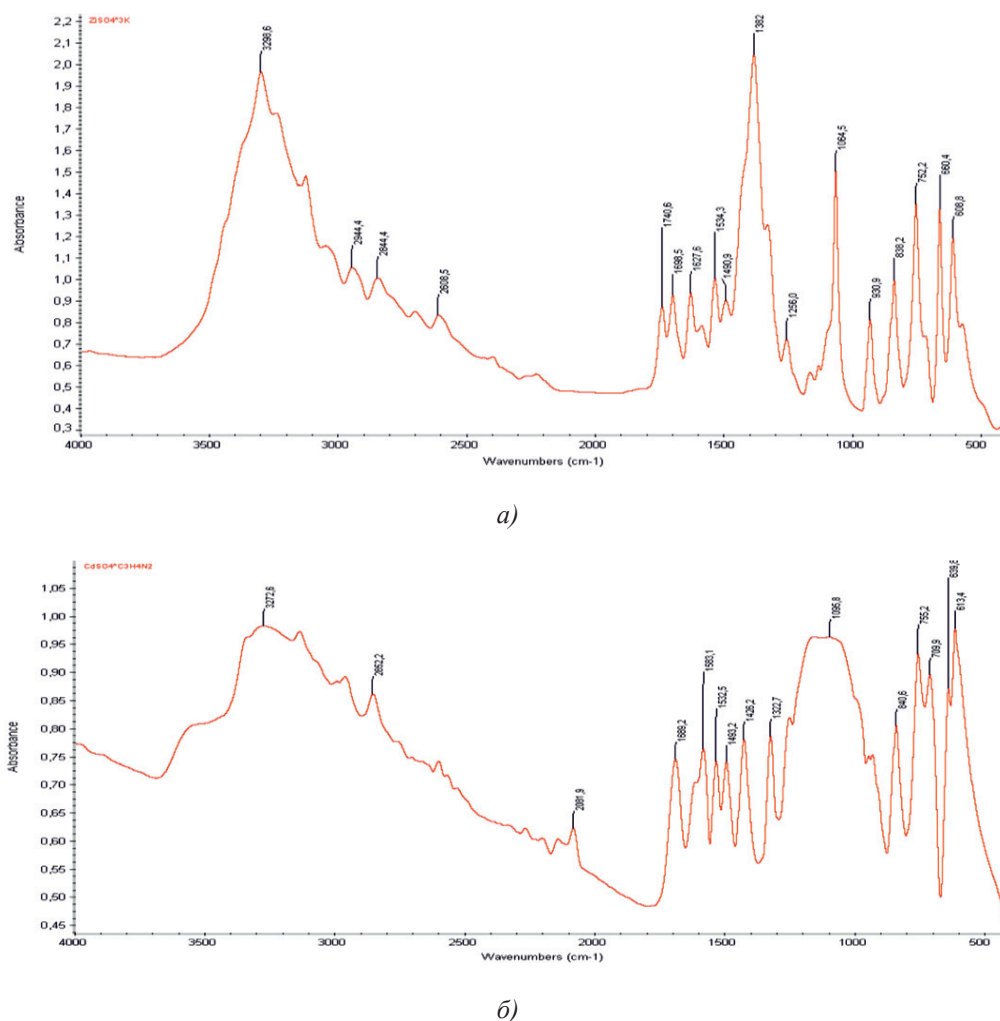


Рис. 4. ИК-спектры комплексов: а) ZnL_4SO_4 ; б) $CdL_2SO_4(H_2O)_2$

Кроме того, комплексы Zn (II), Cd (II) состава 1:4, 1:2:2 различаются способами координации (как монодентатный, хелатно-бидентатный) ацидо-лиганда, а также пространственным строением металлокомплексов.

В ИК-спектре комплексов ZnL_4SO_4 и $CdSO_4 \cdot 2L \cdot 2H_2O$ наблюдаются несколько полос 660, 1065, 1165 и 613, 640, 995–1150 (широкие, расщепленные), соответственно, которые отсутствуют в спектре свободного имидазола. Эти полосы можно отнести к колебаниям $\nu_3(SO_4^{2-})$, $\nu_4(SO_4^{2-})$ – сульфат-иона.

Полоса антисимметричных колебаний S-O связей (колебательная частота ν_3 -сульфатной группы) расщепляется на три компонента с максимумами 1065, 1130 и 1180 cm^{-1} для комплекса $CdL_2SO_4(H_2O)_2$, что указывает на понижение симметрии сульфата групп (от T_d до C_{2v}), вследствие координации с металлом: причем такое расщепление полосы ν_3 – характерна для мостиковой бидентатной структуре SO_4^{2-} – групп. Такое существенное расщепление полос поглощения свидетельствует о том, что сульфат-ион в комплексах непосредственно координирован к атомам металлов и находится во внутренней координационной сфере комплекса.

Таким образом, на основании данных ИКС установлено, что атом кадмия в комплексе $CdL_2SO_4(H_2O)_2$ находится в центре октаэдра, образованного гетероатомами азота от двух молекул имидазола, координированных по монодентатному типу. Координированный полиэдр дополняется до октаэдра двумя сульфат-ионами, которые выполняют бидентатно-хелатную функцию (рис. 5, а).

В ИК-спектре комплекса ZnL_4SO_4 полоса сульфатной группы расщепляется на две компоненты с максимумами при 1090, 1085 cm^{-1} , что характерно для монодентатной координации SO_4^{2-} .

Учитывая состав соединений и вышеуказанные аргументы, можно предполагать,

что в составе соединения ZnL_4SO_4 координированный полиэдр достраивается до октаэдра при монодентатной координации четырех молекул имидазола и монодентатно-координированного сульфат-иона, связывающим мостиковой связью с ионами металлов. Предполагаемая структура комплексов представлена на рис. 5, б.

