

**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 = 0,580

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,286

№ 6 2021

Научный журнал
Scientific journal

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

Подписной индекс по электронному каталогу «Почта России» – ПИ140

Электронная версия размещается на сайте www.rae.ru

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

к.м.н. Н.Ю. Стукова

Ответственный секретарь

к.м.н. М.Н. Бизенкова

EDITOR

Natalia Stukova

Senior Director and Publisher

Maria Bizenkova

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED
AND FUNDAMENTAL RESEARCH

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ.

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

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

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

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,580.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,286.

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

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

Адрес редакции и издателя: 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, Н.А. Дудкина

Подписано в печать – 29.06.2021

Дата выхода номера – 29.07.2021

Формат 60х90 1/8

Типография

ООО НИЦ «Академия Естествознания»

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

Распространение по свободной цене

Усл. печ. л. 13,5.

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2021/6

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ВИДОВОЙ СОСТАВ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ
В ТЕРРИТОРИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ПРИРОДНОГО ПАРКА КАРА-ШОРО

Кулбаев А.З., Стамалиев К.Ы. 7

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ВЫДЕЛЕНИЯ ЛАКТОФЕРРИНА ВЕРБЛЮДА

Насибулин Р.Р., Николаев А.А. 11

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СУММАРНОГО СОДЕРЖАНИЯ
ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ЯГОД ЯКУТИИ

Уваров Д.М., Чирикова Н.К. 17

ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ МИНЕРАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Токпанов Е.А., Жексембаев Д.Т., Кыдырбаева А.Т., Исабаев А.Т. 24

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ДИНАМИКА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АУТО- И АЛЛОПЛАСТИЧЕСКИХ МЕТОДАХ
ГЕРНИОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАХОВЫХ ГРЫЖ

*Айтиев У.А., Ашимов Ж.И., Динлосан О.Р.,
Тургунбаев Т.Э., Элеманов Н.Ч., Турдалиев С.А.* 29

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАТЯЖНЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

Боконбаева С.Д., Зейвальд С.В., Афанасенко Г.П. 34

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЗАПОЛНЕНИЕ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ
ОСТЕОПРЕПАРАТАМИ

Ешиев А.М., Курманбеков Н.О. 41

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАЗМЫ

Курбанова Д.Ч., Койбагарова А.А., Курбанова Б.Ч. 46

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ
НА ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ

Шамратова А.Р., Хабибуллина И.З., Шамратова В.Г., Каюмова А.Ф. 51

ОБЗОР

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

*Жээналиева Г.М., Канатбекова А.К., Абдикеримова М.М.,
Абдикеримов М.М., Жолдошев С.Т.* 57

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

МЕТОД АНАЛИЗА ПРОЦЕССА НАПЛАВКИ В УГЛЕКИСЛОМ ГАЗЕ И ПРИМЕНЯЕМОГО ОБОРУДОВАНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕТАЛЕЙ ЛЕСОЗАГОТОВИТЕЛЬНЫХ МАШИН	
<i>Тимохова О.М., Кручинин И.Н., Тимохов Р.С.</i>	63
МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ НАЧЕРТАТЕЛЬНОЙ ГЕОМЕТРИИ	
<i>Черкасова Е.Ю.</i>	68
ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧЕНИЯ СПЛАВА МАНГАНОФЕРРОСИЛИКОХРОМА ИЗ ПЫЛЕЙ ФЕРРОСПЛАВНОГО ПРОИЗВОДСТВА	
<i>Шевко В.М., Бадикова А.Д., Тулеев М.А.</i>	74
КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРОЧНЯЮЩЕЙ ТЕРМОЦИКЛИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ЭВТЕКТОИДНОЙ СТАЛИ	
<i>Шматов А.А.</i>	82

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

О «ЛЕВИТАЦИИ» ЖИДКОСТИ	
<i>Сенников В.Л.</i>	87

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ МЕДИ, НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА ИЗ МОДЕЛЬНЫХ СУЛЬФАТНЫХ РАСТВОРОВ В ДИНАМИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ	
<i>Белова Т.П.</i>	91
КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ QSAR МОДЕЛИ СУБСТРАТНОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К Р-ГЛИКОПРОТЕИНУ НА БАЗЕ СПЕКТРА МЕЖАТОМНЫХ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ	
<i>Раздольский А.Н., Григорьев В.Ю., Янков А.В., Григорьева Л.Д., Страхова Н.Н., Казаченко В.П., Раевская, О.Е., Раевский О.А.</i>	97
НОВЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУЛЬФОНИАЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ	
<i>Сажина Е.Н.</i>	104

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLES

PECIES COMPOSITION AND QUANTITATIVE INDICATORS OF MOUSE RODS
IN THE TERRITORY OF THE KARA-SHORO STATE NATURAL PARK

Kulbaev A.Z., Stamaliev K.Y. 7

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR ISOLATION OF CAMEL LACTOFERRIN

Nasibulin R.R., Nikolaev A.A. 11

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE TOTAL CONTENT OF PHENOLIC COMPOUNDS
AND ORGANIC ACIDS IN BERRIES OF YAKUTIA

Uvarov D.M., Chirikova N.K. 17

GEOGRAPHICAL SCIENCES

ARTICLES

GENERAL FEATURES OF MINERAL SOURCES IN THE ALMATY REGION

Tokpanov E.A., Zheksembaev D.T., Kydyrbaeva A.T., Isabaev A.T. 24

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

DYNAMICS OF IMMUNE REACTIONS IN AUTO AND ALLOPLASTIC METHODS
OF HERNIOPLASTY IN SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA

*Aytiev U.A., Ashimov Zh.I., Dinlosan O.R.,
Turgunbaev T.E., Elemanov N.Ch., Turdaliev S.A.* 29

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE

Bokonbaeva S.D., Zeivald S.V., Afanasenko G.P. 34

POSTOPERATIVE FILLING OF JAW BONE DEFECTS WITH OSTEOPREPARATIONS

Eshiev A.M., Kurmanbekov N.O. 41

EVALUATION OF MELASMA TREATMENT EFFECTIVENESS

Kurbanova D.Ch., Koybagarova A.A., Kurbanova B.Ch. 46

INFLUENCE OF STUDENTS' PSYCHOEMOTIONAL STATE
ON THE INTERRELATION OF OXYGEN TRANSPORT SYSTEM INDICATORS

Shamratova A.R., Khabibullina I.Z., Shamratova V.G., Kayumova A.F. 51

REVIEWS

CHRONIC HEPATITIS C AND HIV INFECTION

*Zheenalieva G.M., Kanabekov A.K., Abdikerimova M.M.,
Abdikerimov M.M., Zholdoshev S.T.* 57

TECHNICAL SCIENCES

ARTICLES

METHOD OF ANALYSIS OF THE PROCESS OF FILLING IN CARBON DIFFERENT GAS AND APPLICABLE EQUIPMENT IN RESTORING DETAILS OF FOREST PREPARATORY MACHINES	
<i>Timokhova O.M., Kruchinin I.N., Timokhov R.S.</i>	63
METHODOLOGICAL BASIS OF COMPUTER DESIGN GEOMETRY	
<i>Cherkasova E.Yu.</i>	68
POSSIBILITY OF PRODUCING MANGANO FERROSILICOCHROME ALLOY FROM FERROALLOY DUST	
<i>Shevko V.M., Badikova A.D., Tuleev M.A.</i>	74
COMPUTER MODELING OF THE STRENGTHENING THERMOCYCLIC TREATMENT OF EUTECTOID STEEL	
<i>Shmatov A.A.</i>	82

PHYSICAL AND MATHEMATICAL SCIENCES

ARTICLES

ON THE "LEVITATION" OF A LIQUID	
<i>Sennitskii V.L.</i>	87

CHEMICAL SCIENCES

ARTICLES

STUDY OF SORPTION OF COPPER, NICKEL AND COBALT FROM MODEL SULPHATE SOLUTIONS IN A DYNAMIC MODE	
<i>Belova T.P.</i>	91
CLASSIFICATION QSAR MODELS OF SUBSTRATE ACTIVITY OF CHEMICAL RELATIVE TO P-GLYCOPROTEIN BASED ON THE SPECTRUM OF INTERATOMIC INTRAMOLECULAR INTERACTION	
<i>Rasdolskiy A.N., Grigorev V.Yu., Yarkov A.V., Grigoreva L.D., Strakhova N.N., Kazachenko V.P., Raevskaya O.E., Raevskiy O.A.</i>	97
THE NEW WAYS OF SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SULFONYLAZOTE-CONTAINING COMPOUNDS	
<i>Sazhina E.N.</i>	104

СТАТЬИ

УДК 591.5

ВИДОВОЙ СОСТАВ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ В ТЕРРИТОРИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ПРИРОДНОГО ПАРКА КАРА-ШОРО

¹Кулбаев А.З., ²Стамалиев К.Ы.

¹Международный Кыргызско-Узбекский университет имени Б. Сыдыкова, Ош,
e-mail: abdusattarkulbaev@gmail.com;

²Ошский Государственный университет, Ош, e-mail: kutman_s@mail.ru

В статье представлены результаты изучения мелких млекопитающих, обитающих в государственном природном парке Кара-Шоро на юге Кыргызстана. Определены полный видовой состав, количественные показатели мышевидных грызунов, которые отличаются разнообразием. Кроме того, изучены тесные взаимосвязи этих мышевидных грызунов с эктопаразитами и эндопаразитами, так как они являются носителями разных инфекционных, инвазионных заболеваний. А также исследованы природа и изменения в ландшафтах на территории государственного природного парка Кара-Шоро. Целями исследования являются анализ видового состава и количественных показателей мелких млекопитающих, оценка экологического состояния исследуемой территории. Исследование проводилось методом ловушечного дня. Были идентифицированы, количественно определены девять видов мелких млекопитающих, обитающих в этом районе, и изучены экологические условия их проживания. В результате доминирующее положение заняли лесные мыши и туркестанские крысы с количественным соотношением $23,1 \pm 0,82\%$ и $27,4 \pm 0,83\%$ соответственно. Субдоминирующее положение заняли домовые мыши и хвосты лесных листьев с количественным соотношением $13,7 \pm 0,64\%$ и $10,1 \pm 0,56\%$ соответственно. На основании полученных данных можно определить санитарно-экологическое состояние исследуемой территории.

Ключевые слова: ландшафты, мышевидные грызуны, экосистемы, видовой состав, экотоны, экологическое равновесие, эктопаразиты, эндопаразиты, инфекционные и инвазионные заболевания

PECIES COMPOSITION AND QUANTITATIVE INDICATORS OF MOUSE RODS IN THE TERRITORY OF THE KARA-SHORO STATE NATURAL PARK

¹Kulbaev A.Z., ²Stamaliyev K.Y.

¹Kyrgyz-Uzbek University named after B. Sydykov, Osh, e-mail: abdusattarkulbaev@gmail.com;

²Osh State University, Osh, e-mail: kutman_s@mail.ru

The article presents the results of studying small mammals living in the Kara-Shoro State Natural Park in the south of Kyrgyzstan. The complete species composition, quantitative indicators of murine rodents, which differ in variety, have been determined. In addition, the close relationships of these murine rodents with ectoparasites and endoparasites have been studied, since they are carriers of various infectious and invasive diseases. And also investigated the nature and changes in landscapes in the territory of the state natural park Kara-Shoro. The aim of the study is to analyze the species composition and quantitative indicators of small mammals and to assess the ecological state of the study area. The study was conducted by the trap day method. Nine small mammal species in the area have been identified, quantified and their ecological conditions identified. As a result, forest mice and Turkestan rats occupied a dominant position with a quantitative ratio of $23.1 \pm 0.82\%$ and $27.4 \pm 0.83\%$. The subdominant position was occupied by house mice and tails of forest leaves with a quantitative ratio of $13.7 \pm 0.64\%$ and $10.1 \pm 0.56\%$, respectively. Based on the data obtained, it is possible to determine the sanitary and ecological state of the study area.

Keywords: landscapes, murine rodents, ecosystems, species composition, ecotones, ecological equilibrium, ectoparasites, endoparasites, infectious and invasive diseases

В настоящее время площадь природных экосистем Кыргызстана с каждым годом сокращается. Увеличение численности населения в южной части Кыргызстана привело к развитию земледелия, из-за этого действия антропогенных факторов на живые организмы усиливаются, особенно отрицательно они воздействуют на численный состав и качество живых организмов. Бывшие природные экосистемы вследствие деятельности человека превратились во вторичные экосистемы. Кроме того, в последнее время в связи с усилением антропогенного груза

на биоценозы проведение экологического мониторинга природы мышевидных грызунов может служить самой удобной экологической моделью. Вследствие изменения многих ландшафтов и места обитания разных организмов возникает потребность изучения популяций и адаптации животных. На сегодняшний день антропогенные факторы напрямую или косвенно сильно влияют на все экосистемы. Поэтому изменения в естественных экосистемах и изучение мира животных в этих экосистемах, определение их настоящего состояния имеют

огромное значение и показывают актуальность работы.

На территории государственного природного парка Кара-Шоро среди исследованных ландшафтов (особенно в измененных ландшафтах) фауна мышевидных грызунов отличается разнообразием и высокими значениями количественных показателей. Мышевидные грызуны тесно связаны с эктопаразитами и эндопаразитами, они являются носителями разных инфекционных, инвазионных заболеваний. Поэтому возникает необходимость регулировать количественный показатель мышевидных грызунов в измененных ландшафтах.

Цель исследования: определить видовой состав и количественные показатели мышевидных грызунов на территории государственного природного парка Кара-Шоро.

Определение видового состава мышевидных грызунов на юге Кыргызстана, их распространения в естественных ландшаф-

тах (вертикальное, горизонтальное), количественного показателя, установление и исследование на естественных и измененных ландшафтах, фаунистическое состояние, экология являются требованиями современности (табл. 1).

Климат природного парка Кара-Шоро суровый континентальный, поэтому на этой территории летом жарко, а зимой очень холодно, времена года ясно выражены по признакам скачка показателя температуры.

Методы исследования. Полученные материалы были обработаны по общепринятым статистическим вычислениям. При определении численности мышевидных грызунов их добывали ловушками «Геро», используя метод ловушка-линии по общепринятой методике по учету численности мышевидных грызунов. В итоге определялась их относительная численность, выраженная в количестве попаданий на 100 ловушка-суток учета.

Таблица 1

Видовой состав грызунов, встречающихся в государственном природном парке Кара-Шоро

№	Кыргызское название	Латинское название	Русское название
1	Токой барак куйругу	<i>Dryomys nitedula</i> (Pallas, 1779)	Лесная соня
2	Кадимки момолой	<i>Allactage elater</i> (Lichtenstein, 1825)	Обыкновенная полевка
3	Чыгыш сокур момолой	<i>Ellobius tancrei</i> (Blasius, 1884)	Восточная слепушонка
4	Токой чычканы	<i>Apodemus sylvaticus</i> (Linnaeus, 1884)	Лесная мышь
5	Уй чычканы	<i>Mus musculus</i> (Linnaeus, 1758)	Домовая мышь
6	Туркестан келемиши	<i>Rattus turkestanicus</i> (Satunin, 1903)	Туркестанская крыса
7	Боз келемиш	<i>Rattus norvegicus</i> (Berkenhout, 1769)	Серая крыса
8	Корум момолою	<i>Alticola argentatus</i> (Seve, 1878)	Серебристая полевка
9	Памир момолою	<i>Microtus carrutensis</i> (Pallas, 1779)	Памирская полевка



Приготовленные ловушки по способу ловушка-линии

Мышевидные грызуны среди млекопитающих фауны Кыргызстана представлены 23 видами [1]. Установлено, что на юге Кыргызстана встречаются 14 видов мышевидных грызунов (табл. 2).

Таблица 2

Распределение мышевидных грызунов, встречающихся в государственном природном парке Кара-Шоро, по количественному показателю

№	Виды	%
1	Лесная соня	10,1 + 0,56
2	Серебристая полевка	4,01 + 0,11
3	Туркестанская крыса	23,1 + 0,82
4	Обыкновенная полевка	3,77 + 0,30
5	Лесная мышь	27,4 + 0,83
6	Домовая мышь	9,46 + 0,55
7	Серая крыса	13,7 + 0,64
8	Памирская полевка	8,24 + 0,51
9	Восточная слепушонка	0,22 + 0,07

Некоторые ландшафты государственно-го природного парка Кара-Шоро под воздействием антропогенных факторов подвергаются изменениям. Например, на этих территориях возникли агроценозы, антропогенно-селитебные строения и др. Появлялись измененные антропогенные ландшафты. В целом естественные ландшафты доминируют над антропогенными. Но и естественные ландшафты в последние годы тоже меняются. Такие изменения

в основном происходят из-за вырубки лесов, появления новых насаждений, являются следствием использования для выпаса домашних животных, охоты на животных (истребление), строительства для скота (сараяв) и других вмешательств хозяйственной деятельности людей [2].

В результате многолетних исследований установлено, что в государственном природном парке Кара-Шоро встречаются 9 видов мышевидных грызунов. Выявлено, что среди мышевидных грызунов в большем количестве присутствуют лесная мышь, туркестанская крыса и серая крыса.

Среди мышей преобладают лесная мышь и туркестанская крыса: численные показатели этих грызунов составляют 27,4 + 0,83 % и 23,1 + 0,82 %, они занимают первое и второе место по количеству, а субдоминантным видом являются серые крысы, количественные показатели которых составляют 13,7 + 0,64 %, после них расположились лесная соня (10,1 + 0,56 %) и домовая мышь (9,27 + 0,51 %).

В горах на юге Кыргызстана новый вид серой крысы расширяет свои ареалы. И в культурных ландшафтах (агроценозах, антропогенно-селитебных ландшафтах) количественные показатели грызунов увеличиваются. Например, к этим грызунам относятся домовая мышь, туркестанская крыса и серая крыса, эти синантропные виды среди мышей-грызунов составляют: в агроценозах – 12,8 %, в антропогенно-селитебных ландшафтах – 9,94 % (табл. 3).