Таким образом, анализ колебательных спектров комплексных соединений с хлоридами и сульфатами бивалентных металлов с имидазолом показал, что местом локализации координационной связи является пиридиновый атом азота и имидазол проявляет себя как монодентатный лиганд.

Выводы

Установлено образование и определены концентрационные пределы кристаллизации из равновесных растворов координационных соединений: ZnL_4SO_4 и $CdL_2SO_4(H_2O)_2$. Индивидуальность синтезированных соединений доказана методами элементного, РФА, ДТА и ИК-спектроскопии.

На основании данных дифференциально-термического анализа комплексов имидазола с сульфатами цинка и кадмия дан механизм термической деструкции. В результате установлено, что термодеструкция комплексов ZnL_4SO_4 и $CdL_2SO_4(H_2O)_2$ происходит в эндо- и экзотермическом режиме с процессом дегидратации (II) (130 °С) и расщеплениями азольных циклов (130–450 °С). Конечными продуктами термоллиза являются оксиды соответствующих металлов.

Рассчитаны интенсивности линий и межплоскостные расстояния, параметры элементарных ячеек, число формульных единиц в элементарной ячейке, молярный объем, значение рентгеновской плотности кристаллов. Установлено что соединения ZnL_4SO_4 и $CdL_2SO_4(H_2O)_2$ являются изоструктурными и кристаллизуются в моноклинной группе симметрии $P2_1/n$.

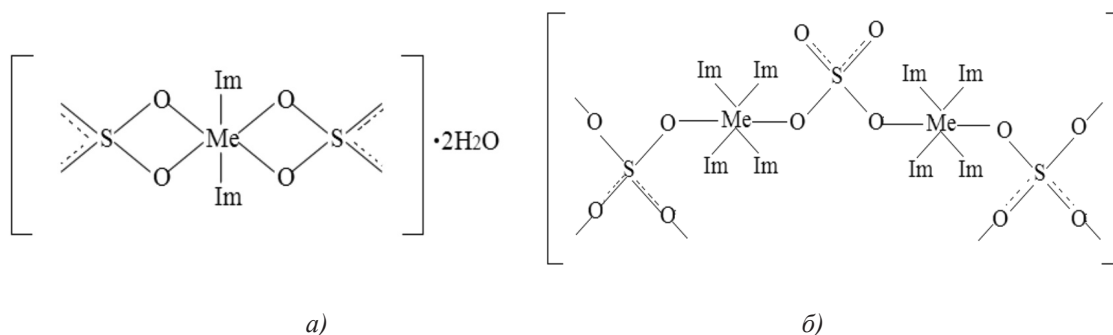


Рис. 5. Схема строения координационных узлов комплексов: а) ZnL_4SO_4 , б) $CdL_2SO_4(H_2O)_2$

Определены место и способ координации имидазола с ионами-комплексобразователями с помощью ИК-спектроскопии. Доказано, что для имидазола характерна N-монодентатная координация. Для спектра комплекса цинка состава 1:4 характерна монодентатно-мостиковая координация сульфат-ионов, а для комплекса кадмия состава 1:2:2 характерна бидентатная координация сульфат-ионов с образованием мостиковой связи между ионами металлов.

Список литературы

1. Карпов С.В., Еремкин А.В., Соленова Е.А., Павлова С.И. Синтез и исследование антимикробной активности ряда новых цианосодержащих производных никотиновой кислоты и имидазола // *Здравоохранение Чувашии*. 2013. № 4. С. 79–81.
2. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И., Лозинский М.О. Противотуберкулезные свойства производных имидазола и бензимидазола // *Журнал органической и фармацевтической химии*. 2011. № 3. С. 3–14.
3. Шыйтыева Н. Синтез, физико-химические свойства и стереохимия хелатов бивалентных металлов с бензимидазолом и пиридоксином: монография. 2010. 233 с.
4. Barsukova M., Goncharova T., Samsonenko D., Dybtsev D., Potapov A. Synthesis, crystal structure, and luminescent properties of new Synthesis, crystal structure, and luminescent properties of new zinc (II) and cadmium (II) metal-organic frameworks based on flexible bis(imidazol-1-yl) alkane ligands. *Crystal*. 2016. V. 6. № 10. P. 132.
5. Аносов В.Я., Озеров М.И., Фиалов Ю.Я. Основы физико-химического анализа. М.: Наука, 1976. С. 280.

СТАТЬИ

УДК 33:519.86:004

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН КАК СРЕДСТВО РЕАЛИЗАЦИИ НАТУРАЛЬНЫХ БЕЗАЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

¹Жусупбаев А.Ж., ²Барганалиева Ж.К.

¹Национальная академия наук Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: aman_jus@mail.ru;

²Кыргызский государственный университет им. И. Арабаева, Бишкек, e-mail: barganalieva@mail.ru

Человечество в последние несколько десятков лет значительно изменило свое отношение к собственному здоровью, особенно это касается тех слоев, которые социально активны. Улучшается качество здорового образа жизни, повысился интерес потребителей к здоровому питанию, увеличивается спрос на продукты без красителей и консервантов. Но тенденция современного человека к проведению большего количества времени на работе ведет к тому, что нет должного внимания к своему здоровью, в том числе и своевременному приему пищи. В связи с нарушением режима питания в организме происходит энергетический дисбаланс. Сегодня потребитель находит новые подходы при выборе продуктов питания, для получения в организм нужных компонентов, дабы укрепить свое здоровье. Тем самым производитель должен найти новые технологии решения продуктовых вопросов, куда входит и производство натуральных безалкогольных напитков (НБН). В статье рассматривается реализация НБН. Предлагается электронный бизнес через создание интернет-магазина (ИМ). В данной работе НБН мы классифицируем следующим образом: напитки с молочным составом (чалап, тан), напитки с зерновым составом (шоро, максым), напитки минерально-лечебные (легенда, жалал-абад, ысык-ата и др.)

Ключевые слова: натуральные безалкогольные напитки, производство, реализация, интернет-магазин, конкуренция

ONLINE STORE AS A MEANS OF REALIZATION OF NATURAL NON-ALCOHOLIC BEVERAGES

¹Zhusupbaev A.Zh., ²Barganalieva Zh.K.

¹National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: aman_jus@mail.ru;

²Kyrgyz State University named after I. Arabaev, Bishkek, e-mail: barganalieva@mail.ru

Over the past few decades, mankind has significantly changed its attitude towards its own health, especially of those strata who are socially active. To improve the quality of their healthy lifestyle, consumer interest in healthy eating has increased, and the demand for products without dyes and preservatives is increasing. But the tendency of a modern person to spend more time at work leads to the fact that there is not enough attention to his health, including timely food intake. In connection with this violation of the diet in the body energy imbalance occurs. Today, the consumer finds new approaches in the choice of food products, in order to obtain the necessary components in the body in order to strengthen their health. Thus, the manufacturer must find new technologies for solving food issues, which include the production of natural soft drinks (MFN). The article discusses the implementation of MFN. Electronic business is offered through the creation of an online store (IM). In this paper, MFN we classify as follows: drinks with milk composition (chalap, tan), drinks with grain composition (shoro, max), mineral-medicinal drinks (legend, jalal-abad, ysyk-ata, etc.)

Keywords: natural non-alcoholic beverages, production, sale, online store, competition

В последние годы человечество изменила свое отношение к собственному здоровью, особенно это касается тех слоев, которые социально активны. Повылсился интерес потребителей к здоровому питанию для улучшения качества своего здорового образа жизни, увеличивается спрос на продукты без красителей и консервантов. Но тенденция современного человека к проведению большего количества времени на работе ведет к тому, что нет должного внимания к своему здоровью, в том числе и своевременному приему пищи. В связи с нарушением режима питания в организме происходит энергетический дисбаланс.

Сегодня потребитель находит новые подходы при выборе продуктов питания, для получения нужных компонентов, дабы

укрепить свое здоровье. Тем самым производитель должен найти новые технологии решения продуктовых вопросов, куда входит и производство и реализация натуральных безалкогольных напитков (НБН).

Цель исследования: реализация НБН посредством интернета. Предлагается электронный бизнес через создание интернет-магазина (далее ИМ), позволяющая заказать НБН не выходя из дома. В данной работе НБН мы классифицируем следующим образом: напитки с молочным составом, напитки с зерновым составом, напитки минерально-лечебные.

Материалы и методы исследования

Для разработки ИМ применили такие компьютерные программные продукты как: WordPress, MySQL, PHP.

ДИНАМИКА РОСТА ПРОИЗВОДСТВА И РЕАЛИЗАЦИИ НБН В КР С 2015 ПО 2018 ГГ.



Рис. 1. Диаграмма составлена по данным из статистического Ежегодника КР

Производство натуральных безалкогольных напитков (НБН) Кыргызстана – самая развивающаяся отрасль. В промышленном производстве доля НБН составляет 13–14%. В настоящее время в республике НБН занимаются более 40 фирм и компаний, среди которых 13 производят минеральные воды (МВ). Натуральный объем производства НБН в Кыргызстане за анализируемый период имеет положительную тенденцию роста.

По данным статистического комитета Кыргызской Республики (КР) составлена диаграмма (рис. 1) [1]. В ней видно, что в январе – декабре 2015 г. было произведено НБН – 107213,0 тыс. л, что в процентах к соответствующему периоду предыдущего года составляет – 107,1%. За период январь – декабрь 2016 г. производство НБН немного сократилось и составило – 102164,7 тыс. л, что в процентах к соответствующему периоду предыдущего года составляет 104,8%. В январе – декабре 2017 г. НБН выросло по сравнению с предыдущим годом и достигло – 112445,0 тыс. л, что в процентах к соответствующему периоду предыдущего года составляет 108,3%. В январе – декабре 2018 г. производство НБН немного увеличилось и составило – 126185,4 тыс. л, к соответствующему периоду предыдущего года составляет 112,2%.

Итак, по данным составленной нами диаграммы и проведенному анализу выявляем тенденцию роста производства безалкогольной продукции за период 2015–2018 гг., с 102164,7 тыс. л до 126185,4 тыс. л, что в процентах составляет 107,1–112,2%. Безусловно, положительная динамика на рынке производства безалкогольных напитков объясняется рядом факторов. Связано это, прежде всего, со значительным расширением ассортимента продукции на рынке и появлением новинок, что увеличивает привлекательность данной категории. Между тем за период январь – декабрь 2016 г. производство данного вида продукции значительно снизилось и составило 102164,7 тыс. л (104,8%). Снижение может быть обусловлено по ряду объективных причин таких, как снижение спроса по-

ребителей, изменение климата, излишний ввоз импорта и т.д.

Далее описываем предлагаемый нами один из способов реализации НБН. Для реализации произведенных НБН мы предлагаем разработанный нами интернет-магазин ИМ. Это позволит производителям, даже маленьким предприятиям по производству НБН, осуществлять глобальное присутствие на рынке сбыта, конкурировать, проводить гибкую ценовую политику, учитывать потребности каждого клиента и находить пути их решения и т.д. [2].

Актуальность создания ИМ не оспорима. Идея разработки ИМ является одним из верных бизнес-решений в современных условиях не только для предприятий, которые обслуживают индивидуальных потребителей, но и для флагманов бизнеса, которые работают и обслуживают компании и предприятия.

Основной идеей разработки ИМ является осуществление продажи товаров с ресурса. Созданием ИМ мы постараемся решить следующие задачи:

- оптимизация торговых и складских помещений – доведение их количества до минимума;
- сокращение работников магазина;
- снятие географических ограничений и ограничений по продажам (осуществить организацию доставки товаров в разные торговые точки;
- увеличение дохода, при вышеуказанных условиях [3].