Таблица 3

Количественное распределение видов мышевидных грызунов по ландшафтам в государственном природном парке Кара-Шоро

№	Ландшафты	№	Виды мышей-грызунов	%
1	Еловые леса	1	Серебристая полевка	33,9 + 0,88
		2	Памирская полевка	
		3	Лесная мышь	
		4	Туркестанская крыса	
2	Гравийный камень	1	Лесная соня	7,56 + 0,49
		2	Обыкновенная полевка	
		3	Туркестанская крыса	
		4	Лесная мышь	
		5	Сера мышь	
		6	Домовая мышь	
3	Еловые леса	1	Лесная соня	13,9 + 0,64
		2	Серебристая полевка	
		3	Памирская полевка	
		4	Лесная мышь	
		5	Серая крыса	
4	Кустарниковые леса	1	Лесная мышь	2,30 + 0,28
		2	Домовая мышь	
		3	Туркестанская крыса	

Окончание табл. 3

№	Ландшафты	№	Виды мышей-грызунов	%
5	Естественные экотоны	1	Лесная соня	22,8 + 0,78
		2	Обыкновенная крыса	
		3	Лесная мышь	
		4	Туркестанская крыса	
6	Антропогенно-селитебные ландшафты	1	Домовая мышь	15,8 + 0,78
		2	Туркестанская крыса	
		3	Серая крыса	
		4	Лесная крыса	
7	Агроценозы	1	Домовая мышь	3,7 + 0,35
		2	Туркестанская крыса	
		3	Серая крыса	
		4	Восточная слепушонка	

Расположение ландшафтов в государственном природном парке Кара-Шоро мы рассматривали, разделив их на 7 типов. Анализируя распределение по видовому составу мышевидных грызунов по этим ландшафтам, можно сделать следующий вывод: во всех ландшафтах разновидности мышевидных грызунов весьма различаются. В исследованных ландшафтах видовой состав мышей состоит из 9 видов. Установлено, что среди ландшафтов для выживания и размножения мышевидных грызунов самыми удобными являются орехово-плодовые и еловые леса: мышевидные грызуны ландшафтов еловых лесов составляют $33,9 + 0,88\%$ из всех пойманных мышевидных грызунов [3].

Мы определили, что показатель числа биологического разнообразия на орехово-плодовых лесах высок, а второе место после него занимают береговые естественные экотоны. Например, в этих ландшафтах встречаются $22,8 + 0,78\%$ из всех пойманных мышевидных грызунов [4].

По численному показателю первое и второе место занимают мышевидные грызуны вышеуказанных ландшафтов, а третье место – грызуны антропогенно-селитебных ландшафтов и ландшафтов еловых лесов. Численные показатели пойманных мышевидных грызунов с этих ландшафтов составляют $15,8 + 0,68\%$ и $13,9 + 0,64\%$ и равны во всех ландшафтах. Таким образом, было установлено, что видовой и численный состав мышевидных грызунов выше в исследованных ландшафтах [5]. Мышевидные грызуны орехово-плодовых лесов по видовому разнообразию и по количеству занимают ведущее место среди остальных, а после них следуют грызуны еловых лесов [6], потому что у этих ландшафтов экологическое равновесие пока не нарушено или нарушено незначительно.

Из вышеуказанного можно сделать следующие выводы.

– В государственном природном парке Кара-Шоро можно встретить 9 видов мышевидных грызунов на 7 типах ландшафтов.

– В государственном природном парке Кара-Шоро среди встречавшихся мышевидных грызунов доминантное место занимают: лесная мышь ($27,4 + 0,83\%$), туркестанская крыса ($23,1 + 0,82\%$), а субдоминантными видами являются домовая мышь ($13,7 + 0,64\%$), лесная соня ($10,1 + 0,56\%$).

– Установлено, что среди исследованных ландшафтов в государственном природном парке Кара-Шоро самыми удобными для обитания и размножения мышевидных грызунов являются естественные береговые экотоны и еловые леса.

– Выявлено, что в этих ландшафтах встречаются около 5–6 видов мышевидных грызунов.

Список литературы

1. Айзин Б.М. Определитель грызунов Киргизской ССР. Ф.: Кирг. противочум. станция, 1947. 40 с.
2. Алтыбаев К.И. Материалы к изучению паразитохозяйных отношений мышевидных грызунов в Алайском природном очаге чумы // Вестн. Ошского государственного университета: Весенняя сессия «Активизация творческих возможностей молодых ученых вузов Юга Кыргызстана». Ош, 2002. С. 12–14.
3. Алымкулова А.А. Серая крыса в Чуйской долине // Приволжский научный вестник. 2016. № 10 (62). С. 29–33.
4. Эргешбаев М.Б. Фауна, экология и эпизоотологическое значение туркестанской крысы и её блох // Известия вузов. 2013. № 4. С. 139–141.
5. Шаршеналиева Г.А. Курманбекова Г.Т., Чекиров К.Б., Бейшеналиева С.Т., Тотубаева Н.К. Кариологические особенности некоторых грызунов в экологически неблагоприятных условиях Кыргызстана // Наука и новые технологии. 2017. № 10. С. 47–50.
6. Федосов А.К. Серебристая полевка. [Электронный ресурс]. URL: https://www.biodiversity.ru/programs/rodent/species/alticola_argentatus.html (дата обращения: 02.06.2021).

УДК 591.1

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ВЫДЕЛЕНИЯ ЛАКТОФЕРРИНА ВЕРБЛЮДА

Насибулин Р.Р., Николаев А.А.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru*

В последние десятилетия доказано антитуберкулезное действие лактоферрина верблюжьего молока. Лактоферрин верблюдиц (CLF) является мощным антимикробным железосвязывающим гликопротеином, обнаруживаемым в молозиве и других экзокринных выделениях млекопитающих. Но в мировой литературе мало сведений о способах выделения лактоферрина из молока верблюдов. Изучена термостабильность лактоферрина верблюда, его седиментационные свойства и взаимодействие с рядом лектинов. Разработан новый способ выделения лактоферрина молока верблюдов, основанный на характерных для лактоферрина молока верблюдов высокой термостабильности и аффинности к лектину бодяги речной. Способ прост в исполнении и позволяет получить высокоочищенный препарат лактоферрина молока верблюда с высоким выходом целевого продукта. Анализ полученных результатов показал, что аффинная хроматография на лектине бодяги речной не только значительно упростила и сократила время выделения и очистки лактоферрина верблюдиц, но и достоверно повысила выход целевого продукта с 38,5 % до 49,3 %. Также возросла степень чистоты препарата с 92,1 % до 98,3 %. Объективно эти цифры подтверждают электрофорез в полиакриламидном геле (рис. 4). На препарате видно наличие белковых примесей в лактоферрине, полученном гепарин-сефарозной хроматографией.

Ключевые слова: лактоферрин, верблюд, туберкулез, хроматография, лектины

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR ISOLATION OF CAMEL LACTOFERRIN

Nasibulin R.R., Nikolaev A.A.

*Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru*

In recent decades, the anti-tuberculosis effect of camel milk lactoferrin has been proven. Camel lactoferrin (CLF) is a powerful antimicrobial iron-binding glycoprotein found in colostrum and other exocrine secretions of mammals. The thermal stability of camel lactoferrin, its sedimentation properties and interaction with a number of lectins have been studied. A new method of isolation of lactoferrin in camel milk has been developed, based on the property of high thermal stability and affinity to lectin of the river waterworm, characteristic of camel milk lactoferrin. The method is simple in implementation and allows you to obtain a highly purified preparation of camel milk lactoferrin with a high yield of the target product. The analysis of the results obtained showed that affinity chromatography on river waterfoot lectin not only significantly simplified and reduced the isolation and purification time of camel lactoferrin, but also significantly increased the yield of the target product from 38.5 % to 49.3 %. The degree of purity of the preparation also increased from 92.1 % to 98.3 %. Objectively, these figures are confirmed by polyacrylamide gel electrophoresis (Fig. 4). The preparation shows the presence of protein impurities in lactoferrin obtained by heparin-sepharose chromatography.

Keywords: lactoferrin, camel, tuberculosis, chromatography, lectins

В настоящее время широкое распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза приняло опасные тенденции. Это вызвало необходимость поиска фармакологических средств, основанных на действии на жизненно важные участки метаболизма микобактерий [1, 2]. Антибиотики и химиотерапевтические средства вызывают слишком быструю адаптацию микобактерий и в настоящее время акценты исследований перемещаются в область биологически активных дериватов природных антибактериальных средств растительного и животного происхождения. Широко известна целебная сила верблюжьего молока для больных туберкулезом. В последние десятилетия доказано антитуберкулезное действие лактоферрина верблюжьего молока [3]. Но в мировой литературе нет сведений о способах выделения биоактивных пептидов из молока

верблюдов. Лактоферрин верблюдиц (CLF) является мощным антимикробным железосвязывающим гликопротеином, обнаруживаемым в молозиве [4] и других экзокринных выделениях млекопитающих [5, 6]. Структурно CLF представляет собой мономер 80 кДа, который содержит две равные моноферрические доли – N-лепесток и C-лепесток [7]. Обе доли связаны друг с другом короткой 3D-спиралью. Каждый лепесток содержит два равных домена, названных N1 и N2 в N-лепестке и C1 и C2 в C-лепестке [8].

Известно, что CLF проявляют широкий спектр антимикробной активности против разнообразных бактерий, вирусов и грибов *in vitro* [6]. Наблюдалось, что CLF оказывает свое антимикробное действие посредством секвестрации железа в качестве нативной молекулы. Тем не менее поскольку LF под-

вергается воздействию различных протеаз в кишечнике и впоследствии расщепляется на различные функциональные фрагменты, было бы целесообразно изучить антимикробный эффект, а также свойства высвобождения железа этими гидролизованнами молекулами.

Антимикробные пептиды лактоферрина предотвращают микробное заражение и уничтожают бактериальный агент и управляют врождённой иммунной модуляцией [9, 10]. Прямое антимикробное уничтожение достигается разрушением бактериальных клеточных мембран, или транслокации в бактерии, чтобы влиять на внутренние цели. Катионные амфифильные пептиды связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами бактериальных клеточных мембран [6]. Предполагается, что формирование пор приводит к разрушению мембраны. Недавно получены доказательства, что молекулы пептидов лактоферрина действуют на поверхности клеток и вызывают прямое уничтожение бактерий. Известно, что лактоферрины различных видов (корова, коза, верблюд) отличаются по своей активности в отношении различных бактериальных агентов. Однако наиболее активно изучаются пептиды лактоферрина коровьего молока. Исследованию лактоферрина молока верблюдицы уделяется мало внимания. Однако в Астраханской области это широко распространённый и доступный продукт, который может послужить доступным, дешёвым сырьём для производства нового класса антибактериальных препаратов.

Цель исследования – разработка современного эффективного способа выделения лактоферрина верблюда (CLF) на основе исследования его физико-химических свойств.

Материалы и методы исследования

Объектом нашего исследования на данном этапе было молоко верблюдиц с оптимальной концентрацией лактоферрина (7–28 дни лактации). В работе использовано 93 образца молока верблюдиц, которые получали с верблюдоводческих ферм Красноярского и Харабалинского районов Астраханской области в октябре – ноябре 2018 г. Материал исследования (молоко верблюдиц) обрабатывался поэтапно. На первом этапе образцы молока центрифугировали при 8000 об/мин в течение 40–45 мин и затем удаляли образовавшуюся жировую (масляную) фракцию. Безжировую сыворотку маркировали, определяли концентрацию лактоферрина и хранили при -18°C .

На втором этапе аликвоты молочных сывороток с наибольшей концентрацией лактоферрина объединяли и использовали для дальнейшего выделения целевого продукта. Для выяснения физико-химических свойств CLF, необходимых для его выделения и очистки, использованы, методы электрофореза, гель-фильтрации, иммуноэлектрофореза и иммунодиффузионного анализа в агаре (ИДА) [11].

Полученные результаты исследований обработаны с помощью пакета статистического анализа Statistica 6, SPSS V 10.0.5, программ «STATLAND», «EXCEL-97», «Basic Statistic» с учетом стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление критерия t Стьюдента для оценки достоверности различий. Данные представлены в виде $M \pm m$, достоверные различия обсуждались при $t < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение термостабильности CLF. Исследование термостабильности проводили путем прогрева аликвот (0,4 мл) сыворотки молока верблюдиц в термостатируемой водяной бане от 40°C до 80°C в течение 20 мин при каждой температуре. Определение CLF проводили методом радиальной иммунодиффузии. Определение общего белка спектрофотометрически. Всего исследовано 23 образца сыворотки молока верблюдиц. Результаты исследования представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, CLF сохраняет свои антигенные свойства практически полностью при температуре 75°C , при этом его относительная концентрация (степень очистки) возрастает в 6,2 раза из-за денатурации балластных белков.

Определение преципитационных характеристик CLF. Эффективным методом выделения белков считается градиентное высаливание. Мы использовали высаливание сульфатом аммония. Сыворотка молока верблюдиц, была забуферена трис-солянокислым буфером в ячейке для ультрафильтрации Stirred Ultrafiltration Cells Models 8010. Осаждение CLF проводили насыщенным раствором сульфата аммония. Конечная концентрация сульфата аммония выражалась в его молярной концентрации. Показано, что преципитация сульфатом аммония не имеет самостоятельного значения для очистки CLF, так как максимальная степень очистки преципитацией при концентрации 2,0 М сульфата аммония менее 2,0. Тем не менее в общей схеме очистки преципитация сульфатом аммония может быть использована в сочетании с другими методами.

Таблица 1

Определение термолабильности CLF

Контрольная температура в град °С	Число образцов	Проценты общего белка от исходного	Проценты CLF от исходного	Отношение CLF /ОБ в процентах
40	4	98	100	0,06
45	6	76	100	1,7
50	5	62	100	2,4
55	4	54	100	3,1
60	7	43	100	3,9
65	6	37	89	4,4
70	7	24	87	5,7
75	6	17	84	6,2
80	7	12	71	7,4

Взаимодействие CLF с лектинами. Широко известно [12] эффективное использование углеводсвязывающих белков – лектинов, для очистки самых различных протеинов. Лектины используют в качестве лигандов в аффинной хроматографии, что значительно упрощает и ускоряет процесс очистки многих минорных белков биологических жидкостей и тканей человеческого организма. Мы провели эксперимент по связыванию препарата CLF, полученного ранее хроматографическими методами, с различными лектинами. Проверка связывания проводилась методом ракетного иммуноэлектрофореза после предварительной инкубации препарата CLF с иммобилизованными лектинами чечевицы, конканавалином А, лектином арахиса, лектином бодяги речной (*Ephedratia fluviatilis*) и лектином икры окуня.

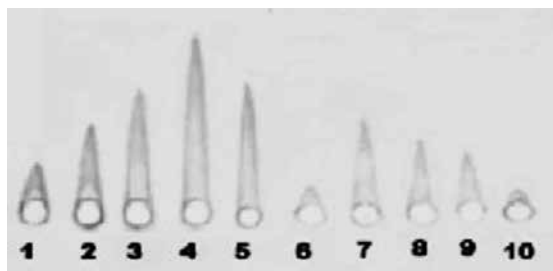


Рис. 1. Ракетный иммуноэлектрофорез препарата CLF после обработки различными лектинами.
1–4 – Разведения CLF. Концентрации 5, 10, 15, 20 мкг/мл, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – образцы CLF после взаимодействия с иммобилизованными лектинами: 5 – лектин арахиса; 6 и 10 – лектин бодяги речной (*Ephedratia fluviatilis*); 7 – лектин чечевицы; 8 – лектин икры окуня; 9 – конканавалин А

Учитывая углеводную специфичность использованных лектинов [12], в CLF мало

доступны группы глюкозы и галактозы. Отмечается умеренное сродство к фукозе. Наиболее эффективно связывается CLF с лектином бодяги речной (*Ephedratia fluviatilis*) и достаточно значимо с конканавалином А. Это свидетельствует о преобладании в углеводном компоненте CLF галактозамина и метилманнозы.

Для выделения CLF мы предлагаем провести аффинную хроматографию полученной после тепловой обработки сыворотки молока верблюдиц на иммобилизованном лектине бодяги речной. Выбор лектина бодяги речной обусловлен практически полным связыванием CLF с этим лектином (по нашим данным 92–93%), кроме того, этот лектин мало изучен, так как описан относительно недавно [13]. Иммобилизацию лектина мы провели на агарозном геле, активированном трихлортриазинном.

100 мл геля агарозы 4В промыли на воронке деионизированной водой, затем суспендировали в 100 мл ацетона и перемешали 30–45 мин при комнатной температуре. Растворили 0,5–1 г TsT в 15–20 мл ацетона, затем добавили такое же количество воды. Эту и все последующие операции проводили под тягой из-за токсичности TsT. Приливая раствор триазина с перемешиванием к суспензии геля, добавляли 10 мл 2 М NaHCO₃, перемешивали ещё 5 мин, быстро отфильтровали и промывали гель 0,1 М фосфатным буфером (pH 6,7) в 50%-ном ацетоне. Затем уравнивали гель в 0,5 М боратном буфере (pH 8,7) и добавили лектин клещевины из расчета 3–5 мг на 1 мл геля. Суспензию перемешивали 10–12 ч при +4 °С. Далее промывали тем же буфером от избытка лиганда и обрабатывали 5% раствором этаноламина для блокирования незамещенных активных центров. Гель хранили до использования в 0,5 М боратном буфере, pH 8,0, содержащем 0,005% азида натрия при +4 °С.

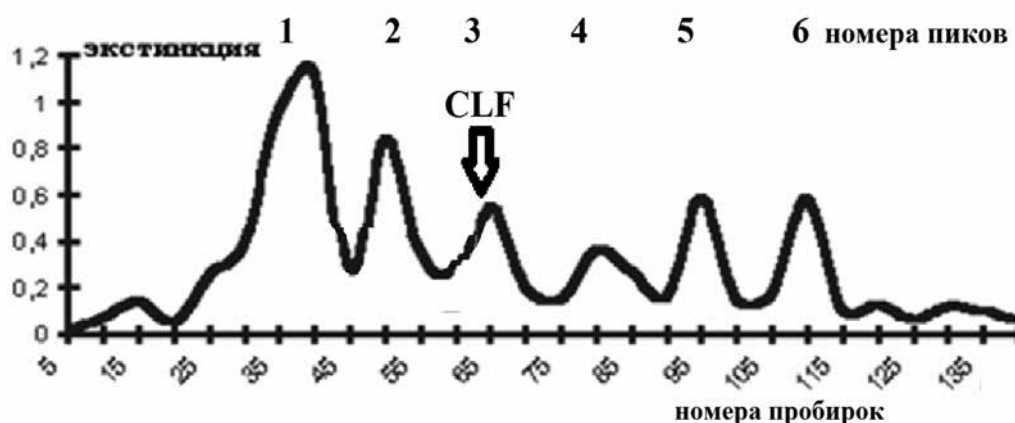


Рис. 2. Гель-фильтрация белков сыворотки молока верблюдицы на колонке сефадекса G-200. (Колонка 1,2x95 см, фракции по 2,0 мл). Стрелками указана зона выхода CLF по данным иммунохимического анализа

Гель-фильтрация CLF. Гель-фильтрация широко распространена как метод выделения, очистки и характеристики белковых молекул. Мы провели гель-хроматографию белков сыворотки молока верблюдицы. Железосодержащий белок CLF выходит в проксимальной части третьего хроматографического пика и иммунохимически идентифицируется с 65 по 78 пробирки (рис. 2). Пробирки, содержащие CLF, сливали и в этой фракции определяли общее содержание белка и общее содержание CLF для расчета степени очистки и выхода белка. На основании расчета свободного объема колонки к выходу CLF рассчитана его молекулярная масса, равная $81,0 \pm 5,2$ KD.