ИМ является социально значимым, потому что осуществляет доставку до дверей квартиры, также позволяет клиентам через мобильное приложение в режиме онлайн заказать НБН и указать удобный для клиента вариант оплаты и доставки товара, оплатить заказанный товар [4].

Для того чтобы создать и разместить наш ИМ в просторах Интернета, мы взяли за основу бесплатную версию программного продукта e-commerce platform. Единственной расходной частью по размещению магазина в сети является – хостинг [5].

Чтобы обеспечить максимальное удобное обслуживание, запланируем разместить наш ИМ на ресурсах провайдера hoster.

Приведем расчеты на разработку программного продукта с ежемесячными материальными затратами.

Расчет денежных затрат на один месяц: наим. услуги Σ , сом/мес; хост. – 1200 сомов; Интернет (WWW) – 700 сомов; пр. расходы – 800 сомов. Итого: 2700 сомов.

$I_{3м} = 2700$ сом один мес.

Теперь, расходы на период хостинга программно-го продукта (ИМ) рассчитаем по следующей формуле:

$$\frac{I_{3м} * КД_{факт}}{ЧД},$$

где $I_{3м}$ – расходы на один месяц, сом.; $КД_{факт}$ – количество календарных дней на разработку ИМ; $ЧД$ – дни в указанном месяце (период); $Зпр = 2700 * 10 / 22 = 1227$ сом.

Вычислим стоимость программного продукта по следующей формуле:

$С_{рп}$ – цена программы по себестоимости.

$С_{рп} = 2700 + 1227 = 3927$ сом.

Эти расчеты имеют определенную погрешность, которая не учитывалась, но она не влияет на итоговые цифры.

$С_{рп} = 3927$ сом.

Опираясь на уровень дохода в 20 %, можно считать стоимость созданного нами программного продукта:

$$Ц_{п} = C_{рп} + \frac{C_{рп} + D}{100\%},$$

где $С_{рп}$ – цена программы по себестоимости; D – ожидаемый процент дохода.

$Ц_{п} = 3927 + 3927 * 20 / 100 = 4712$ сом.

Поскольку мы располагаем помещением и оборудованием расходы на раскрутку ИМ составят 4712 сомов.

Ожидается, что затраты в 2700 сомов в месяц покроятся в первые месяцы и ИМ будет самоокупаемой. По предварительным расчетам, окупаемость ИМ будет возможной уже через 1,5 месяца.

Результаты исследования и их обсуждение

Ниже даются скрины работы ИМ.

На рис. 2 дается главная страница ИМ.

Далее перейдем на следующую вкладку раздела «Каталог», а именно «Товары».

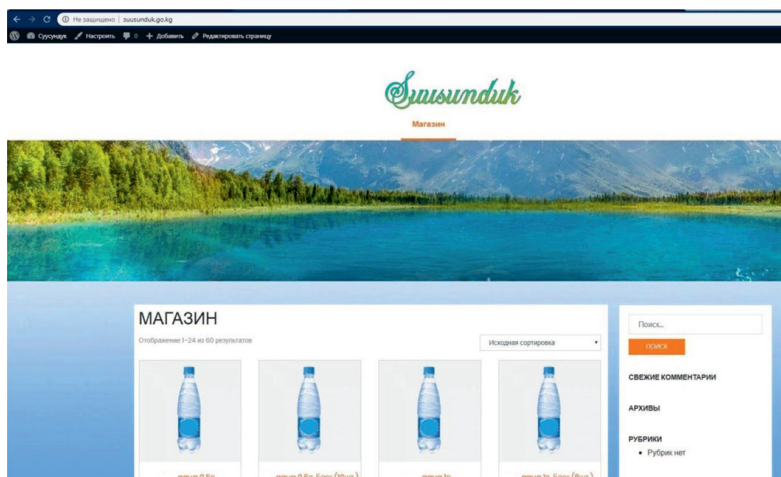


Рис. 2. Готовый электронный магазин

Товары				
Все (50) Опубликованные (50) Корзина (1) Сертификат				
Действия: Применить Выбрать категорию Фильтровать по типу товара Отфильтровать по статусу Фильтр				
Имя	Артикул	Запасы	Цена	
НБН 1	—	В наличии	128 сом	
НБН 2	—	В наличии	296 сом	
НБН 3	—	В наличии	296 сом	
НБН 4	—	В наличии	120 сом	
НБН 5	—	В наличии	296 сом	
НБН 6	—	В наличии	296 сом	
НБН 7	—	В наличии	296 сом	
НБН 8	—	В наличии	296 сом	
НБН 9	—	В наличии	296 сом	
НБН 10	—	В наличии	296 сом	
НБН 11	—	В наличии	296 сом	
НБН 12	—	В наличии	128 сом	

Рис. 3. Товары

На рис. 3 показаны товары, находящиеся в БД, и информация о них. Посмотрим подробнее на один из товаров (рис. 4).



Рис. 4. Описание товара

Перейдем на вкладку «Продажи» в меню панели управления администратора. В ней существует вкладка заказы, именно эта вкладка отображает заказы, оформленные клиентом (рис. 5).

Для того чтобы на этой вкладке появилась какая-то информация, необходимо, чтобы клиент оформил заказ.

Для оформления заказа клиент должен найти понравившиеся ему товары и щелкнуть на кнопку «купить» возле товара, в этот момент предмет попадет в корзину покупателя, в последующем клиент должен будет щелкнуть на кнопке «оформить заказ».

В корзине потребителя отображаются товары, которые клиент выбрал, их цена и налог на них, снизу указана итоговая цена заказа (рис. 6).

После щелчка кнопки «Оформление заказа», клиент попадает на страницу оплаты товара (рис. 7).

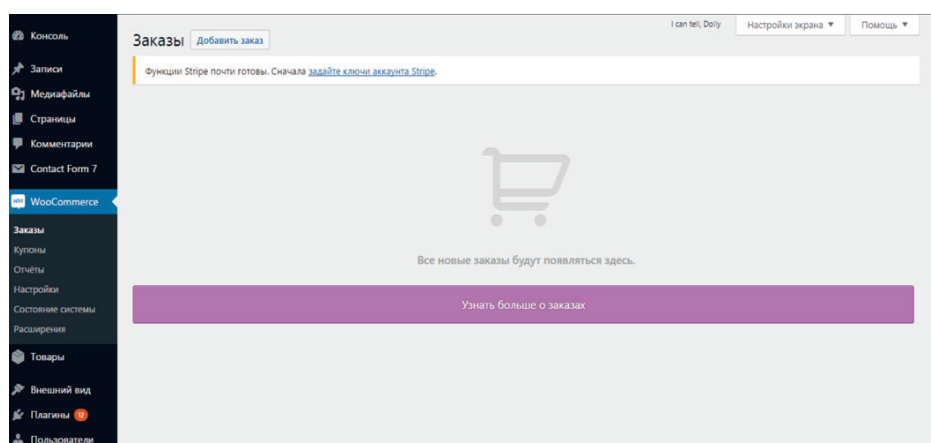


Рис. 5. Заказы

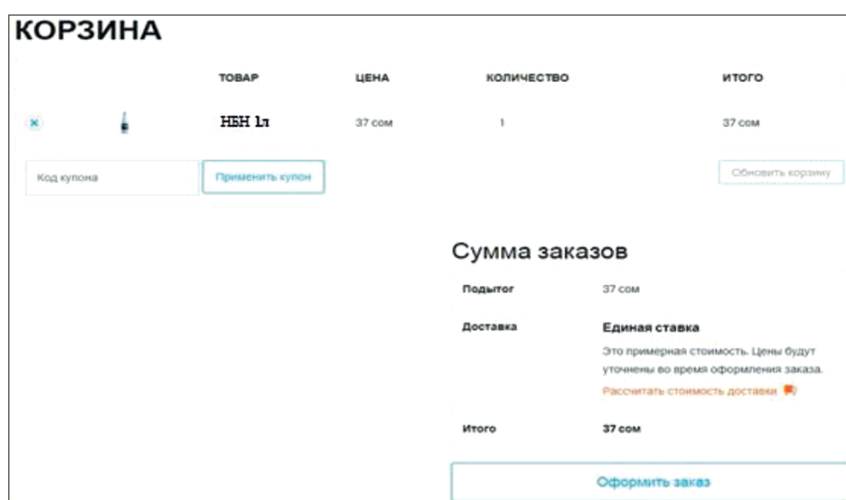


Рис. 6. Корзина потребителя

Детали оплаты

Имя * Фамилия *

Название компании (необязательно)

Страна *

Адрес *

Номер дома и название улицы

Квартира, апартаменты, жилое помещение и т. д. (не обязательно)

Населенный пункт *

Область/регион *

Почтовый индекс *

Телефон *

Доставка по другому адресу?

Примечание к заказу (необязательно)

Примечания к вашему заказу, например, особые пожелания отделу доставки.

Рис. 7. Оплата товара

Символом «*» будут отмечены ячейки, которые подлежат обязательному заполнению. Эти ячейки отмечены красным цветом, затем клиент должен согласиться с требованиями ИМ (лицензионное соглашение). Там можно ознакомиться с условиями доставки (рис. 8).

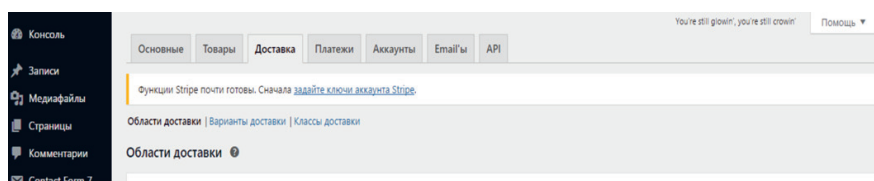


Рис. 8. Области доставки

На странице нажимаем «Добавить».

Заполняем поля, щелкаем на кнопке «Сохранить».

После определения географической зоны и налоговой ставки переходим к настройке способов доставки.

Заполняем ячейки:

Стоимость – указать удобный для Вас вариант доставки.

Класс налога – указать из списка подходящую для Вас налоговую ставку.

Географическая зона – указать желаемый регион.

Статус – указать Включено/Отключено.

Порядок сортировки – указать порядок сортировки.

Нажмите «Сохранить».

После того как потребитель соглашается с требованиями ИМ и заполняет обязательные ячейки, ему остается щелкнуть кнопку «оформить заказ» (рис. 9). Щелкнув на эту кнопку, Вы переходите на окно подтверждения заказа. Затем клиент подтвердив заказ переходит на страницу с информацией-оповещением того, что заказ сформирован (рис. 10).

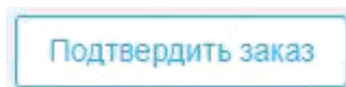


Рис. 9. Подтверждение заказа

Ваш заказ	
ТОВАР	ИТОГО
НБН 1т * 1	37 сом
Подытог	37 сом
Доставка	Единая ставка
Итого	37 сом

Рис. 10. Оповещение

Также администратор может просмотреть информацию о заказе и счет выбранного заказа.

Заключение

Итак, нами предложен ИМ для реализации НБН. Наши формулы, по которым были произведены расчеты, подтверждают, что доходы от использования ИМ превышают расходы со второго месяца реализации товаров по ИМ.