Таким образом, в процессе гель-фильтрации удаётся однократно повысить степень очистки CLF более чем в 6 раз, но недостатком этого метода мы считаем большие потери выделяемого белка, которые составляют более 50 %.

Известен способ выделения верблюжьего лактоферрина, основанный на связывании анионных соединений, таких как гепарин и ДНК, эти материалы были использованы для очистки лактоферрина [14]. Выделение CLF проводилось элюированием градиентом 1,0 М хлорида натрия в 10 мМ фосфатном буфере из колонки гепарин-сефарозы.

Мы провели сравнительное исследование выделения и очистки лактоферрина верблюдиц известным способом и способом, разработанным нами на основе обнаружения способности лектина бодяги речной эффективно связывать лактоферрин верблюдиц.

Очистка CLF способом, основанным на гепарин-сефарозной хроматографии. Для очистки лактоферрина верблюдиц использовали 450 мл безжировой фракции молока верблюдиц.

На первой стадии проводили диализ безжировой фракции молока верблюдиц против 0,5 мМ веронал-солянокислого буфера с pH = 7,4. Диализ проводили при температуре +4 °C, при постоянном перемешивании; продолжительность диализа 28–36 ч, при четырехкратной смене буфера.

На следующей стадии проводили гепарин-сефарозную хроматографию на стандартной колонке heparin sepharose CL-6B 10 ML, GE Healthcare (приобретена в компании Пущинские лаборатории). Хроматографию проводили в веронал солянокислом буфере pH = 7,4. Сначала через колонку пропускали 90 мл безжировой отдиализованной фракции молока верблюдиц, а затем проводили хроматографию с линейным градиентом хлористого натрия от 0 до 1,0 М. скорость потока составляла 50 мл в час. Пик элюции верблюжьего лактоферрина приходился на концентрацию хлорида натрия 0,5 М. Содержание CLF во фракциях определяли иммунохимически. Пробирки, содержащие CLF, сливали и определяли общую концентрацию CLF (рис. 3).

Недостатками этого метода являются: трудоемкость, длительность проведения, невысокий выход продукта и недостаточная его чистота. Этот метод не позволяет накопить достаточные количества чистого препарата лактоферрина верблюдиц, так как колонка heparin sepharose CL-6B 10 ML, GE Healthcare не позволяет по своей ём-

кости пропускать более 90 мл безжировой фракции молока верблюдиц. При элюции объемов, превышающих 90 мл по нашим данным, часть лактоферрина верблюдиц не связывается с гепарином и выходит из колонки в нулевом объеме.

Мы провели исследование по упрощению и ускорению способа очистки CLF. Нами предложен новый способ очистки лактоферрина верблюдиц, основанный на обнаруженной нами способности лектина бодяги речной связывать лактоферрин верблюдиц.

Очистка CLF способом, основанным на аффинной хроматографии с лектином бодяги речной.

Для очистки лактоферрина верблюдиц использовали 450 мл безжировой фракции молока верблюдиц (получение описано в разделе «Материалы и методы исследования»).

На первой стадии проводили термическую обработку всего используемого объема безжировой фракции молока верблюдиц при 75 °С в течение 30 минут в термостатируемой ячейке автотермостата АМ-208. Далее полученная фракция подвергалась центрифугированию при 8000 об/мин в течение 40 мин на центрифуге ЦЛС-32. Надосадочная жидкость собиралась и использовалась в дальнейшей работе.

Заключительная стадия очистки CLF представляет собой аффинную хромато-

графию лактоферрина верблюдиц на иммобилизованном лектине бодяги речной. Через колонку (1,5х12 см) лектин-сефарозы, уравновешенную трис-НСl буфером, пропускали весь объем полученной на предшествующей стадии, фракции. Далее колонку промывали 1 М раствором хлорида натрия, забуференного трис-НСl буфером, а затем элюировали, связанный на колонке CLF 0,1 М раствором лактозы в боратном буфере рН = 9,0. Полученный элюат диализовали и концентрировали до приемлемого объема (26,0 мл).

В табл. 2 приведены сведения сравнительного исследования выделения лактоферрина верблюдиц методом гепарин-сефарозной хроматографии (1 способ) и аффинной хроматографии с лектином бодяги речной (2 способ). Анализ полученных результатов показал, что аффинная хроматография на лектине бодяги речной не только значительно упростила и сократила время выделения и очистки лактоферрина верблюдиц, но и достоверно повысила выход целевого продукта с 38,5 % до 49,3 %. Также возросла степень чистоты препарата с 92,1 % до 98,3 %. Объективно эти цифры подтверждает электрофорез в полиакриламидном геле (рис. 4). На препарате видно наличие белковых примесей в лактоферрине, полученном гепарин-сефарозной хроматографией.

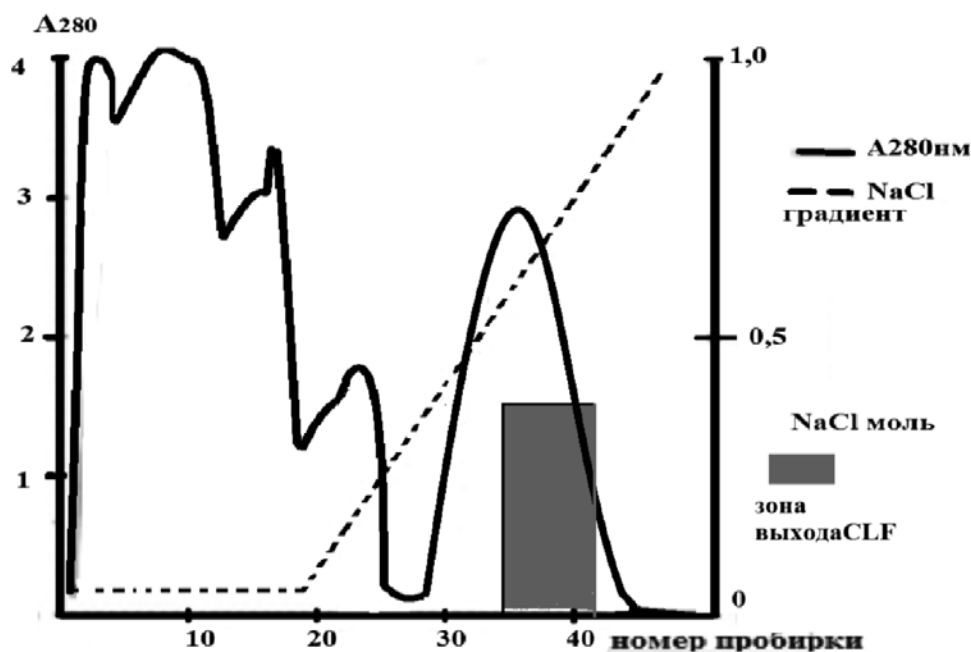


Рис. 3. Гепарин-сефарозная хроматография безжировой фракции молока верблюдиц

Таблица 2

Сравнительный анализ способов выделения лактоферрина верблюдиц

Стадии очистки	1 способ			2 способ		
	Общий белок (мг)	CLF мг	Выход CLF %	Общий белок (мг)	CLF мг	Выход CLF %
Исходный сливной препарат молока	32205,75	1280,6	100	32451,0	1267,9	100
безжировая фракция молока верблюдиц	30716,00	1232,5	96,24	31021,00	1229,0	96,93
диализ безжировой фракции молока верблюдиц	27272,05	1098,0	85,74	—	—	—
гепарин-сефарозная хроматография	518,65	493,0	38,5	—	—	—
Термическая обработка	—	—	—	15076,2	1123,4	88,6
Аффинная хроматография на лектине бодяги речной	—	—	—	637,86	626,3	49,3
Степень очистки	26,43			38,6		
Чистота препарата	92,1			98,3		

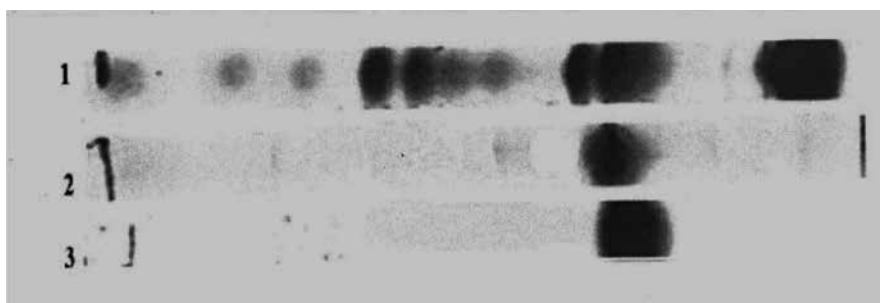


Рис. 4. Электрофорез в полиакриламидном геле. 1 – исходная безжировая фракция молока верблюдиц; 2 – лактоферрин верблюдиц, полученный гепарин-сефарозной хроматографией; 3 – лактоферрин верблюдиц, полученный аффинной хроматографией на лектине бодяги речной

Таким образом, разработан новый способ выделения лактоферрина молока верблюдов, основанный на характерных для лактоферрина молока верблюдов свойствах высокой термостабильности и аффинности к лектину бодяги речной. Способ прост в исполнении и позволяет получить высокоочищенный препарат лактоферрина молока верблюда с высоким выходом целевого продукта.

Список литературы

- Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K., Schaaf H.S., Zignol M., Soolingel D., Jensen P., Bayona J. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1830–1843.
- Franzblau S.G., DeGroote M.A., Cho S.H., Andries K., Nuermberger E., Orme I.M., Mdluli K. Comprehensive analysis of methods used for the evaluation of compounds against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2012. Vol. 92. P. 453–488.
- Gupta A., Bhakta S. An integrated surrogate model for screening of drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2012. Vol. 67. P. 1380–1391.
- Oda H., Kolawole A.O., Mirabelli C., Wakabayashi H., Tanaka M., Yamauchi K., Abe F., Wobus C.E. Antiviral effects of bovine lactoferrin on human norovirus. *Biochem Cell Biol*. 2021. Vol. 99. No. 1. P. 66–172. DOI: 10.1139/bcb-2020-0035.
- Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019. Vol. 54. No. 4. P. 580–596. DOI: 10.1080/10408398.2017.1381583.
- Almehdar H.A., El-Baky N.A., Alhaider A.A., Almuhaideb S.A., Redwan E.M. Bacteriostatic and Bactericidal Activities of Camel Lactoferrins Against *Salmonella enterica* Serovar Typhi. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2020. Vol. 12. P. 18–23. DOI: 10.1007/s12602-019-9520-5.
- Zhang J., Lai S., Cai Z., Chen Q., Huang B., Ren Y. Determination of camel lactoferrin in dairy products by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on tryptic signature peptides employing an isotope-labeled winged peptide as internal standards. *Anal. Chim. Acta*. 2014. Vol. 829. P. 33–39.
- Bokkhim H., Bansal N., Grondahl L., Bhandari B. Physico-chemical properties of different forms of camel lactoferrin. *Food Chem*. 2013. Vol. 141. P. 3007–3013.
- Konuspayeva G.B., Faye G., Loiseau S., Levieux D. Lactoferrin and Immunoglobulin Contents in Camel's Milk (*Camelus bactrianus*, *Camelus dromedarius* and Hybrids) from Kazakhstan. *J. Dairy Sci*. 2017. Vol. 98. P. 38–46.
- Ibrahim H.M., Mohammed-Geba K., Tawfic A.A., El-Magd M.A. Camel milk exosomes modulate cyclophosphamide-induced oxidative stress and immuno-toxicity in rats. *Food Funct*. 2019. Vol. 10. No. 11. P. 7523–7532. DOI: 10.1039/c9fo01914f.
- Остерман Л.А. Методы исследования белков и аминокислот. М.: Наука, 2006.
- Луцки М.Д., Лектины. Киев: «Наукова думка», 1993. 196 с.
- Николаев А.А. Характеристика лектина из бодяги речной (*Ephydratia fluviatilis*) // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 2–1. С. 24–27.
- Al-Mashikhi S., Nakai S. Isolation of Bovine Immunoglobulins and Lactoferrin from Whey Proteins by Gel Filtration Techniques. *J. Dairy Sci*. 2007. Vol. 70. P. 2486–2492.

УДК 581.192.2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СУММАРНОГО СОДЕРЖАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ЯГОД ЯКУТИИ

Уваров Д.М., Чирикова Н.К.

*Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск,
e-mail: uvadmi91@inbox.ru, hofnung@mail.ru*

Интерес к изучению химического состава ягод обусловлен давним их использованием не только в качестве пищевых продуктов, но и как народных средств для профилактики и лечения простудных заболеваний, повышения иммунитета и т.д. Ягодные растения Якутии имеют важное пищевое и лекарственное значение. Местные пищевые растения более разнообразны в плане питательных и биологически активных веществ в отличие от растений умеренного климата. В данной работе рассмотрены результаты количественного анализа фенольных соединений и органических кислот в водных экстрактах пяти видов ягод (*Empetrum nigrum*, *Vaccinium uliginosum*, *Ribes nigrum*, *Ribes rubrum*, *Vaccinium vitis-idaea*), произрастающих на территории Республики Саха (Якутия). Исследуемые объекты собраны в Центральной Якутии в июле – августе 2019 г. Метаболический анализ проводили с применением спектрофотометрического, титриметрического и весового методов. Содержание экстрактивных веществ в водных извлечениях из ягод составило от 8,05 до 25,31 %. В результате изучения количественного состава исследуемых компонентов установлено, что по содержанию органических кислот лидирует *Ribes rubrum*, наибольшее количество фенольных соединений выявлено в плодах *Empetrum nigrum*.

Ключевые слова: *Empetrum nigrum*, *Ribes nigrum*, *Ribes rubrum*, *Vaccinium uliginosum*, *Vaccinium vitis-idaea*, сравнительный анализ, экстрактивность, фенольные соединения, органические кислоты, Якутия

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE TOTAL CONTENT OF PHENOLIC COMPOUNDS AND ORGANIC ACIDS IN BERRIES OF YAKUTIA

Uvarov D.M., Chirikova N.K.

*North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk,
e-mail: uvadmi91@inbox.ru, hofnung@mail.ru*

Interest in the study of the chemical composition of berries is due to their long-standing use not only as food, but also as folk remedies for the prevention and treatment of colds, increasing immunity, etc. Yakutia berry plants have an important food and medicinal value. Local food plants are more diverse in terms of nutrients and bioactive substances, unlike plants of temperate climate. This paper considers the results of a quantitative analysis of phenolic compounds and organic acids in aqueous extracts of five species of berries (*Empetrum nigrum*, *Vaccinium uliginosum*, *Ribes nigrum*, *Ribes rubrum*, *Vaccinium vitis-idaea*) growing in the Republic of Sakha (Yakutia). The studied objects were collected in Central Yakutia in July-August 2019. Metabolic analysis was carried out using spectrophotometric, titrimetric and weight methods. The content of extractives in water extracts from berries ranged from 8.05 to 25.31 %. As a result of quantitative determination of investigating components, it was found that *Ribes rubrum* leads in the content of organic acids, the largest amount of phenolic compounds was found in the fruits of *Empetrum nigrum*.

Keywords: *Empetrum nigrum*, *Ribes nigrum*, *Ribes rubrum*, *Vaccinium uliginosum*, *Vaccinium vitis-idaea*, comparative analysis, extractivity, phenolic compounds, organic acids, Yakutia

Республика Саха (Якутия), являясь крупнейшим субъектом РФ, занимает более $3,1 \cdot 10^6$ км². Возобновляемые лесные ресурсы занимают $2,48 \cdot 10^6$ км², эксплуатационные запасы леса оцениваются в $10,3 \cdot 10^9$ м³ [1]. Для Республики Саха (Якутия) характерен резко континентальный климат с жесткими внешними условиями среды: градиент температур от -64,4 °С до 38,4 °С, небольшое количество осадков во время вегетации, среднегодовая скорость ветра до 4,7 м/с, близкое залегание к поверхности активного слоя многолетней мерзлоты.

Исследования пищевых традиций народов, населяющих Республику Саха (Якутия), показали, что семьи из Южной Якутии

в среднем потребляли до 80 кг дикорастущих ягод ежегодно [2]. Ягоды и в настоящее время входят в состав рациона питания у 50,15 % населения Якутии в виде морсов, сиропов, варенья [3], употребляются в замороженном и свежем виде. Популярными среди населения ягодными культурами являются черная смородина, красная смородина, голубика, брусника обыкновенная [4].

Голубика (*Vaccinium uliginosum* L.) – полукустарник высотой до 1 м. Ягоды темносиние, преимущественно продолговатой формы. Биологический запас голубики в РФ оценен в 400 тыс. т в год., а в Якутии запасы оцениваются в 40,38 тыс. т. Ежегодный возможный объем заготовок в Центральной

Якутии составляет от 0,3 до 0,6 ц/га в зависимости от условий произрастания [5]. Средний вес одного сырого плода в Якутии составляет 0,7 г [6]. Голубика широко распространена по территории Республики Саха (Якутия) (рис. 1).

Химический состав ягод голубики: кислоты бензойная, лимонная, яблочная, щавелевая, хинная, салициловая, никотиновая, аскорбиновая до 119 мг %, дубильные вещества, мальвидин, дельфининдин, цианидин, 3-галактозид мальвидин, гликозиды: эпикатехин, эпигаллокатехин. Ягоды применяют как иммуноподдерживающее средство при простудных заболеваниях и авитаминозе. Местное население широко использует ягоды при заболеваниях ЖКТ как слабительное, при отравлениях, диарее, дизентерии, колите, энтерите, гастритах и язве. Ягоды рекомендуют также при инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваниях [7].

Брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaea* L.) – кустарник до 30 см. Ареал распространения брусники охватывает практически всю Республику Саха (Якутия) (рис. 2).

Биологический запас брусники в РФ составляет 3,3 млн т, в то время как в Якутии запасы оценены в 23,61 тыс. т. Средний вес одного сырого плода составляет

0,4 г. Ежегодный возможный объем заготовок в Центральной Якутии составляет от 0,9 до 2,3 ц/га в зависимости от условий произрастания (рис. 2) [7]. Химический состав ягод: до 11,8% сахаров, каротин, витамин, антоцианы, эфирное масло, кислоты ароматические (бензойная, салициловая), кислоты пиридинового ряда (никотиновая), одно- и более основные насыщенные гидроксикарбоновые кислоты (лимонная, яблочная, хинная), двухосновные кислоты (щавелевая), гамма-лактоны (аскорбиновая). Плоды брусники якуты используют при простудных заболеваниях, авитаминозе, а также применяют как противовоспалительное средство.