Список литературы

1. Промышленность Кыргызской Республики 2012–2018. Б.: Нацстатком Кырг. Респ., 2018. 330 с.
2. Венедюхин А., Воробьев А. Создание электронных магазинов (+ CD-ROM). М.: Эксмо, 2011. 528 с.
3. Байков В. Интернет. Поиск информации и продвижение электронный магазинов // Книга по Требованию. М., 2012. 288 с.
4. Гарднер Л., Григсби Д. Разработка веб-электронный магазинов для мобильных устройств. Питер Москва, 2013. 448 с.
5. Энж Эрик, Спенсер Стефан, Фишкин Рэнд, Стрикчиола Джесси. SEO Искусство раскрутки электронный магазинов // БХВ-Петербург Москва, 2014. 668 с.

УДК 332.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЫХ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗОН В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Пьянкова С.Г., Косцова А.В.

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет», Екатеринбург,
e-mail: silen_06@list.ru, kav0308@mail.ru*

В работе изучена сущность и угрозы экономической безопасности региона, представлено исследование влияния особых экономических зон на экономическую безопасность субъектов Российской Федерации; обобщен обзор отечественных исследований в части выявления и развития особых экономических зон Российской Федерации; представлена структура угроз экономической безопасности региона; выявлены угрозы экономической безопасности региона; представлен количественный анализ особых экономических зон в мировом пространстве; рассмотрены индикаторы оценки экономической безопасности региона. Определены механизмы влияния особых экономических зон на обеспечение экономической безопасности субъектов Российской Федерации. Предложены меры по повышению привлекательности ОЭЗ для инвесторов. Сделан вывод, что создание особых экономических зон способствует выходу, как отдельных регионов, так и России в целом на стабильно высокие позиции среди всех стран по уровню комфортности ведения бизнеса, а также обеспечению высокого уровня экономической безопасности, устойчивого развития экономики и социальной стабильности. Становится все более очевидным, что особые экономические зоны являются перспективным инструментом по созданию благоприятных условий для привлечения прямых иностранных и российских инвестиций, реализации высокотехнологичных проектов, разработки и производства продукции с высокой добавленной стоимостью, социально-экономического развития регионов.

Ключевые слова: экономическая безопасность, регион, особые экономические зоны, социально-экономическое развитие, индикаторы экономической безопасности, инвестиции

A STUDY OF SPECIAL ECONOMIC ZONES IN THE SYSTEM OF ENSURING THE ECONOMIC SECURITY OF THE SUBJECT RUSSIAN FEDERATION

Pyankova S.G., Kostsova A.V.

Ural State Economic University, Ekaterinburg, e-mail: silen_06@list.ru, kav0308@mail.ru

The paper studies the nature and threats to the economic security of the region, presents a study of the impact of special economic zones on the economic security of the constituent entities of the Russian Federation; generalized review of domestic studies in the identification and development of special economic zones of the Russian Federation; presents the structure of threats to the economic security of the region; identified threats to the economic security of the region; presents a quantitative analysis of special economic zones in the global space; considered indicators for assessing the economic security of the region. The mechanisms of the influence of special economic zones on ensuring the economic security of the constituent entities of the Russian Federation are defined. Proposed measures to increase the attractiveness of the SEZ for investors. It was concluded that the creation of special economic zones contributes to the exit of both individual regions and Russia as a whole to consistently high positions among all countries in terms of the comfort of doing business, as well as ensuring a high level of economic security, sustainable economic development and social stability. It is becoming increasingly clear that special economic zones are a promising tool for creating favorable conditions for attracting direct foreign and Russian investments, implementing high-tech projects, developing and manufacturing products with high added value, and socio-economic development of regions.

Keywords: economic security, region, special economic zones, socio-economic development, indicators of economic security, investments

Актуальность выбранной темы исследования обуславливается рядом обстоятельств. Во-первых, экономическая безопасность субъектов Российской Федерации является необходимым условием обеспечения безопасности страны в целом. Во-вторых, устойчивое и динамичное развитие экономики субъекта РФ, ее эффективность и конкурентоспособность на внутреннем и внешнем рынках напрямую зависят от уровня экономической безопасности. В-третьих, от экономической безопасности субъекта РФ зависит социально-политическая обстановка его территории, поддержание достаточного уровня жизни населения.

Особые экономические зоны (далее – ОЭЗ) представляют собой территории с особым юридическим статусом, на которые распространяются льготные экономические условия, представляющие большую выгоду для отечественных и иностранных инвесторов. ОЭЗ находятся в постоянном развитии, отражая новые потребности и вызовы мировой экономики.

Главным направлением Федерально-го закона РФ «Об особых экономических зонах в Российской Федерации» является формирование благоприятных условий ведения предпринимательской деятельности в целях развития обрабатывающих, вы-

сокотехнологичных отраслей экономики, повышение потенциала региона и привлечения инвестиций в его экономику путем создания особых экономических зон, что сыграет немаловажную роль в обеспечении экономической безопасности как региона, так и страны в целом. Необходимо отметить, что при разработке стратегии обеспечения экономической безопасности регионов, на территории которых созданы особые экономические зоны, повышенное внимание необходимо уделить неблагоприятному влиянию внутренних и внешних факторов на социальную сферу и экономику, а также на предотвращение экономических угроз.

Цель исследования: выявить влияние особых экономических зон на экономическую безопасность субъектов Российской Федерации.

Исходя из поставленной цели, были сформулированы следующие задачи:

- исследовать теоретические основы экономической безопасности субъектов Российской Федерации;
- проанализировать современное состояние ОЭЗ;
- рассмотреть влияние особых экономических зон на экономическую безопасность регионов.

Объект исследования: субъекты Российской Федерации, на территории которых активно развиваются и функционируют ОЭЗ.

Предмет исследования: экономические отношения, возникающие на территории субъектов РФ, в процессе обеспечения экономической безопасности посредством функционирования ОЭЗ.

Материалы и методы исследования

Вопросы экономической безопасности рассматривают в своих трудах многие исследователи. Так, Л.И. Абалкин определяет данную дефиницию как «совокупность условий и факторов, обеспечивающих независимость национальной экономики, ее стабильность и устойчивость, способность к постоянному обновлению и самосовершенствованию» [1, с. 12]. Аспекты экономической безопасности нашли отражение в публикациях С.Ю. Глазьева, В.К. Сенчагова, Е.А. Олейникова. Определения особых экономических зон, проблемы и анализ деятельности дают ряд российских ученых и экономистов (В.Г. Вишняков, В.Д. Андрианов и другие). Однако в научной литературе недостает информации о том, какое влияние оказывают ОЭЗ на социально-экономическое развитие регионов, в том числе на экономическую безопасность. Данную тему затрагивает С.Н. Шевцова в своей диссертации «Управление особой экономической зоной как инструментом повышения региональной конкурентоспособности» [2], И.Р. Тазутдинов в работе «Особые экономические зоны в системе обеспечения экономической безопасности» [3]. Таким образом, при довольно ограниченном научном раз-

витии тема данной публикации является актуальной и требует более подробного анализа проблемы.

Методология исследования:

– теоретические методы: составление библиографии по теме исследования, реферирование, аннотирование, цитирование, контент-анализ публикаций, статей журналов, теоретический анализ и синтез;

– эмпирические методы: изучение литературы, документов;

– практические методы: анализ и оценка деятельности особых экономических зон в системе обеспечения экономической безопасности регионов.

Результаты исследования и их обсуждение

Экономическую безопасность региона можно рассмотреть как комплекс мер по ограждению экономического пространства региона от угроз как внешних, так и внутренних.

Экономическую безопасность региона можно выразить в возможностях региона безболезненно реагировать на внезапные политические изменения в стране, в способности к самостоятельному проведению экономической политики, к организации масштабных экономических мероприятий (без помощи федерации), которые связаны с экономическими бедствиями в регионе и с другими социально-взрывными ситуациями, в способности поддержания достойного уровня жизни населения, в возможности оказать помощь соседним областям и регионам.

При исследовании экономической безопасности можно выявить виды угроз (внешнеэкономические угрозы, внешнеполитические угрозы, угрозы в реальном секторе, угрозы в социальной сфере, продовольственные угрозы, энергетические угрозы и т.д.) и величину их проявления, что представляет собой комплексный анализ угроз экономики региона.

Угрозы экономической безопасности региона – это обстоятельства, которые оказывают негативное влияние на социально-экономическое развитие региона, действуют разрушающе на экономическое состояние личности, общества и государства.

Существуют индикаторы, которые используют при исследовании социально-экономического развития региона, в частности «валовая производительность труда по отраслям, производящим товары», «суммарный оборот розничной торговли, общепита и объема платных услуг с учетом уровня покупательной способности в расчете на душу населения», «доля занятых на малых предприятиях», «индекс физического объема валовой продукции промышленности, сельского хозяйства и строительства», «объем инвестиций в основной капитал на душу

населения», «прибыль на одного занятого» и другие. Данные индикаторы позволяют выявить угрозы экономической безопасности, а также общие тенденции развития экономики региона.

Особая экономическая зона – это часть экономического пространства на территории страны, в которой установлен особый режим, выраженный в предоставлении резидентам ОЭЗ, осуществляющим хозяйственную деятельность на данной территории, льгот и стимулов, которые создают благоприятный климат для ведения бизнеса и привлечения инвестиций.

Функционирование особых экономических зон оказывает положительное влияние на экономическую безопасность субъектов РФ за счет укрепления предпринимательского сектора, привлечения резидентов ОЭЗ. Объем инвестиций в создание и развитие ОЭЗ по итогам 2017 г. составил 290 млрд руб. (таблица). Немаловажной составляющей экономической безопасности является сокращение уровня безработицы – на территориях ОЭЗ создано более 28 тыс. новых рабочих мест. Увеличение налоговых отчислений в региональные бюджеты способствует независимости субъектов РФ от поступлений из федерального бюджета. За весь период функционирования ОЭЗ резидентами было уплачено свыше 85 млрд руб. налоговых отчислений и таможенных платежей в бюджеты всех уровней. На уровень экономической безопасности субъектов РФ также влияет объем иностранных инвестиций. Всего к концу 2017 г. в ОЭЗ зарегистрировано 102 компании с участием иностранного капитала из 34 стран мира. В 2017 г. резидентами ОЭЗ введено в эксплуатацию 13 новых заводов.

Экономическая безопасность является одной из важнейших предпосылок суще-

ствования и эффективного развития субъектов РФ. Создание и развитие такого института как особые экономические зоны, способствует более эффективному обеспечению экономической безопасности субъектов Российской Федерации за счет:

1. Привлечения отечественных и иностранных инвестиций. Высокие темпы роста инвестиций необходимы для обеспечения устойчивого, сбалансированного и динамичного развития экономики региона, а соответственно, и стабильного роста объемов валового регионального продукта. Показатель объема ВРП, в свою очередь, является важнейшим индикатором текущего состояния экономической безопасности региона, который позволяет не только оценить текущую макроэкономическую ситуацию региона, но и построить прогнозы изменений в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

2. Создания более конкурентоспособного продукта для выхода на внешние рынки, что непременно привлечет внимание иностранных инвесторов, которые запланируют вложение своего капитала в перспективный и устоявшийся на рынке продукт, что укрепит инновационно-инвестиционный комплекс региона.

3. Активного развития и внедрения в производство передовых технологий, достижений науки и техники, что способствует росту производства и качества продукции, а следовательно, и увеличению экспорта.

4. Применения и совершенствования инструментов промышленной политики, направленных на увеличение инновационных характеристик и качества, а также снижение себестоимости продукции, что увеличит его конкурентоспособность на внутреннем и внешнем рынках, положительно повлияет на объем экспорта производимых товаров и повысит уровень импортозамещения.