Смородина красная (*Ribes rubrum* L.) – кустарник до 1,5–1,7 м высотой, распространенный в Южной, Центральной и частично Западной Якутии (рис. 3).

Средний вес одного сырого плода в Якутии составляет 0,5 г. Химический состав плодов: сахара (до 4–10%), органические кислоты (до 4,2%), 30,6 мг% каротина, аскорбиновая кислота до 45 мг%, кверцетин, рутин [4]. Ягоды обладают потогонным действием, это хорошее средство против простуды. Местное население применяет ягоды красной смородины для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.



Рис. 1. Ареал произрастания *Vaccinium uliginosum* [7]



Рис. 2. Ареал произрастания *Vaccinium vitis-idaea* [7]



Рис. 3. Ареал произрастания *Ribes rubrum* [7]



Рис. 4. Ареал произрастания *Ribes nigrum* [7]



Рис. 5. Ареал произрастания *Empetrum nigrum* [7]

Черная смородина (*Ribes nigrum* L.) – кустарник до 1,5 м высотой. *Ribes nigrum* распространен на большей части территории Якутии, кроме арктических районов (рис. 4) [7].

Плоды до 1 см в диаметре. Средний вес одного сырого плода в Якутии составляет 0,5 г. Химический состав ягод: аскорбиновая кислота до 4000 мг%, сахара, окисляемых веществ до 0,43%, органических кислот до 4,5%, фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая, протокатехиновая, кумаровая, неохлорогеновая, хинная), до 1% пектиновых веществ, эфирные масла, флавонолы (кемпферол, кверцетин, миритетин, изокверцетин, цианидин, пеларгонин). Применяют ягоды черной смородины при простудных заболеваниях, гипо- и авитаминозе, кашле, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [7].

Шикша черная (*Empetrum nigrum*) – кустарник высотой до 20 см. Ареал *Empetrum nigrum* крайне широко распространен по территории Республики Саха (Якутия) (рис. 5).

Средний вес одного сырого плода составляет в Якутии 0,2 г. Химический состав плодов: гамма-лактоны (аскорбиновая кислота), антоцианы, углеводы (глюкоза, арабиноза, фруктоза и сахароза), тритерпеновые сапонины, дубильные вещества, кумарины (эллаговая кислота), флавоноиды (кверцетин, кемпферол, рутин), эфирные масла [8]. Ягоды шикши используют при заболеваниях нервной системы: головная боль, усталость, переутомление и бессонница. Также ягоды рекомендуют при нарушении обменных процессов организма и при болезнях желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы [9]. Экстракт шикши в исследованиях *in vivo* продемонстрировал нейропротективные свойства при холодовом стрессе [10].

Цель исследования: исследование суммарного содержания фенольных соединений и органических кислот в водных экстрактах ягод Центральной Якутии.

Материалы и методы исследования

Сбор материала. Материал собран в Центральной Якутии в июле – августе 2019 г. В качестве экстрагента была выбрана дистиллированная вода как наиболее распространенный и подходящий растворитель. Ягоды подвергались сушке до воздушно-сухого состояния в ИК-сушилке. Сухая масса ягод измельчалась в ступке до размера фракции, проходящей через 1 мм сито. Точная навеска ($d = 0,001$) вносится в колбу для дальнейшей экстракции дистиллированной водой.

Определение содержания суммы фенольных соединений проводилось спектрофотометрически по методике с реактивом Фолина – Чокальтеу при 720 нм [11].

Определение содержания суммы органических кислот проводилось по стандартной методике с фенолфталеином [12].

Определение количества экстрактивных веществ проводилось по стандартной методике, описанной в ГОСТ 24027.2-80 «Сырье лекарственное растительное» с заменой этанола на дистиллированную воду.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ ягодных культур показал схожесть содержания фенольных соединений у представителей рода *Vaccinium* (таблица).

Экстрактивность водных экстрактов ягод *Ribes nigrum* и *Ribes rubrum* из Центральной Якутии больше, чем у видов из Румынии, на 9,12% и 13,81% соответственно, причем авторами было установлено, что экстрактивность (т.е. количество твердых растворимых соединений) коррелирует с общим содержанием сахаров [13]. Отсюда можно предположить, что *Ribes rubrum* – вид, лидирующий по общему содержанию сахаров среди исследуемых видов, однако эту гипотезу следует проверить практически. Также вклад в экстрактивность вносят антоцианы, которые обладают противовоспалительным действием.

Экстрактивность и количественное содержание органических соединений в ягодах Якутии*

Вид	Содержание фенольных соединений, мг/г	Содержание органических кислот, мг/г	Экстрактивность, %
<i>Ribes nigrum</i>	235,55 ± 0,76	1,82 ± 0,03	16,02
<i>Ribes rubrum</i>	111,10 ± 0,54	2,47 ± 0,05	25,31
<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	388,08 ± 0,58	0,06 ± 0,02	19,28
<i>Vaccinium uliginosum</i>	346,66 ± 0,21	0,80 ± 0,03	8,05
<i>Empetrum nigrum</i>	595,18 ± 0,81	0,03 ± 0,01	11,64

* – на абсолютно сухое сырье.

В ходе многих исследований показано, что уровень накопления северными растениями биологически активных веществ, в том числе водорастворимых фенольных соединений, выше, чем у растений, произрастающих в умеренных климатических условиях. Фенольные соединения, такие как флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, простые фенолы, производные фенилпропана, фенолоспирты, полифенолы и танины, накапливаемые растениями, играют важную роль в адаптации к климатическим условиям [14]. В числе 37 фенольных соединений, идентифицированных методом ВЭЖХ в ягодах *Vaccinium vitis-idaea*, отмечаются проантоцианидины (24,6% от общего содержания фенолов) и флавонолы (20,6% от общего содержания фенолов) со значительным ($p < 0,05$) содержанием процианидинов A1, B2 (цианидин-3-О-арабинозид, цианидин-3-О-гликозид, процианидин B1) и кверцитрина (флавоно-диуретик, понижающий артериальное давление) из этих групп [15]. Флавонолы являются мажорными соединениями флавоноидов – преобладающего класса фенольных соединений вида *Empetrum nigrum*.

В состав фенольных соединений *Ribes rubrum* входят антоцианы: цианидин-3-гликозид, цианидин-3-рутинозид, дельфинидин-3-гликозид, дельфинидин-3-рутинозид, мальвинидин-3-гликозид, пеонидин-3-рутинозид. В состав *Ribes nigrum* входят антоцианы: цианидин-3-гликозид, цианидин-3-рутинозид, цианидин-3-софорозид, цианидин-3-ксилозилрутинозид, цианидин-3-гликозилрутинозид. Главными компонентами антоцианов *Empetrum nigrum* являются дельфинидины. Относительное содержание фенольных соединений у исследуемых видов растений повышается в ряду: *Ribes rubrum* (1): *Ribes nigrum* (2,12): *Vaccinium uliginosum* (3,12): *Vaccinium vitis-idaea* (3,49): *Empetrum nigrum* (5,36). Таким образом, *Empetrum nigrum* можно рекомендовать как источник антоцианов, не вырабатываемых в организме человека, укрепляющих клеточную стенку сосудов и благотворно влияющих на глазную систему.

Компонентами органических кислот в видах *Vaccinium vitis-idaea*, *Ribes rubrum* и *Ribes nigrum* являются гидроксикарбоновые, одно- и двухосновные карбоновые кислоты: бензойная, аскорбиновая, лимонная, щавелевая, яблочная, винная, фумаровая, шикимовая [16]. Органические кислоты вовлечены в цикл трикарбоновых кислот, гликолиз, глиоксилатный цикл [17], проявляют сигнальные, транспортные функции через биологические мембраны,

приспособление к холодовому стрессу, ацетилирование. Относительное содержание органических кислот повышается в ряду: *Empetrum nigrum* (1): *Vaccinium vitis-idaea* (2,03): *Vaccinium uliginosum* (2,43): *Ribes nigrum* (5,51): *Ribes rubrum* (7,51). Вероятно, что относительно высокое содержание органических кислот в водных экстрактах ягод *Ribes rubrum* связано с фактом термической устойчивости кислот, в частности аскорбиновой.

Заключение

Исследовано суммарное содержание фенольных соединений и органических кислот пяти видов ягод, произрастающих на территории Республики Саха (Якутия). Наибольшее содержание суммы органических кислот в водных экстрактах ягод отмечено у вида *Ribes rubrum*. Наибольшее содержание фенольных соединений в водных экстрактах ягод отмечено у вида *Empetrum nigrum*. Экстрактивность водных экстрактов ягод варьировала от 8,05% у *Vaccinium uliginosum* до 25,31% у *Ribes rubrum*.

Результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (FSRG-2020-0019), исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-09-00361.

Список литературы

1. Karataeva T., Elyakova I., Danilova E., Fedorov A., Alekseeva N. Economic security problems of the Sakha Republic (Yakutia). Revista Espacios. 2020. Vol. 41 No. 07. P. 29.
2. Саввин А.А. Пища якутов до развития земледелия. Якутск. ИТИ, 2005. 376 с.
3. Петрова М.Н. Особенности сезонности питания в Якутии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 10. С. 84–90.
4. Черткова М.А., Белевцова В.И., Готовцева Л.П., Иванов А.А., Сергеева Н.С. Ягодные культуры в Республике Саха (Якутия) // Достижения науки и техники АПК. 2006. № 5. С. 22–23.
5. Исаев А.В. Недревесные растительные ресурсы Якутии: опыт расчета ущерба при хозяйственном освоении лесных территорий // Растения в холодных регионах: сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции «Растения в холодных регионах» (Якутск, 20–21 октября 2016 г.) Якутск: Издательский дом СВФУ, 2017. С. 87.
6. Курлович Л.Е., Косицын В.Н. Таксационный справочник по лесным ресурсам России (за исключением древесины). Пушкино: ВНИИЛМ, 2018. 282 с.
7. Кузнецова Л.В., Исаев А.П., Тимофеев П.А., Захарова В.А., Егорова А.А., Иванова Е.И., Сосина Н.К., Халилрахманова Г.Р., Новолапина М.В., Шурдук И.Ф., Ефимова А.П., Лыткина Л.П., Чикидов И.И., Галактионова Т.Ф., Бойченко А.М., Протопопов А.В., Протопопова В.В., Борисов Б.З., Данилова Н.С., Михалева Л.Г., Софронова Е.В. Лекарственные растения Якутии. Якутск: Бичик, 2016. 130 с.
8. Макаров А.А. Лекарственные растения Якутии, 4-е изд. Якутск: Бичик, 2001. 122 с.
9. Андреева Н.В., Малогулова И.Ш. Виды шикши как перспективный источник БАВ в условиях Якутии // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 9. С. 51–52.
10. Кочкин Р.А., Лобанов А.А., Андронов С.В., Кострицын В.В., Попов А.И., Лобанова Л.П., Кобелькова И.В., Кам-

баров АО. Эффективность шикши черной в коррекции холодного стресса // Вестник новых медицинских технологий, 2017. № 4 (24). С. 66–72.

11. Денисенко Т.А., Вишникин А.Б., Цыганок Л.П. Особенности взаимодействия 18-молибдодифосфата и реактива Фолина – Чокальтеу с фенольными соединениями. Аналитика и контроль. 2015. Т. 19. № 3. С. 242–251.

12. Кусакина М.Г., Суворов В.И., Чудинова Л.А. Большой практикум «Биохимия». Лабораторные работы: учеб. пособие. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет. 2012. 148 с.

13. Nour V., Trandafir I., Ionica M. Ascorbic acid, anthocyanins, organic acids and mineral content of some black and red currant cultivars. *Fruits*. 2011. Vol. 66. No. 5. P. 353–362.

14. Запрометов М.Н. Фенольные соединения и методы их исследования // Биохимические методы в физиологии растений. М.: Наука, 1971. С. 185–207.

15. Vilkickyte G., Raudone L., Petrikaite V. Phenolic fractions from *Vaccinium vitis-idaea* L. and their antioxidant and anticancer activities assessment. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9. No. 12. P. 1–20.

16. Mikulic-Petkovsek M., Schmitzer V., Slatnar A., Stampar F., Veberic R. Composition of Sugars, Organic Acids, and Total Phenolics in 25 Wild or Cultivated Berry Species. *Journal of Food Science*. 2012. Vol. 77. No. 10. P. 1064–1070.

17. Drincovich M.F., Voll L.M., Maurino V.G. Editorial: On the Diversity of Roles of Organic Acids. *Frontiers in Plant Science*. 2016. No. 7. P. 1–2.

СТАТЬИ

УДК 911.3:61

**ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ МИНЕРАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ
АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ****Токпанов Е.А., Жексембаев Д.Т., Кыдырбаева А.Т., Исабаев А.Т.***Жетысуский университет им. И. Жансугурова, Талдыкорган, e-mail: tokpanov60@mail.ru*

На данный момент в стране актуальна государственная программа духовной модернизации. Изучение уникальных мест Казахстана является одним из основных шагов в реализации этой политики государства. Программная статья Первого Президента РК – Лидера Нации Н.А. Назарбаева «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания» стала благодатным толчком для многих исследований. Целью настоящего исследования было исследование и анализ известных арасанских вод. Изучены и выявлены общие черты сходства природных лечебных источников Алматинской области. Особое внимание уделено результатам исследований, предполагающих выявление общих признаков природных минеральных источников, физико-химического состава вод, функций, факторов. Данные спектрального анализа измерены на атомно-абсорбционном спектрометре «Хитачи» (Япония) образца 180-50. В результате исследования было выявлено, что большая часть природных водных лечебных источников относится к числу трещинных, залегающих и циркулирующих в трещиноватых магматических, метаморфических и осадочных горных породах, богатых растворенными минеральными веществами, благоприятно воздействующих на организм человека, а также наличие естественных ритуальных мест привязок, освящаемых пациентами вблизи каждого из лечебных водных объектов. Эти места имеют легенды, определяющие лечебные свойства природных лечебных минеральных источников, которые служат основанием для посещения людей, имеющих хронические болезни. Основные признаки природных лечебных мест позволяют сделать вывод о том, что лечебный эффект, оказываемый воздействием на людей, ищущих ответы на свои проблемы, во многом основывается на психологических факторах.

Ключевые слова: арасан, природные места, минеральные воды, бальнеология, микроэлемент, лечебный результат

GENERAL FEATURES OF MINERAL SOURCES IN THE ALMATY REGION**Tokpanov E.A., Zheksembaev D.T., Kydyrbaeva A.T., Isabaev A.T.***Zhetysu Universit named after I. Zhansugurov, Taldykorgan, e-mail: tokpanov60@mail.ru*

At the moment, the state program of spiritual modernization is relevant in the country. The study of the unique places of Kazakhstan is one of the main steps in the implementation of this state policy. The program article of the First President of the Republic of Kazakhstan – Leader of the Nation N. Nazarbayev “Looking into the future: modernization of public consciousness” has become a fertile impetus for many studies. The purpose of this research was to study and analyze the sacred Arasanian waters. The common features of the similarity of the natural healing shrines of the Almaty region have been studied and identified. Particular attention is paid to the results of studies involving the identification of common features of natural sacred mineral springs, the physicochemical composition of waters, functions, factors affecting sacred places. Spectral analysis data were measured on a Hitachi atomic absorption spectrometer (Japan), sample 180-50. As a result of the study, it was revealed that most of the natural water healing sacred places are fissure, lying and circulating in fractured igneous, metamorphic and sedimentary rocks, rich in dissolved minerals, beneficially affecting the human body, as well as the presence of natural ritual bindings, consecrated by patients near each of the unique water bodies. Sacred places have legends that determine the healing properties of natural healing places, which serve as the basis for visiting people with chronic diseases. The main features of natural healing places allow us to conclude that the healing effect that affects people looking for answers to their problems is largely based on psychological factors.

Keywords: arasan, natural places, mineral waters, balneology, microelement, therapeutic result

В своей статье «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания» глава государства объявил о начале третьей модернизации Казахстана. Успех политических и экономических преобразований главным образом зависит от уровня общественного сознания, приоритет которого – духовность. Духовная модернизация сегодня – одна из самых актуальных задач.

В числе природных уникальных мест, на которые обратил внимание Первый президент Н.А. Назарбаев в программной статье «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания», опубликованной 12 апреля 2017 г., посещаемые людьми –

уникальные природные лечебные воды, почитаемые местным населением – минеральные воды, рощи, озера и горы, богатые минеральными веществами в составе воды и лечебных грязей [1].

К целебным природным уникальным минеральным источникам Алматинской области относятся: «Найзатапкан» (Панфиловский район), «Корасан ата» (Жамбылский район), «Шиирбай ата» (Кербулакский район), «Кандагатай ата», (Алакольский район), Альмерек ата» (Илийский район), сильно минерализованные соленые озера «Рай» (Аксуский район), Тузколь (Райымбекский район) и др.

Содержание различных химических элементов в составе минеральных водных источников региона позволяет исследовать бальнеологические свойства и вопросы определения пригодности для использования в лечебных целях. В ходе исследования был определен физико-химический и органолептический состав (цвет, запах, консистенция, структура) вышеуказанных минеральных водных источников. Результаты лабораторного анализа показали, что минеральные воды содержат детергенты, загрязняющие вещества, такие как тяжелые металлы, но не превышающие установленных пределов СанПиН.

Материалы и методы исследования

В период с 2017 по 2019 г. в разные сезоны на территории Алматинской области было отобрано 12 проб природных водных источников «Найзатапкан», «Корасан ата», «Аулие бастау». Аналитические работы

проводились в Национальной научной лаборатории акционерного общества «Центр науки о Земле, металлургии и обогащения». Для получения анализов проб использовался атомно-абсорбционный спектрометр «Хитачи» (Япония) образца 180-50.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным геологических карт и анализу научных работ ученых-бальнеологов, большая часть минеральных вод Алматинской области сосредоточена в биотитовых гранитах и метаморфических породах в зонах тектонических разломов [2; 3].

Природные целебные важные источники издавна служили родовым природным святилищем под открытым небом. Об этом свидетельствуют наскальные рисунки на территории природных источников «Найзатапкан», «Аулие бастау» и небольшая мечеть в пещере у истока «Корасан ата» (рис. 1, 2).



Рис. 1. Отпечатки, образованные в результате проникавших в трещину серого биотитового гранита, в природном источнике «Найзатапкан» и «Аулие бастау»



Рис. 2. Наскальные рисунки и пещеры, служившие древними природными храмами в целебных святилищах Алматинской области

1. Древние петроглифы, служащие святилищем под открытым небом на территории минерального источника Найзатапкан.
2. Мечеть в пещере минерального источника Арасан Корасан ата.

Эти места издавна используются населением Казахстана. Целебная слава источников привлекает большое количество туристов, желающих лечиться от различных хронических болезней из разных концов нашей страны и ближнего зарубежья [4, 5]. Среди них наиболее популярным являются родники Найзатапкан, Арасан-Корасан ата, озеро Рай и др. [6].

Минеральный источник Найзатапкан расположен у подножья горы Алтын-Эмель на территории одноименного государственного природного национального парка. Состоит из 10–12 источников на расстоянии не более 1–3 м друг от друга, выходящих из серых биотитовых гранитных пород. Средний расход воды составляет 5–6 л/мин, температура колеблется в пределах 16–21 °С.

Природный водный источник «Корасан ата» состоит из четырех минеральных источников, выходящих из трещин метаморфических горных пород ущелья реки Жаманты на горе Жетижол.

В связи с лечебным воздействием на организм человека растворенных минеральных веществ, содержащихся в водах трех родников (желудочный, почечный, сердечный) в Корасан ата местные жители считали его уникальным и использовали его в качестве лечения заболеваний желудка, сердечно-сосудистой системы, почек, суставов и других заболеваний. Вода сакрального Арасана «Корасан ата» в зависимости от состава катионов относится к кальциево-натриево-магниевым, а в зависимости от состава анионов – к сульфатно-гидрокарбонатно-хлоридным водам [7].

В связи с отсутствием в составе радона, содержания фтора, не превышающего допустимых санитарно-гигиенических пределов, вода минерального источника пригодна для питья (таблица).

Результаты спектрального анализа химического состава вод
родника «Корасан ата» и «Найзатапкан»

№	Показатели	Родник № 1 (желудочный)	Родник № 2 (почечный)	Родник № 3 (сердечный)	Найзатапкан
1	Запах, балл	0	0	0	0
2	Прозрачность	30	30	30	30
3	pH	6,7	6,55	6,31	8,97
4	Сухие остатки, мг/дм ³	339	374	389	325
5	Жесткость, ммоль/дм ³	1,39	1,23	1,39	1,3
6	Твердые примеси, мг/дм ³	82,0	87,0	119	97
7	Щелочность, моль/дм ³	1,0	0,76	0,88	1,0
8	Кальций, мг/дм ³	19,9	19,3	18,9	20
9	Магний, мг/дм ³	4,74	3,20	5,28	4,0
10	Железо, мг/дм ³	0,21	0,17	0,81	0,022
11	Натрий+ калий мг/дм ³	82,32	81,74	80,67	102,5
12	Хлориды, мг/дм ³	33,1	33,1	33,1	60
13	Сульфаты, мг/дм ³	169,2	176,6	144,0	139
14	Гидрокарбонаты, мг/дм ³	61,0	46,4	53,7	61,0
15	Фториды, мг/л	2,45	2,88	2,71	–
16	Фосфор, мг/дм ³	0,001	0,002	0,002	–
17	Фосфаты, мг/дм ³	0,003	0,005	0,005	–
18	Аммоний, мг/дм ³	0,003	0,001	0,001	–
19	Ортокремниевая кислота мг/дм ³	36,0	38,3	37,2	–
21	Нитраты, мг/дм ³	–	–	–	–
22	Общая минерализация, мг/дм ³	411,38	401,7	378,38	391,5

Исследования источников минеральных вод позволили сопоставить химический состав. Согласно результатам спектрального анализа, проведенного в специализированной лаборатории, представленной в таблице, вода сакрального родника Корасан ата содержит 11, а «Найзатапкан» – 9 элементов таблицы Менделеева. В частности, среди них наибольшее распространение получили K, Na, Ca, Mg (таблица, рис. 3 и 4). Жесткость колеблется в пределах 1,23–1,39 ммоль/дм³ (таблица). Вода Найзатапкан в отличие от сакрального родника Корасан ата мягкая, pH – 8,97.

В составе воды родника Найзатапкан из катионов преобладают калий и натрий. Их содержание 102,5 мг/л общая минерализация 391,5 мг/л. Содержание сульфата в Найзатапкане по сравнению с первым сакральным родником Корасан ата на 17,86 % (30,2 мг/дм³), со вторым на 21,3 % (37,6 мг/дм³),

с третьим на 3,87 % (5,6 мг/дм³) ниже, хлориды приблизительно на 50 %, а калий-натрия на 20,25 % больше, чем во всех трех родниках. В отличие от трех родников Корасан ата в составе Найзатапкан отсутствуют фосфор, фосфаты, фториды, аммоний, нитраты, ортокремниевая кислота (таблица).

По результатам анализа химического состава источника 2 (таблица) удельный вес K + Na составил 20,34 %; Ca 4,8 %; хлоридов 8,04 %; гидрокарбонатов 11,55 %, ортокремниевой кислоты 9,53 %. А содержание Mg показало 0,79 %; сульфатов 43,96 %; фторидов 0,71 %; содержание иона Fe равно 0,04 % (рис. 4).

Спектральный анализ пробы воды в специализированных лабораториях показал небольшое различие химического состава, общей минерализации и жесткости родников Корасан Ата и Найзатапкан (таблица).



Рис. 3. Различия в удельном весе основных химических элементов в водных источниках 1 (желудочный) и 2 (почечный) в арасане Корасан ата



Рис. 4. Различия в удельном весе основных химических элементов в водных источниках 2 (почечный) и 3 (сердечный) в арасане Корасан ата

Согласно отзывам ученых-бальнеологов и врачей, можно сделать вывод, что люди, которые пьют минеральную воду, благодаря тому, что магний, натрий, калий улучшают функцию сердечно-сосудистой системы, быстрее излечиваются от болезней. Сравнительный анализ химического состава вод родников Корасан ата и Найзатапкан показывает, что в зависимости от состава горных пород доля основных химических элементов различна, в частности, доли в Mg, K, Na, Ca, Cl [8, 9].

Сравниваемые источники имеют практически одинаковые значения отдельных параметров. Это может свидетельствовать об обоснованности народного назначения для лечебных целей источников обследованных месторождений.

Отсутствие генерального плана развития месторождений, которые пользуются большим спросом у местных жителей и других регионов Казахстана, отсутствие транспортной и коммуникационной систем объектов инфраструктуры ограничивают использование данного минерального источника в лечебно-оздоровительных целях.

Заключение

Полевые исследования показали, что большинство природных сакральных родников на территории Алматинской области относятся к числу трещинных слабо и умеренно минерализованных подземных вод, насыщенных растворенными химическими элементами в зоне тектонических разломов.

По результатам спектрального анализа физико-химические свойства исследуемых проб воды родников соответствуют нормативным показателям СанПиН лечебных вод, используемых в бальнеологии и физиотерапии.

В составе минеральной воды преобладает доля ионов Na, Cl, K, Ca, Mg, гидрокарбоната и сульфата.

Микроэлементы, содержащиеся в родниках Найзатапкан и Корасан ата, благотворно влияют на организм человека и мо-

гут быть использованы в лечебных целях при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и других болезней.

Сравнительный анализ физико-химических параметров отдельных источников показал, что они имеют практически одинаковые значения, что свидетельствует об обоснованности народного назначения для лечебных целей.

Список литературы

1. Нурсултан Назарбаев – Болашаққа бағдар: рухани жаңғыру. Ориентация в будущее: духовное возрождение. Статьи, интервью, выступления, экспертные комментарии и справочно-аналитические материалы. Астана: 2017. <http://www.kisi.kz/uploads/33/files/UVdk2ZAK.pdf> (дата обращения: 23.01.2021).
2. Абдуллин А.А. Геология Казахстана. Алма-Ата: Наука, 1981. 280 с.
3. Мухитдинова Р.А., Омаров К.М. Возможности развития лечебно-оздоровительного и сакрального туризма минерального источника «Найзатапкан» у подножья горы Алтынемель // Вестник КазНПУ им. Абая. 2018. № 4 (58). С. 193–200.
4. Карменова Н.Н., Тлеубергенова К.А. Пути развития рекреационных ресурсов Алматинской области // Природное и культурное наследие: междисциплинарные исследования, сохранение и развитие: коллективная монография по материалам IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. (Санкт-Петербург, 2020 г.), СПб.: Издательство Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена, 2020. С. 249–252.
5. Baimyrzaev K.M., Andasbaev E.S., Tokpanov E.A. The value of the hydro resources of Lake Zhalanashkol for the development of health tourism and recreation in the Republic of Kazakhstan // Revista ESPACIOS. 2018. Vol. 39. No. 18. P. 218–223.
6. Исследование гидроминеральных ресурсов озера Рай с целью развития лечебно-оздоровительного туризма и отдыха // Вопросы географии и геоэкологии. № 1 (49). 2020. С. 87–91.
7. Джетимов М.А., Бутенова А.К., Мукашева Д.М., Маманова С.А. Химический состав минеральной родниковой воды «Аманбастау» // Вестник Жетысуйского государственного университета им. И. Жансугурова. №4. 2017. С. 275–281.
8. Пономаренко Г.Н., Федяева С.И. Современные методы исследования лечебных эффектов питьевых минеральных вод у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ и гепато-билиарно-панкреатической системы // Медицинская гидрология и реабилитация. 2006. Т. 4. № 3. С. 73–77.
9. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Назаренко Л.Ю. Внутреннее применение минеральных вод / В кн. Диетология: Руководство. СПб.: Издательство Питер, 2008. 253 с.

СТАТЬИ

УДК 617-089.844

ДИНАМИКА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АУТО- И АЛЛОПЛАСТИЧЕСКИХ МЕТОДАХ ГЕРНИОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАХОВЫХ ГРЫЖ¹Айтиев У.А., ¹Ашимов Ж.И., ¹Динлосан О.Р., ¹Тургунбаев Т.Э.,
²Элеманов Н.Ч., ²Турдалиев С.А.¹*Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, Бишкек, e-mail: khalif.kgma@gmail.com;*²*Национальный хирургический центр, Бишкек*

В статье приводится анализ динамики иммунологической реактивности у больных двух клинических групп, в которые включены 40 пациентов с паховыми грыжами, которым произведены ауто- и аллопластический метод герниопластики при паховых грыжах. Динамика иммунологической реактивности была изучена при помощи определения уровня субпопуляции лимфоцитов с рецепторами CD3, CD4, CD8, CD20, интерлейкин 6, интерлейкин 10, иммуноглобулины А, М, G. В ходе сравнения полученных результатов исследования отмечено, что в группе аллопластических методов герниопластики в послеоперационном периоде достоверно отличались от исходного в сторону незначительного повышения. Содержание лейкоцитов составило $4,8 \pm 0,9$, моноцитов $7,0 \pm 2,3$, лимфоцитов $28,2 \pm 3,2$. Динамика субпопуляций Т лимфоцитов составила CD3 – $48,6 \pm 10,8$, CD4 – $28,3 \pm 5,7$, CD8 – $32,07 \pm 5,7$, CD20 – $13,1 \pm 2,6$. В данной группе динамика уровня клеток также имела тенденцию к повышению. Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов на 7 день лечения в обеих клинических группах имела тенденцию к повышению. В группе аутопластических методов исходный уровень Ил-6 составлял $7,5 \pm 3,6$, на 7 сутки – $9,05 \pm 3,4$. Исходный уровень IgM был равен $5,6 \pm 2,5$, а на 7 сутки – $7,2 \pm 2$, отмечаются достоверные различия в сторону повышения титров в послеоперационном периоде. Содержание IgG у обеих групп до операции составило $10,1 \pm 5,5$ и $8,1 \pm 4,2$ соответственно. На 7 сутки показатели составили $14,2 \pm 3,5$ и $9,2 \pm 2,5$ соответственно. При этом значение в группе аутопластических методов в послеоперационном периоде выше исходных значений примерно на 2%.

Ключевые слова: иммунологическая реактивность, иммунный ответ, иммунокомпетентные клетки, ауто- и аллопластика

DYNAMICS OF IMMUNE REACTIONS IN AUTO AND ALLOPLASTIC METHODS OF HERNIOPLASTY IN SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA¹Aytiev U.A., ¹Ashimov Zh.I., ¹Dinlosan O.R., ¹Turgunbaev T.E.,
²Elemanov N.Ch., ²Turdaliev S.A.¹*Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S.B. Daniyarov, Bishkek, e-mail: khalif.kgma@gmail.com;*²*National Surgical Center, Bishkek*

The article analyzes the dynamics of immunological reactivity in patients of two clinical groups, which included 40 patients with inguinal hernias, who underwent auto and alloplastic hernioplasty for inguinal hernias. The dynamics of immunological reactivity was studied by determining the level of a subpopulation of lymphocytes with receptors CD3, CD4, CD8, CD20, interleukin 6, interleukin 10, immunoglobulins A, M, G. period significantly differed from the initial in the direction of a slight increase. The content of leukocytes was 4.8 ± 0.9 , monocytes 7.0 ± 2.3 , lymphocytes 28.2 ± 3.2 . The dynamics of T lymphocyte subpopulations was CD3 – 48.6 ± 10.8 , CD4 – 28.3 ± 5.7 , CD8 – 32.07 ± 5.7 , CD20 – 13.1 ± 2.6 . In this group, the dynamics of the cell level also tended to increase. The concentration of cytokines and immunoglobulins on the 7th day of treatment in both clinical groups tended to increase. In the group of autoplasic methods, the initial level of IL-6 was 7.5 ± 3.6 , on the 7th day – 9.05 ± 3.4 . The initial level of IgM was 5.6 ± 2.5 , and on the 7th day – 7.2 ± 2 , there are significant differences in the direction of increasing titers in the postoperative period. The IgG content in both groups before surgery was 10.1 ± 5.5 and 8.1 ± 4.2 , respectively. On the 7th day, the indicators were 14.2 ± 3.5 and 9.2 ± 2.5 , respectively. At the same time, the value in the group of autoplasic methods in the postoperative period is higher than the initial values by about 2%.

Keywords: immunological reactivity, immune response, immunocompetent cells, auto and alloplasty

По данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) паховыми грыжами страдает около 3–6% населения, среди которых у лиц мужского пола данное заболевание встречается в 6–7% случаев, у лиц женского пола в 2,5% случаев [1, 2]. Герниология остается одной из самых популярных отраслей хирургии. Это связано

с частотой встречаемости грыж, в частности паховых, на долю которых приходится 70–80%. При том что страдают преимущественно лица трудоспособного возраста. Основной вид лечения данного заболевания – оперативный. Но, несмотря на вековой опыт лечения данного заболевания, остаётся множество нерешенных вопросов,

в частности рецидивы, которые возникают в 2–7 % случаев [2, 3].

Предложено огромное количество методик пластики пахового канала. Проблема поиска и выбора безрецидивного способа хирургического лечения больных с паховыми грыжами была и продолжает оставаться актуальной [1–3].

Неудовлетворительные показатели после операции влияют и на качество жизни в целом [4]. Среди лечебных мероприятий с конкретной патогенетической направленностью важное значение имеет иммунокоррекция [4, 5].

К настоящему времени накоплен значительный опыт по применению разнообразных способов протезирования. Все аллопластические операции специфичны. Формирование ложа для протеза, его размещение и фиксация повышают сложность, травматичность и длительность вмешательства. Не всегда аллопластика достаточно надежна и функциональна. Имплантирование в рану чужеродного материала ухудшает условия её заживления и повышает частоту раневых осложнений до 40 % [2, 3].

При герниопластике (способ «onlay») сетчатый имплантат после ушивания грыжевых ворот укладывается на апоневроз передней брюшной стенки и фиксируется по периметру, отступая от края грыжевых ворот не менее чем на 1–1,5 см. Для его подшивания используются как непрерывный, так и узловый виды швов. Предпочтительнее использовать монополь того же материала, что и имплантат, с условным номером 0 или 1, эксплантат фиксируется по методике «onlay» с минимальным натяжением краев грыжевого дефекта.

Иммунологическая реактивность организма на различные по структуре, толщине, жесткости и химической структуре эндопротезы является наиболее актуальным вопросом современной герниологии. Игнорирование этих свойств в контексте течения раневого процесса может сделать сомнительной и неоднозначной оценку результата лечения [5, 6].

Хирургический подход к лечению грыж остается основным вариантом реконструкции брюшной стенки, а исследования в области иммунологии, а именно разработка методов направленной иммунокоррекции повысят вероятность успеха лечения таких пациентов [7, 8].

Цель исследования – изучить иммунную реакцию у больных с паховыми грыжами, у которых произведены ауто- и аллопластический метод герниопластики.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 40 пациентов с паховыми грыжами. Больные были раз-

делены на 2 группы. В исследование было включено 25 мужчин (62,25 %) со средним возрастом $45,6 \pm 2,3$ лет и 15 женщин (37,5 %), средний возраст которых составил $57,2 \pm 3,2$ лет.

В группе аутопластических методов было 20 пациентов, которым произведена пластика пахового канала по Бассини с использованием стандартных нитей капрон (полиамидная, синтетическая, скрученная) Волошь™. В группе аллопластических методов было 20 пациентов, которым произведена пластика пахового канала по Лихтенштейну. Пластика Лихтенштейна остается самой распространенной операцией в мире, применяемой в лечении паховой грыжи. Кожа и подкожная клетчатка рассекаются на 2 см выше и параллельно паховой складке. Вскрывается апоневроз наружной косой мышцы. Апоневроз наружной косой мышцы отделяется от семенного канатика до паховой связки, семенной канатик берется на держалку. Из элементов семенного канатика выделяется грыжевой мешок и без вскрытия погружается в брюшную полость. Выкраивается сетка, обычно мы используем синтетический полипропиленовый эндопротез размером 10x12 см. Первым швом медиальный край сетки подшивается к надкостнице лонной кости. Затем непрерывным швом нижний край сетки подшивается к паховой связке. После этого выкраивается отверстие под семенной канатик. Канатик помещается в отверстие. Отдельными узловыми швами верхний край сетки подшивается к сухожильной части внутренней косой мышцы. Последним швом края сетки сшиваются позади семенного канатика. При этом края не только сшиваются, но и подшиваются к паховой связке. Этот прием позволяет точно дозировать диаметр отверстия для семенного канатика. Непрерывным швом ушивается апоневроз наружной косой мышцы, отдельными швами монофиламентными нитями – собственная фасция подкожной клетчатки.

Все больные оперированы в период с декабря 2020 г. по апрель 2021 г. в Национальном хирургическом центре министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

В группе аллопластических методов применяли полипропиленовые сетки со стандартным плетением производства Altaylar Medical (Турция). Прочность на разрыв: 18 кг/см², вес сетки: 70 г/м², толщина нити: 0,15 мм, толщина сетки: 0,56 мм, размер пор: 1,2–1,4 мм.

Предоперационная подготовка больных зависела от величины грыжи, сопутствующих заболеваний и данных предоперационного обследования.