Показатели деятельности особых экономических зон РФ [4]

Показатель	Значение (накопительным итогом на 31.12.2017 г.)
Количество резидентов	656 компаний
Объем выручки от продажи товаров, выполнения работ, оказания услуг	524 299,75 млн руб.
Объем средств федерального и регион. бюджетов, направленных на создания объектов инженерной, транспортной и иной инфраструктуры ОЭЗ	189 828,08 млн руб.
Объем заявленных инвестиций	850 млрд руб.
Объем осуществленных инвестиций	290 млрд руб.
Создано рабочих мест	28 тыс. руб.
Объем налоговых отчислений	33 998,25 млн руб.
Размер таможенных платежей	33 259,99 млн руб.
Количество компаний с участием иностранных инвесторов	102 компании
Объекты инфраструктуры	761 объекта

5. Развития механизма государственно-частного партнерства. Данный механизм наиболее полно реализован в особых экономических зонах. Он заключается во взаимодействии государственной власти и бизнеса в целях финансирования, разработки, планирования, строительства и эксплуатации объектов. Реализация данного механизма даст мощный толчок в развитии конкурентоспособности региона, открытии новых инновационных производств и, как следствие, приведет к росту показателей экономической безопасности.

6. Создания новых рабочих мест и поддержание комфортных условий труда, развития инфраструктуры, что, несомненно, повлияет на сокращение уровня безработицы и увеличение уровня жизнедеятельности населения.

7. Сокращения теневого сектора экономики, посредством предоставления налоговых льгот и преференций. Следствием выполнения данной задачи является увеличение налоговых поступлений в бюджет региона.

8. Проведения научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, направленных на получение новых знаний и их практическое применение при создании нового изделия или технологии, разработки и применения инновационных технологий, внедряемых в производство.

В современном мире особые экономические зоны представляют собой важные

агенты во внешнеэкономической деятельности субъектов РФ. В 120 странах мира созданы особые экономические зоны, во всем мире насчитывается порядка 5000 ОЭЗ (Китай – более 100, Япония – 10, Турция – 22, ОАЭ – 42, Польша – 14, Ирландия – более 20, США – более 50).

Таким образом, создание ОЭЗ способствует выходу как отдельных регионов, так и России в целом на стабильно высокие позиции среди всех стран по уровню комфортности ведения бизнеса, а также обеспечению высокого уровня экономической безопасности, устойчивого развития экономики и социальной стабильности.

Однако для эффективного функционирования и развития ОЭЗ на территории России, в ближайшем будущем необходимо должное внимание уделить решению проблем в разных сферах. Начиная от государственного регулирования, которое исходит от центра, до финансирования и строительства инфраструктурных сетей и развязок. Для повышения и укрепления уровня экономической безопасности необходимо достижение согласованных действий региональных и федеральной властей, в том числе совершенствование законодательной базы. Все принятые меры окажут положительное влияние на инвестиционный климат регионов, создание конкурентоспособного продукта и социально-экономическую ситуацию в субъектах РФ.



Схема повышения привлекательности особых экономических зон для инвесторов

Одним из механизмов повышения экономической безопасности регионов является совершенствование подходов к стратегированию регионов. В частности, в одной из статей автора представлена схема усовершенствованного подхода к стратегированию регионов и предложены целевые показатели, устанавливаемые в документах стратегического планирования региона [5]. Считаем, что по данной схеме могут формироваться документы стратегического планирования по развитию особых экономических зон.

Авторы предлагают следующую меру повышения привлекательности ОЭЗ для инвесторов: создание единого информационного блока для инвесторов, в котором будут отражены ключевые показатели развития региона и экспресс-оценка его инвестиционной привлекательности, включающей эффективность функционирования ОЭЗ (рисунок).

Реализация вышепредставленной схемы позволит повысить информационную базу о развитии ОЭЗ в РФ, усилить экономическую безопасность региона, повысить качество формирования документов стратегического планирования территорий, увеличить производительность труда ОЭЗ.

Таким образом, создание эффективных мер по повышению инвестиционной привлекательности благоприятно скажется на предпринимательском климате ОЭЗ, послужит импульсом для формирования динамично развивающейся, конкурентоспособной региональной экономики посредством развития высокотехнологичных отраслей, тем самым окажет значительное влияние на экономическую безопасность субъектов РФ.

Заключение

На фоне продолжающихся процессов локализации производства иностранными компаниями и импортозамещения в Российской Федерации значимость ОЭЗ стабильно возрастает. Становится все более очевидным, что ОЭЗ является перспективным инструментом по созданию благоприятных условий для привлечения прямых иностранных и российских инвестиций, реализации высокотехнологичных проектов, разработки и производства продукции с высокой добавленной стоимостью, социально-экономического развития регионов. Однако для эффективного функционирования и развития ОЭЗ на территории России, в ближайшем будущем необходимо должное внимание уделить решению проблем в разных сферах, начиная от государственного регулирования, которое исходит от центра, до финансирования и строительства инфраструктурных сетей и развязок.

Список литературы

1. Абалкин Л.И. Экономическая безопасность России: Угрозы и их отражение // Вопросы экономики. 1994. № 12. С. 12.
2. Шевцова С.Н. Управление особой экономической зоной как инструментом повышения региональной социально-экономической способности: автореф. дис. ... канд. эконом. наук. Белгород, 2012. 26 с.
3. Тазутдинов И.Р. Особые экономические зоны в системе обеспечения экономической безопасности: дис. ... канд. эконом. наук. Москва, 2015. 152 с.
4. Отчет о результатах функционирования особых экономических зон за 2017 г. и за период с начала функционирования особых экономических зон. Министерство экономического развития РФ. [Электронный ресурс]. URL: <http://economy.gov.ru> (дата обращения: 15.05.2019).
5. Пьянкова С.Г. Совершенствование подходов к стратегированию регионов // Конкурентоспособность в глобальном мире: экономика, наука, технологии. Киров, 2017. № 12 (ч. 5). С. 370–376.