При грыжах малых и средних размеров, как правило, специальной подготовки не требовалось, при больших и гигантских выполнялась специальная подготовка: подготовка дыхательной системы (дыхательная гимнастика, ношение бандажа), подготовка кишечника (диета, очистительная клизма), при наличии сопутствующих заболеваний проводилась соответствующая терапия для создания стойкой компенсации.

При исследовании у пациентов применяли однократную предоперационную антибиотикопрофилактику препаратами Метронидазол 100,0 и Цефазолин 1,0 внутривенно капельно.

Произведена комплексная оценка иммунного статуса до операции и после. В ходе исследования были изучены субпопуляции лимфоцитов с рецепторами CD3, CD4, CD8, CD20, интерлейкин 6, интерлейкин 10. Иммуноглобулины А, М, G проводили следующим методом. Для анализа использована сыворотка крови пациентов и набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации Ig А, М, G фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Применен твердофазовый метод иммуноанализа, основанный на принципе «сэндвича». Анализ проводился в две стадии. На первой стадии калибровочные образцы с известной концентрацией Ig А, М, G и анализируемые образцы инкубировались в лунках стриптированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к Ig А, М, G к легким цепям иммуноглобулинов человека с пероксидазой. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы выявлялись ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (тетра-метилбензидина). Интенсивность окраски хромогена была пропорциональна концентрации

Ig А, М, G в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитывались фотометрически. Концентрацию Ig А, М, G определяли по калибровочному графику. Все исследования проведены в иммунологической лаборатории НЦФ МЗ КР (исполнители: зав. лабораторией – к.м.н. Е.В. Дуденко и С. Сыдыкова).

Для парной оценки использовали критерии Стьюдента. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Статистически достоверным различиями считались при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходное содержание иммунокомпетентных клеток первого звена особо не отличалось в исследуемых группах. Так, содержание лейкоцитов и моноцитов в группе аутопластики составило $5,4 \pm 1,0$ и $5,6 \pm 2,5$ соответственно. Лимфоциты были в пределах $28,3 \pm 6,1$. Исходное содержание иммунокомпетентных клеток вторичного звена до операции составило: содержание CD3 – $47,2 \pm 12,9$, CD4 – $26,7 \pm 6,1$, CD 8 – $30,2 \pm 5,5$, CD 20 – $12,5 \pm 3,6$ (табл. 1).

В послеоперационном периоде уровень лейкоцитов составил $5,2 \pm 1,01$, тогда как уровень моноцитов был незначительно повышен и составил $5,6 \pm 2,4$, в динамике уровень лимфоцитов составил $30,3 \pm 5,8$, что немного превышает исходные показатели. Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов составила: CD3 – $49,05 \pm 12,6$, CD4 – $28,3 \pm 5,7$, CD8 – $31,8 \pm 5,6$, CD20 – $14,05 \pm 3,4$. Как видно из таблицы, в группе аутопластического метода герниопластики показатели всех иммунокомпетентных клеток имели тенденцию к повышению.

Таблица 1

Сравнительные показатели динамики иммунокомпетентных клеток в обеих клинических группах

Показатели	Аутопластический метод		Аллопластический метод	
	До операции (n = 20)	7 сутки (n = 20)	До операции (n = 20)	7 сутки (n = 20)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,4 \pm 1,0$	$5,2 \pm 1,01$	$4,8 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,9^*$
Моноциты, %	$5,6 \pm 2,5$	$5,6 \pm 2,4$	$5,5 \pm 2,5$	$7,0 \pm 2,3^*$
Лимфоциты, %	$28,3 \pm 6,1$	$30,3 \pm 5,8$	$26,2 \pm 4,01$	$28,2 \pm 3,2^*$
GD3+ $\times 10^9$ кл/л	$47,2 \pm 12,9$	$49,05 \pm 12,6$	$47,4 \pm 10,7$	$48,6 \pm 10,8^*$
CD4- $\times 10^9$ кл/л	$26,7 \pm 6,1$	$28,3 \pm 5,7$	$26,9 \pm 5,9$	$28,3 \pm 5,7$
CO8+ $\times 10^9$ кл/л	$30,2 \pm 5,5$	$31,8 \pm 5,6$	$30,4 \pm 4,05$	$32,07 \pm 5,7^*$
CD20+ $\times 10^9$ кл/л	$12,5 \pm 3,6$	$14,0 \pm 3,4$	$12,07 \pm 3,05$	$13,1 \pm 2,6^*$

* – $p \leq 0,05$.

В группе аллопластических методов герниопластики до операции уровень лейкоцитов составил $4,8 \pm 1,1$, моноцитов $5,5 \pm 2,5$, лимфоцитов $26,2 \pm 4,01$. При исследовании исходного иммунного статуса у пациентов с аллопластикой содержание субпопуляций Т-клеток составило: CD3 – $47,4 \pm 10,7$, CD4 – $26,9 \pm 5,9$, CD8 – $30,4 \pm 4,05$, CD20 – $12,07 \pm 3,05$.

Динамика уровня иммунокомпетентных клеток в послеоперационном периоде в этой группе достоверно отличалась от исходного в сторону незначительного повышения. Так содержание лейкоцитов составило в послеоперационном периоде $4,8 \pm 0,9$, моноцитов $7,0 \pm 2,3$, лимфоцитов $28,2 \pm 3,2$.

Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов составила CD3 – $48,6 \pm 10,8$, CD4 – $28,3 \pm 5,7$, CD8 – $32,07 \pm 5,7$, CD20 – $13,1 \pm 2,6$. В данной группе динамика уровня клеток также имела тенденцию к повышению.

Как следует из табл. 2, исходные концентрации цитокинов и иммуноглобулинов были в пределах нормальных значений в обеих группах. Однако на 7 день в послеоперационном периоде в обеих клинических группах показатели имели тенденцию к повышению. Особенно это выявлено в группе аутопластических методов. Так, до операции уровень ИЛ-6 составлял $7,5 \pm 3,6$, на 7 сутки послеоперационного периода концентрация ИЛ-6 имела тенденцию к повышению и составила $9,05 \pm 3,4$.

Исходный уровень IgM в группе аутопластических методов $5,6 \pm 2,5$ и его содержание на 7 сутки $7,2 \pm 2,6$ соответственно имели достоверные различия в сторону повышения титров в послеоперационном периоде.

Содержание IgG у больных с паховыми грыжами обеих групп до операции составило $10,1 \pm 5,5$ и $8,1 \pm 4,2$ соответственно. Следует отметить, что в группе аутопластических методов исходные показатели были выше значений в группе аллопластических методов.

На 7 сутки в послеоперационном периоде в обеих группах показатели соста-

вили $14,2 \pm 3,5$ и $9,2 \pm 2,5$ соответственно. При этом значение в группе аутопластических методов в послеоперационном периоде выше исходных значений примерно на 2%.

Исходные концентрации IgA в обеих группах до операции были в пределах нормальных значений и составили $2,4 \pm 1,3$ и $3,2 \pm 1,7$ соответственно. На 7 сутки в послеоперационном периоде значения были выше исходных значений, но были в пределах верхней границы нормы $2,8 \pm 3,3$ и $3,8 \pm 2,0$ соответственно.

При проведении иммунологического мониторинга у больных с паховыми грыжами ($n = 40$) изучены исходные значения иммунологической реактивности, в послеоперационном периоде на 7 сутки отчетливо произошли сдвиги в сторону повышения некоторых значений в частности (лейкоциты в группе аутопластики $+0,2 \pm 0,01$, тогда как в группе аллопластики были в пределах исходных значений и повышение составило $+0,0 \pm 0,2$). Моноциты $0 \pm 0,1$, тогда как в группе аллопластики данный показатель превысил $+1,5 \pm 0,2$. В сравнении лимфоцитов особых различий в обеих группах не выявлено, и повышение уровня составило $+2 \pm 0,3$ и $+2 \pm 0,81$ соответственно.

Отчетливо видно повышение концентрации Т и В лимфоцитов с рецепторами GD3, CD4, CD8, CD20 в послеоперационном периоде в группе аутопластики и составило $+1,85 \pm 0,3$, $+1,6 \pm 0,4$, $+1,6 \pm 0,1$, $+1,5 \pm 0,2$ соответственно. В это же время исходя из исходных значений в группе аллопластики данные показатели были немного ниже в послеоперационном периоде и повышение составило $+1,2 \pm 0,1$, $+1,4 \pm 0,2$, $+1,67 \pm 0,65$, $+1,03 \pm 0,45$ соответственно.

Уровень цитокинов также имел тенденцию к повышению в группе аутопластики уровень ИЛ6 и ИЛ 10 в послеоперационном периоде повысился на $+1,55 \pm 0,2$ и $+1 \pm 0,9$ соответственно. В группе аллопластики данные показатели составили ИЛ 6 $+0,9 \pm 1,2$, ИЛ 10 $+0,8 \pm 1,2$.

Таблица 2

Сравнительные показатели цитокинов и иммуноглобулинов в обеих клинических группах

Показатель	Аутопластический метод		Аллопластический метод	
	До операции n = 20	После операции 7 суток n = 20	До операции n = 20	После операции 7 суток n = 20
ИЛ-6, г/мл	$7,5 \pm 3,6$	$9,05 \pm 3,4$	$7,2 \pm 2,7$	$8,1 \pm 1,5^*$
ИЛ-10, г/мл	$4,7 \pm 3,4$	$5,7 \pm 2,5$	$4,4 \pm 2,7$	$5,2 \pm 1,5^*$
Ig M, г/л	$5,6 \pm 2,5$	$7,2 \pm 2,6$	$3,6 \pm 2,7$	$4,8 \pm 1,3^*$
Ig G, г/л	$10,1 \pm 5,5$	$14,2 \pm 3,5$	$8,1 \pm 4,2$	$9,2 \pm 2,5^*$
Ig A, г/л	$2,4 \pm 1,3$	$2,8 \pm 3,3$	$3,2 \pm 1,7$	$3,8 \pm 2,01^*$

* – $p \leq 0,05$.

В то же время отчетливо видно повышение титров гуморального звена, которое проявлялось повышением концентрации IgG в группе аутопластики по сравнению с показателями группы аллопластики $+4,1 \pm 2,0$ г/л против $-+1,1 \pm 1,7$. Повышение уровня в группе аутопластики в послеоперационном периоде составило $+0,4 \pm 2,0$, $+1,6 \pm 0,1$. Динамика повышения уровня IgA и IgM в группе аллопластики составила $+0,6 \pm 0,31$, $+1,2 \pm 1,4$ соответственно.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал, что динамика иммунологической реактивности у больных с паховыми грыжами достоверно увеличилась на 7 сутки послеоперационного периода, по сравнению с исходными данными по всем исследуемым параметрам.

Особенно отчетливо заметно это в группе аутопластики, где применяли стандартные плетеные шовные материалы. Так в группе аутопластики динамика иммунологической реактивности и иммунный ответ на произведенную операцию немного выше, чем в группе аллопластического метода герниопластики. Уровень IgM на 7 сутки составил $7,2 \pm 2,6$, содержание IgG – $14,2 \pm 3,5$, концентрация IgA – $2,8 \pm 3,3$. При этом значение в группе аутопластических методов в послеоперационном периоде выше исходных значений примерно на 2%. Повышение концентрации Т и В лимфоцитов с рецепторами GD3, CD 4, CD8, CD20 в послеоперационном периоде в группе аутопластики и со-

ставляло $+1,85 \pm 0,3$, $+1,6 \pm 0,4$, $+1,6 \pm 0,1$, $+1,5 \pm 0,2$ соответственно.

Проведенные исследования дают основание полагать, что плетеные шовные материалы в современной герниохирургии дают более высокую иммунологическую реактивность. Что в свою очередь повышает риск воспалительных раневых осложнений в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Абоев А.С., Куличев А.А. Хирургическое лечение паховых грыж // Хирургия. 2006. № 3. С. 55–58.
2. Протасов А.В., Богданов Д.Ю., Навид М.Н. Безна-тяжная пластика гигантских грыж передней брюшной стенки // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2017. № 1 (2). С. 21–29.
3. Соколов С.В. Хирургическая тактика при лечении пупочных и паховых грыж у детей с дисплазией соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2016. 186 с.
4. Турсуметов А.А., Аскараров Т.А., Зупаров К.Ф. Клинико-иммунологические аспекты диагностики и лечения послеоперационных вентральных грыж // Проблемы биологии и медицины. 2020. № 5. Т. 122. С. 274–277.
5. Чотчаев М.К. Способ реконструктивной операции пахового канала при рецидивных паховых грыжах: дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2017. 202 с.
6. Alawadi Z.M., Leal I.M., Flores J.R., Holihan J.L., Henchcliffe B.E., Mitchell T.O., Ko T.C., Liang M.K., Kao L.S. Underserved Patients Seeking Care for Ventral Hernias at a Safety Net Hospital: Impact on Quality of Life and Expectations of Treatment. J Am Coll Surg 2017. Vol. 224. P. 26–34.
7. Cherla D.V., Moses M.L., Viso C.P., J.L. Holihan, Flores-Gonzalez J.R., Kao L.S., Ko T.C., Liang M.K. Impact of Abdominal Wall Hernias and Repair on Patient Quality of Life. World J Surg 2018. Vol. 42. P. 19–25.
8. Oberg S., Andersen K., Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. Front. Surg. 2017. Vol. 4 (52). P. 1–8.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАТЯЖНЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

Боконбаева С.Д., Зейвальд С.В., Афанасенко Г.П.

Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru, galina_afanasenko@mail.ru

Патологические неонатальные желтухи характеризуются повышением уровня билирубина выше физиологических норм. Риск тяжелой желтухи и токсического влияния на головной мозг у недоношенных детей выше, чем у доношенных новорожденных. Исследование различий течения патологической гипербилирубинемии среди доношенных и недоношенных детей началось сравнительно недавно, что обуславливает актуальность нашего исследования. Целью нашего исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных патологических желтух у недоношенных и доношенных детей для расширения и усовершенствования лечебно-профилактических программ. Объектом исследования явились новорожденные с патологической желтухой, которые были разделены на группы: недоношенные новорожденные (198 детей) и доношенные новорожденные (205 детей). Клинико-лабораторные показатели проявления желтухи оценивались по шкале Крамера, уровню ретикулоцитов, гемоглобина, билирубина сыворотки крови. Диагностика внутриутробных инфекций (ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, краснухи) проводилась с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В результате нашего исследования выявлено, что особенностью структуры неонатальных патологических желтух является преобладание желтух смешанного генеза. В этиологии ВУИ достоверно чаще отмечаются микст-инфекции с выраженным полиморфизмом у недоношенных детей. Исследования позволяют констатировать, что у всех больных отмечаются достоверно высокие показатели общего билирубина и его непрямой фракции при желтухах различного генеза, более выраженные у недоношенных детей. В практической медицине идентичные показатели билирубинометрии позволяют рекомендовать более доступный, щадящий и безопасный метод транскутанной билирубинометрии.

Ключевые слова: недоношенные, новорожденные, патологические желтухи, гипербилирубинемия, внутриутробные инфекции, билирубин, показатели крови

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE

Bokonbaeva S.D., Zeivald S.V., Afanasenko G.P.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru, galina_afanasenko@mail.ru

Pathological neonatal jaundice is characterized by an increase of bilirubin level above the physiological norms. The risk of severe jaundice and toxic effects on the brain in premature infants is higher than in full-term newborns. The study of differences in the course of pathological hyperbilirubinemia among full-term and premature infants is began relatively recently, which determines the relevance of our study. The aim of our research is to study the clinical and laboratory features of the course of neonatal pathological jaundice in premature and full-term children to expand and improve treatment and prevention programs. The object of the study was newborns with pathological jaundice, which were divided in two groups: premature newborns (198 children) and full-term newborns (205 children). Clinical and laboratory indicators of jaundice were evaluated on the Kramer scale, the level of reticulocytes, hemoglobin, and serum bilirubin. Diagnosis of intrauterine infections (HSV, CMV, chlamydia, mycoplasma, toxoplasma, rubella) was carried out using immuno-enzyme analysis (IEA). As a result of our study, it was revealed that the peculiarity of the structure of neonatal pathological jaundice is the predominance of jaundice of mixed genesis. In the etiology of IUI, mixed infections with pronounced polymorphism are significantly more common in premature infants. Studies allow us to state that all patients have significantly high levels of total bilirubin and its indirect fraction in jaundice of various origins, more pronounced in premature infants. In practical medicine, identical indicators of bilirubinometry allow us to recommend a more affordable, gentle and safe method of transcutaneous bilirubinometry.

Keywords: premature infants, newborns, pathological jaundice, hyperbilirubinemia, intrauterine infections, bilirubin, blood parameters

Патологические неонатальные желтухи характеризуются повышением уровня билирубина выше физиологических норм, что может привести к токсическому влиянию на головной мозг [1–3]. У недоношенных детей более высокий риск тяжелой желтухи с билирубин-индуцированной нейротоксичностью, чем у доношенных детей, обусловлен повышенной выработкой билирубина,

морфофункциональной незрелостью печени при поглощении и конъюгации билирубина и повышенной энтерогепатической циркуляции билирубина из-за незрелости кишечника и отсроченного энтерального кормления [4, 5]. Риск тяжелой желтухи и нейротоксичности НБ у недоношенных детей выше, чем у доношенных новорожденных [6, 7]. Исследование различий тече-

ния патологической гипербилирубинемии среди доношенных и недоношенных детей началось сравнительно недавно [8]. Переход на критерии живорожденности ВОЗ, повышение перинатальной заболеваемости и смертности в Кыргызстане обуславливает актуальность исследования патологических неонатальных желтух.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения неонатальных патологических желтух у недоношенных и доношенных детей для расширения и усовершенствования лечебно-профилактических программ.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились новорожденные с патологической желтухой, которые были разделены на группы: 1-я группа – недоношенные новорожденные (198 детей), 2-я группа – доношенные новорожденные (205 детей).

Оценка тяжести состояния в клинике проводилась по изменению показателей билирубина (зона нормального уровня билирубина, зона показаний к фототерапии, зона показаний к заменному переливанию крови) в соответствии с номограммой Бутани в различные сроки гестации до 14 дней. После двух недель предлагается подразделение желтух по уровню общего билирубина на 3 степени тяжести: 1 степень (до 80 мкмоль/л), 2 степень (от 80 до 300 мкмоль/л) и 3 степень (более

300 мкмоль/л). Клинико-лабораторные показатели проявления желтухи оценивались по шкале Крамера, уровню ретикулоцитов, гемоглобина, билирубина сыворотки крови. Определение уровня билирубина также проводилось с помощью транскутанной билирубинометрии аппаратом Билитест-2000. Диагностика внутриутробных инфекций (ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, краснухи) проводилась с помощью ИФА. Все данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны с помощью прикладного пакета SPSS 16.0. Достоверными результатами считаются при показателе $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе структуры установлено преобладание (77,07%, $p < 0,001$), желтух смешанного генеза. Далее следуют желтухи конъюгационного и гемолитического генеза (рис. 1).

Анализ тяжести гипербилирубинемии по шкале Крамера определил, что как у недоношенных, так и у доношенных детей преобладают $p < 0,001$ желтухи смешанного генеза (рис. 2).

При анализе периферической крови установлено, что уровень гемоглобина в крови у недоношенных и доношенных детей не превышает возрастных нормативов ($p > 0,05$) при желтухах различного генеза (рис. 3).

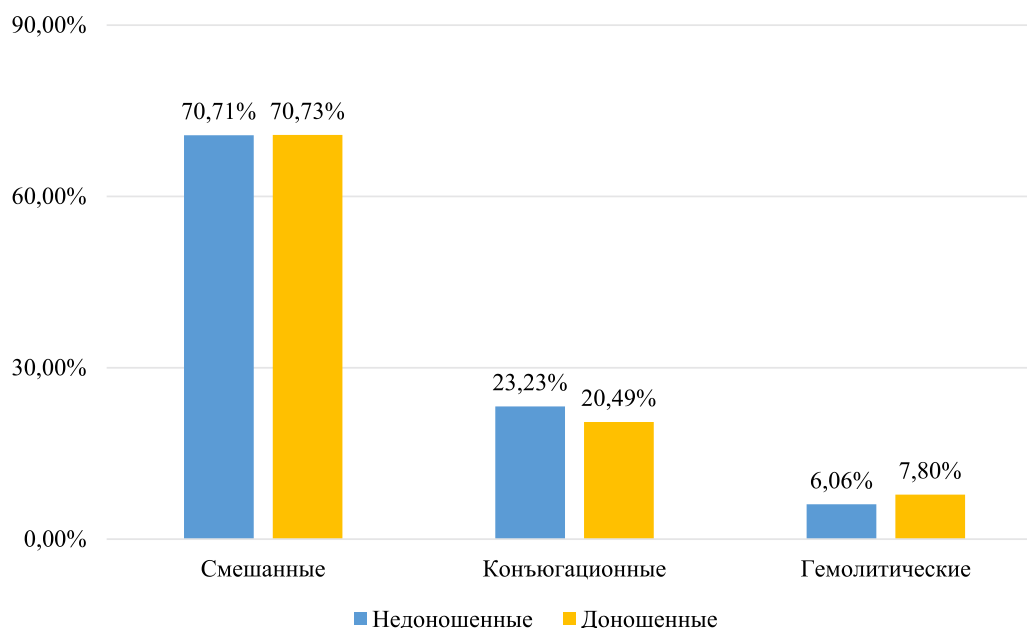


Рис. 1. Структура неонатальных желтух

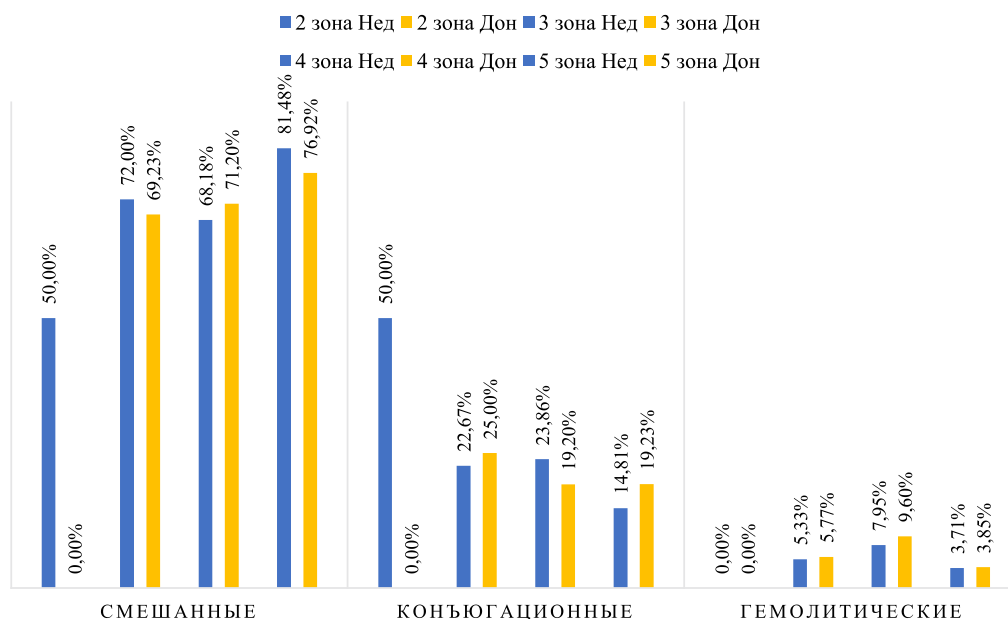


Рис. 2. Оценка по шкале Крамера тяжести желтух у больных детей

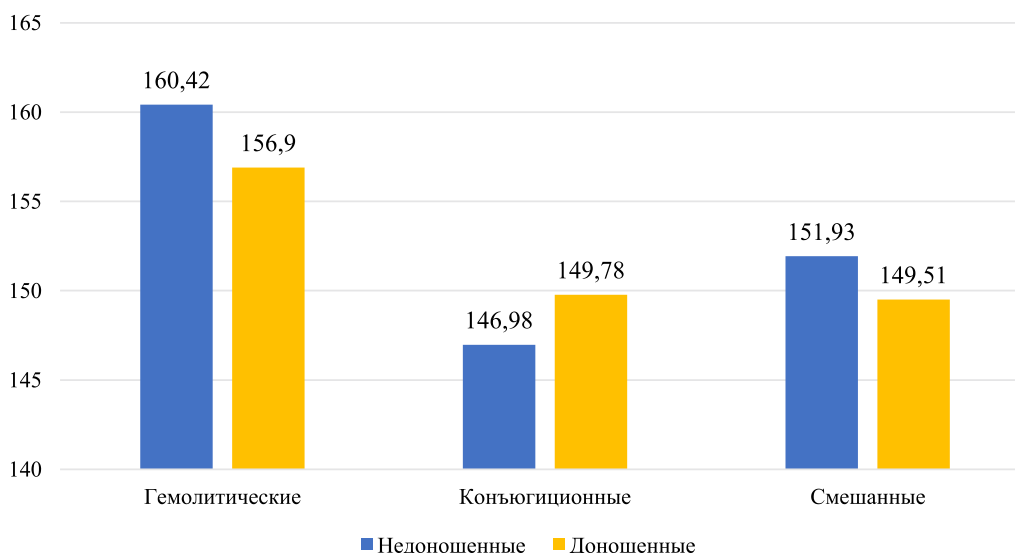


Рис. 3. Уровень гемоглобина в крови у детей

Поскольку в структуре неонатальных патологических желтух преобладают желтухи смешанного генеза (71,07%, $p < 0,001$), нами проведен анализ динамики непрямого билирубина у доношенных и недоношенных детей в первые пять недель жизни. У недоношенных детей идет рост НБ на первой ($p < 0,05$) и второй ($p < 0,01$) неделях жизни. Далее идет достоверное ($p < 0,05$) снижение вплоть до пятой недели. Иная динамика НБ у доношенных детей. С первой по пятую неделю жизни идет динамичное снижение (табл. 1).

Таблица 1
Динамика НБ при желтухах смешанного генеза

НБ (мкмоль/л)	Недоношенные	Доношенные
1-я неделя	284,04 ± 13,57*	289,5 ± 13,3**
2-я неделя	297,49 ± 15,05**	245,78 ± 13,84*
3-я неделя	273,69 ± 13,87*	221,34 ± 13,7
4-я неделя	285,06 ± 18,15*	220,67 ± 11,3
5-я неделя	222,85 ± 12,25	227,65 ± 7,85

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При сравнительном анализе непрямой гипербилирубинемии между группами установлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание НБ у недоношенных детей практически во все недели наблюдения, особенно на 2-й неделе ($p < 0,01$) жизни. (рис. 4).

При анализе динамики показателей ОБ у детей при желтухах смешанного генеза двумя методами исследования установлена идентичная динамика: у недоношенных детей достоверный рост ($p < 0,01$) на второй неделе жизни, со снижением ($p < 0,05$) в каждую последующую неделю. У доношенных детей на протяжении всего срока наблюдения отмечается значительное стабильное (от $p < 0,01$ до $p < 0,05$) снижение ОБ (табл. 2).

При сравнительном анализе методов биохимического определения ОБ в крови и транскутанной билирубинометрии динамика показателей практически идентична (рис. 5, 6).

Следовательно, особенностью затяжных неонатальных желтух является гипербилирубинемия за счет его непрямой фракции, более выраженная у недоношенных детей. Выявлены достоверные различия в динамике затяжных неонатальных желтух у недоношенных и доношенных детей. У недоношенных детей после двухнедельного роста ($p < 0,01$) отмечается снижение ($p < 0,05$) в каждую последующую неделю. У доношенных детей в динамике отмечается стабильное (от $p < 0,01$ до $p < 0,05$) снижение ОБ на протяжении всего срока наблюдения. Установлена идентичность показателей билирубинометрии биохимическим и транскутанным методами, что является основой для ориентировочного контроля над динамикой затяжных неонатальных желтух на всех этапах наблюдения за больными детьми.

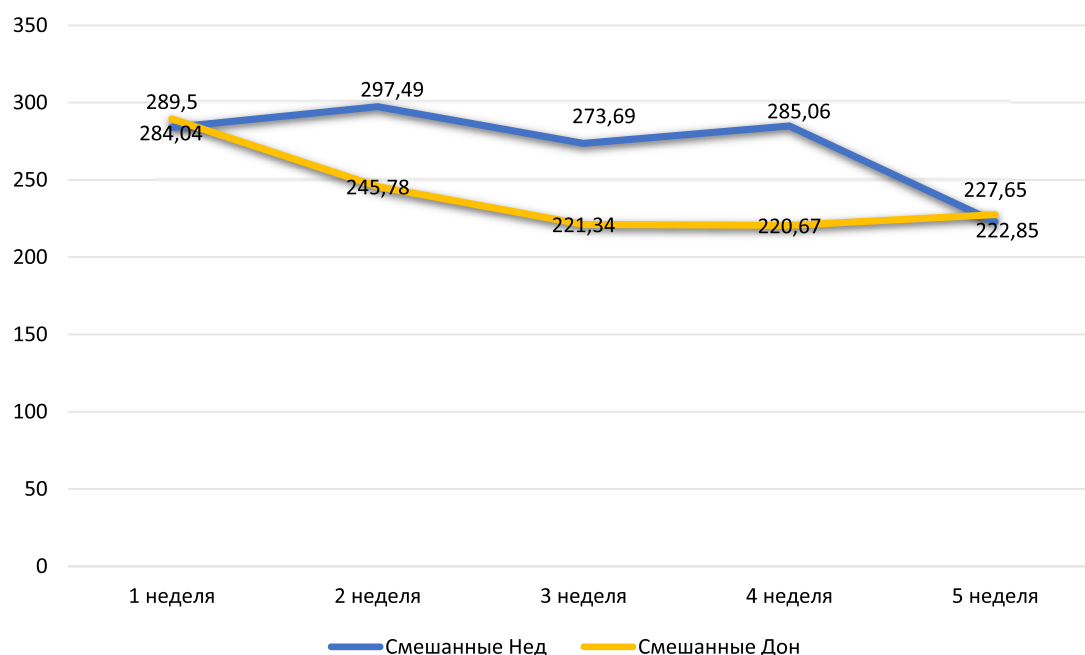


Рис. 4. Динамика НБ в крови больных детей

Таблица 2

Динамика сывороточного билирубина и показателей билитеста при желтухах смешанного генеза

Группа ОБ	Недоношенные		Доношенные	
	В крови мкмоль/л	Билитест ЕД	В крови мкмоль/л	Билитест ЕД
1-я неделя	284,97 ± 13,1	39,45 ± 1,55	309,3 ± 14,1**	41,86 ± 1,29
2-я неделя	320,28 ± 12,59**	39,09 ± 2,27	271,0 ± 13,0*	38,55 ± 0,97
3-я неделя	295,4 ± 14,17*	36,95 ± 2,58	295,4 ± 14,17**	34,13 ± 1,49
4-я неделя	297,83 ± 18,43*	35,2 ± 2,59	237,5 ± 13,59	37,28 ± 0,85
5-я неделя	247,37 ± 12,47	28,37 ± 1,78	252,2 ± 6,3	36,97 ± 0,76*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

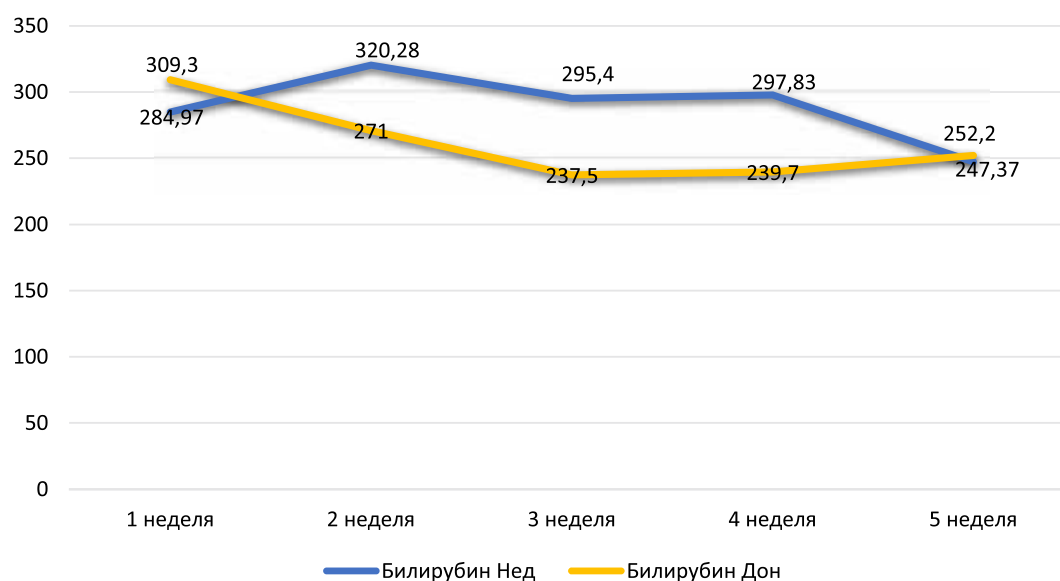


Рис. 5. Динамика ОБ в крови больных детей

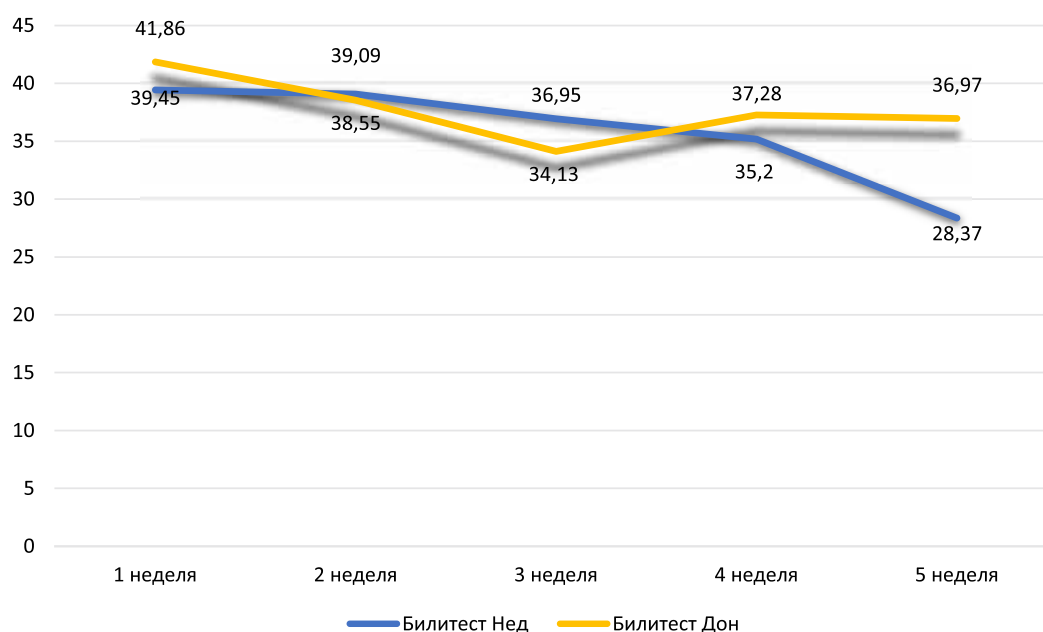


Рис. 6. Динамика ОБ при транскутанной билирубинометрии у больных детей

При анализе обследования на ВУИ: ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и микст-инфекции (247 больных). Положительный результат выявлен у 209 (91,67%, $p < 0,001$) детей. По группам с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) преобладает микст-инфекция, в большинстве случаев сочетания ВПГ и ЦМВ ($p < 0,001$). Моноинфекции представлены ЦМВ и ВПГ практически

в равных соотношениях ($p > 0,05$) в целом и по группам (рис. 7).

При сравнительном анализе установлено, что моноинфекция между основными группами отмечается практически в равных соотношениях ($p > 0,05$), а микст-инфекции достоверно ($p < 0,05$) преобладают в группе недоношенных детей. Отсутствие ВУИ в 2 раза чаще наблюдается у доношенных детей (рис. 8).

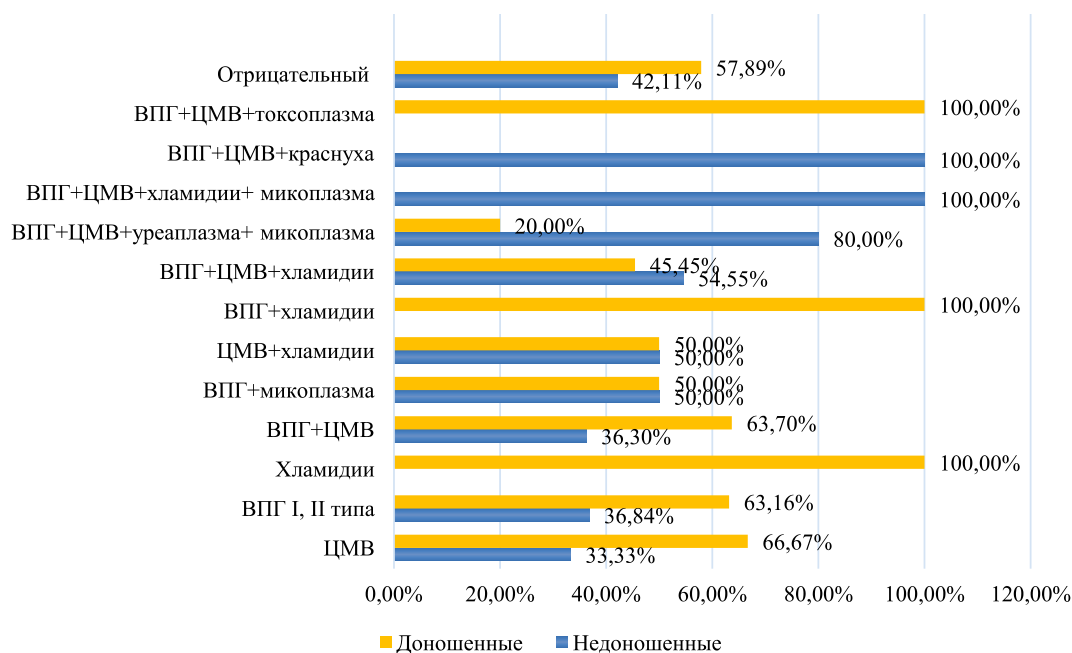


Рис. 7. Этиоструктура ВУИ у больных

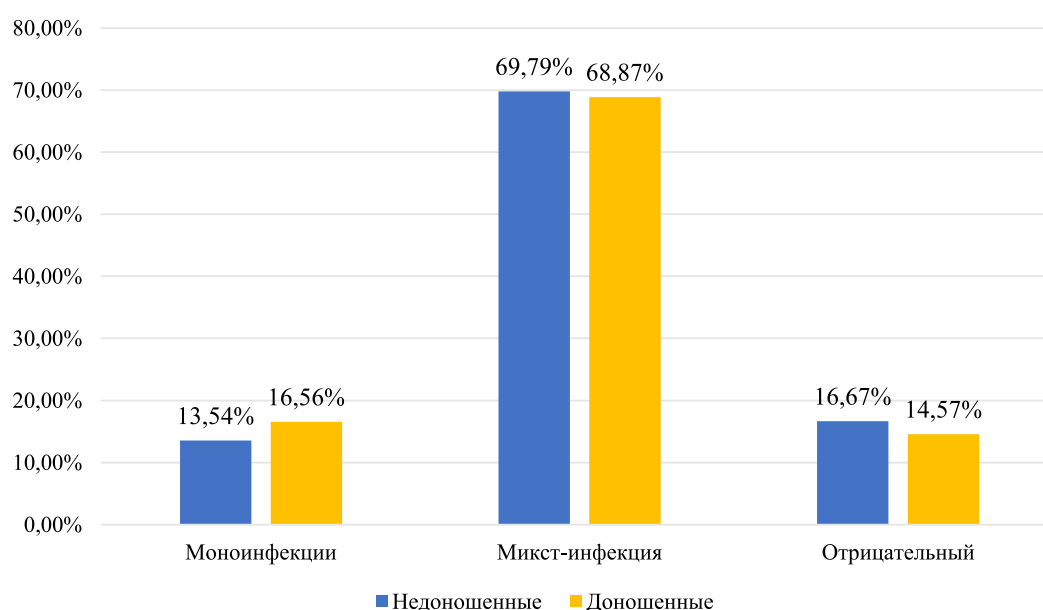


Рис. 8. Соотношение структуры ВУИ в группах

Заключение

Особенностью структуры неонатальных патологических желтух является преобладание желтух смешанного генеза. В этиологии ВУИ достоверно чаще отмечаются микст-инфекции с выраженным полиморфизмом у недоношенных детей. Уровень гемоглобина и количество эритро-

цитов наблюдались в равных соотношениях при желтухах различного генеза у доношенных и недоношенных детей. Исследования позволяют констатировать, что у всех больных отмечаются достоверно высокие показатели общего билирубина и его не-прямой фракции при желтухах различного генеза, более выраженные у недоношенных детей. В практической медицине идентич-

ные показатели билирубинометрии позволяют рекомендовать более доступный, щадящий и безопасный метод транскутанной билирубинометрии.

Список литературы

1. Gupta A., Gupta P., Ali SSL, Gupta S. Effect of mode of delivery: Normal, induced and caesarean section on neonatal serum bilirubin. *Indian J Clin Anat Physiol*. 2016. Vol. 3. No. 3. P. 269–272.
2. Lee B.K., Le Ray I., Sun J.Y., Wikman A., Reilly M., Johansson S. Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles. *Acta Paediatr*. 2016. Vol. 105. No. 12. P. 1444–1450.
3. Christensen R.D., Agarwal A.M., George T.I., Bhutani V.K., Yaish H.M. Acute neonatal bilirubin encephalopathy in the State of Utah 2009–2018. *Blood Cells Mol Dis*. 2018. No. 72. P. 10–13.
4. Раджу Т.Н. Физиология развития позднего и среднего уровня недоношенности // *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012. № 17. С. 126–31.
5. Watchko J.F. Билирубин-индуцированная нейротоксичность у недоношенных новорожденных // *Клиническая перинатология*. 2016. № 43. С. 297–311.
6. Амин С.Б., Ван Х., Лароя Н., Орландо М. Несвязанный билирубин и нарушение спектра слуховой невропатии у недоношенных младенцев с сильной желтухой // *J Pediatr* 2016. № 173. С. 84–89.
7. Zhang F., Chen L., Shang S., Jiang K. A Clinical prediction rule for acute bilirubin encephalopathy in neonates with extreme hyperbilirubinemia: a retrospective cohort study. *Medicine*. 2020. No. 99. P. 19364.
8. Christina Cordero, Laura A. Schieve, Lisa A. Croen, Stephanie M. Engel, Anna Maria, Siega-Riz, Amy H. Herring, Catherine J. Vladutiu, Carl J. Seashore & Julie L. Daniels Neonatal jaundice in association with autism spectrum disorder and developmental disorder. *J Perinatol*. 2020. Vol. 40. No. 2. P. 219–225.

УДК 616.314.8/9-089-07

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЗАПОЛНЕНИЕ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ ОСТЕОПРЕПАРАТАМИ

¹Ешиев А.М., ²Курманбеков Н.О.¹*Ошская межобластная объединенная клиническая больница, Ош,
e-mail: eshiev-abdyrakhman@rambler.ru*²*Ошский государственный университет, Ош, e-mail: borsok_nursi@mail.ru*

В данной статье описывается один из вариантов зубочелюстных аномалий, в частности ретенированные зубы. Рассмотрены причины появления вышеуказанного нарушения, а также возможные последствия. Цель исследования – разработка оптимальных методов хирургического лечения ретенированных зубов челюстей с последующим заполнением костного дефекта с помощью остеопрепаратов. Для определения локализации ретенированных зубов были проведены рентгенологические исследования: ортопантограмма, 3D-компьютерная томограмма. 120 обследованных пациентов в возрасте от 19 до 64 лет не имели тяжелой соматической патологии. Определены точные методы диагностирования данной патологии. Результаты рентгенологических, эхоостеометрических исследований, а также клинические наблюдения показали, что комбинированные биокomпозиционные материалы, введенные в рану, не вызывают воспалительных процессов в течение послеоперационного периода, способствуют более активному течению репаративных процессов в костной ткани. Таким образом, данные рентгенологического исследования, эхоостеометрии и клинические наблюдения указывают, что комбинированные биокomпозиционные материалы, введенные в рану, не вызывают воспалительных процессов в течение послеоперационного периода, способствуют более активному течению процессов регенерации костной ткани в области дефекта. В результате исследования доказана эффективность применения остеопластических материалов в комбинации при лечении дефектов костной ткани, образовавшихся после удаления зубов.

Ключевые слова: ретенированные зубы, остеопрепараты, Остеон, заполнение коллапаном, аномалии развития

POSTOPERATIVE FILLING OF JAW BONE DEFECTS WITH OSTEOPREPARATIONS

¹Eshiev A.M., ²Kurmanbekov N.O.¹*Osh Interregional United Clinical Hospital, Osh, e-mail: eshiev-abdyrakhman@rambler.ru*²*Osh State University, Osh, e-mail: borsok_nursi@mail.ru*

This article describes one of the variants of maxilla-dental anomalies, in particular, impacted teeth. The reasons for the occurrence of the above violation, as well as possible consequences, are considered. The aim of the study was to develop optimal methods of surgical treatment of impacted jaw teeth with subsequent filling of the bone defect with osteopreparations. To determine the localization of impacted teeth, we performed X-ray studies: orthopantomogram, 3D computed tomogram. In 120 patients aged 19 to 64 years without severe somatic pathology. The exact methods of diagnosing this pathology have been determined. The results of X-ray echo-osteometric studies, as well as clinical observations, showed that the combined biocomposite materials injected into the wound do not cause inflammatory processes during the postoperative period, contribute to a more active course of reparative processes in the bone tissue. Thus, the data of X-ray examination, echoosteometry and clinical observations showed that the combined biocomposite materials injected into the wound do not cause inflammatory processes during the postoperative period, contribute to a more active course of reparative processes in the bone tissue. As a result of the study, the effectiveness of the use of osteoplastic materials in combination in the treatment of bone tissue defects formed after tooth extraction was proved.

Keywords: impacted teeth, osteopreparations, osteon, filling Collapan, developmental anomalies

В полноценном развитии зубочелюстной системы и, в частности, зубного ряда немаловажную роль играют ретенированные зубы. Некоторые важнейшие нарушения морфологии, функциональности и эстетики челюстно-лицевой области часто возникают именно вследствие аномального расположения зубов и нарушения их прорезывания. Следовательно, в дальнейшем нарушается деятельность и иных систем и органов организма [1, 2].

Частой и основной причиной аномального расположения постоянных зубов является неправильная закладка во время органогенеза вследствие ряда факторов вли-

яния. После данной стадии уже начинают проявляться последствия этого в виде позднего прорезывания зубов, аномалий формирования зубочелюстной системы, а также сверхкомплектных зубов. Наряду с этим немаловажное значение имеют травматические факторы и гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области [3, 4].

В большинстве случаев в практике стоматолога встречаются ретенированные медиальные резцы и клыки верхней челюсти. На нижней челюсти в основном встречаются ретенированные вторые премоляры. В некоторых клинических случаях, по данным Г.В. Степанова, у пациентов отмечают-

ся ретенция с обеих сторон; обращаемость за хирургической и ортодонтической помощью достигает от 4% до 18% [4-6].

Целью исследования явилась разработка оптимальных методов хирургического лечения ретенированных зубов челюстей с последующим заполнением костного дефекта с помощью остеопрепаратов.

Материалы и методы исследования

Обследованы 120 пациентов в возрасте от 19 до 64 лет без тяжелой соматической патологии. Из них мужчины составили 50 (41,7%), женщины – 70 (58,3%), в дальнейшем исследуемые были распределены на 2 группы. С целью определения локализации ретенированных зубов было проведено рентгенологическое обследование: ортопантомограмма, 3D-компьютерная томограмма.

Основная группа (n=60): с целью костной пластики постэкстракционного дефекта по поводу удаления ретенированных постоянных зубов применяли остеопластический материал «Остеон» + «КоллапАн Л гель».

Препарат «Остеон» содержит аллопластический, синтетический костный материал и натуральный бычий коллаген I типа, а гель «КоллапАн Л гель» наряду с коллагеном имеет в составе антибиотик широкого спектра действия – линкомицин, действующий остеиндуктивно на костную ткань.

У 60 человек из контрольной группы больных была применена традиционная методика лечения, где после полной экстракции ретенированного зуба рана ушивалась герметично и полость самостоятельно заполнялась кровью.

Для получения более точных результатов при исследовании больные всех исследуемых групп были подобраны по полу в ориентировочно равных количествах.

Операцию по удалению ретенированных постоянных зубов проводили следующим образом: под проводниковой и инфильтрационной анестезией выполняли разрез в зависимости от клинической ситуации. Отслаивался слизисто-надкостничный лоскут и проводилось удаление кортикального слоя кости с помощью специальной бормашины-пилы в проекции кортикальной части ретенированного зуба овальной формы, удаленная костная ткань сохранялась (в дальнейшем она использовалась как крышка для костного дефекта), после обнажения коронковой части ретенированного зуба с помощью бормашины с фиссупным бором она отпиливалась и удалялась, а оставшаяся корневая часть с помощью штыкообразного резбового элеватора удалялась без повреждения кортикального слоя

кости. Таким образом, по сравнению с классическим вариантом удаления ретенированных зубов, уменьшается дефект, заполняемый остеопрепаратами. Сверху укладывали аутоотрансплантат слизисто-надкостничным лоскутом и ушивали рану наглухо (патент КР № 2002 от 31.11.2017). Послеоперационный период болевой синдром оценивали по шкале боли VRS, определяли степени выраженности коллатерального отека. Регенерацию костного дефекта определяли с помощью рентгенологического и эхоостеометрического исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Далее приведены результаты использования остеопрепарата «Остеон» + «КоллапАн Л гель» для заполнения костной полости, образовавшейся после удаления ретенированных зубов. Послеоперационный период у пациентов обеих групп исследования протекал с общими клиническими проявлениями, свойственными сложному удалению зубов. Больным основной группы (n=60) костный дефект был восполнен остеопластическим материалом «Остеон» + «КоллапАн Л гель». В контрольной группе (n=60) дефект восполнен по традиционной методике (сгустком крови пациента).

В каждой группе исследования послеоперационные симптомы были классические, как при хирургических вмешательствах в полости рта. Разница между общей симптоматикой была очевидной. Итак, в основной группе отек тканей в области послеоперационной раны был менее выраженным, его купирование наступало на $3,5 \pm 0,12$ -й день после операции, тогда как в контрольной группе данный симптом сохранялся вплоть до $7,2 \pm 0,35$ -го дня ($p < 0,05$). Дополнительная симптоматика в виде отека вследствие гиперестезии кожных покровов чаще наблюдалась в контрольной группе, а также у данных больных было отмечено нарушение чувствительности.

У 60 человек из основной группы, где применен остеопрепарат «Остеон» + «КоллапАн Л гель» в комбинации, послеоперационный период протекал без мучительной симптоматики, на 8-е сутки снимали швы, а также отмечалась нормализация открывания рта. Для оценки результативности примененного метода тщательно учитывалась динамика происходящих изменений на протяжении всего периода лечения.

По результатам исследования на 1-е сутки после хирургического вмешательства в контрольной группе, где был использован традиционный метод, были отмечены повышение температуры тела до фебрильных

значений у 4 больных (6,6%), субфебрильная температура – у 5 человек (8,3%); в основной группе всего у 3 (5%) больных отмечался субфебрилитет.

Реакция лимфатических узлов в контрольной группе отмечалась у 12 (20%) пациентов на 1-е, 3-и и 5-е сутки, в основной группе проявления лимфаденита отмечались у 2 (3,3%) пациентов как на 1-е, так и на 3-и сутки; на 5-е и 8-е сутки ответной реакции лимфатической системы не наблюдалось.

Отек и гиперемия в области послеоперационной раны как в контрольной группе, так и в основной группе на 1-е и 3-е сутки отмечались у всех 120 (100%) исследуемых. В контрольной группе на 3-е сутки отек и гиперемия сохранялись у 29 (48,3%) больных, на 5-е сутки – у 15 (25%) пациентов, незначительные отек и гиперемия отмечались у 11 (18,3%) пациентов на 5-е сутки, у 5 пациентов (8,3%) – на 7-е сутки.

Послеоперационный отек и гиперемия у пациентов основной группы на 3-и сутки отмечались у 21 человека (35%), на 5-е сутки – у 8 человек (13,3%) и на 7-е сутки – у 2 (3,3%) больных. У остальных 29 (48,3%) пациентов из основной группы не было отмечено изменений в области послеоперационной раны уже на 3-и сутки и далее. Воспалительная контрактура нижней челюсти в контрольной группе сохранялась до 5 суток у 54 исследуемых (90%), на 7-й день – у 6 пациентов, что составило 10%. В основной группе исследования на 3-е сутки нарушение движений нижней челюсти отмечалось у 25 (41,6%) человек, на 5-е сутки – у 4 (6,6%) больных; по прохождении 7 суток после операции нарушений открывания рта не наблюдалось у 100% больных ($p<0,05$).

При обследовании в отдаленных сроках лечения в обеих группах наблюдалось осложнение в виде нагноения костной раны у 12 пациентов из контрольной группы и у 5 пациентов из основной группы, что указывало на статистически значимую разницу в результатах ($p<0,05$).

По данным таблицы видны различия скорости прохождения ультразвука через костный дефект в основной и контрольной группах через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного хирургического вме-

шательства, что указывает на разницу в плотности костной ткани в период ее восстановления ($p<0,001$). Следовательно, полученные результаты в основной группе исследования свидетельствуют об эффективности применения остеопластического препарата и о его благоприятном воздействии на регенерацию костной ткани. По результатам исследования достоверно установлен положительный эффект применения препарата «Остеон» + «КоллапАн Л гель» при заполнении костного дефекта при удалении ретенированных зубов.

По результатам исследования также установлена взаимосвязь выраженности послеоперационного отека и применения остеопрепарата «Остеон» + «КоллапАн Л гель», следовательно, и купирования контрактуры нижней челюсти, нормализации температуры тела. По сравнению с контрольной группой, где отек, болевой синдром и ограничение открывания рта нормализовались на $7\pm 0,35$ -й день, в основной группе данный симптомокомплекс купировался уже на $3,5\pm 0,12$ -й день после операции ($p<0,05$). Полученные результаты достигались за счет свойств остеопластического материала «Остеон» + «КоллапАн Л гель»: после проведения хирургического вмешательства в основной группе восстановительный период протекал благоприятнее и менее болезненно по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

В контрольной группе у 20% больных отмечалось нагноение костной раны после операции, в основной группе данное осложнение было у 8% пациентов, что достоверно разнится при сравнении ($p<0,05$), тем самым указывая на высокий эффект применения методики с использованием остеопластического материала «Остеон» + «КоллапАн Л гель» при заполнении костных дефектов.

Общесоматическое состояние всех больных после операции было хорошим, без особых патологий и осложнений, раны заживали первичным натяжением без нагноения, швы удалялись на 8-е сутки после операции. Также за счет использования комбинации препаратов отмечалось снижение интенсивности послеоперационных симптомов.

Результаты исследования эхоостеометрических данных

Группы	Норма	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Контрольная	3320 м/с	850 $\pm$ 1,9 м/с	2334 $\pm$ 2,1 м/с	2715 $\pm$ 1,8 м/с
Основная		1163 $\pm$ 1,0 м/с*	2670 $\pm$ 1,2м/с*	3040 $\pm$ 1,0 м/с*

В основной группе болевые ощущения по шкале VRS на 2–3-й день у 92% пациентов были слабыми (MildPain), у остальных (8%) – умеренными (ModeratePain), тогда как в контрольной группе болевой синдром был умеренным (ModeratePain) у 76% больных, у 17% отмечалась сильная боль, и лишь у 7% боль была слабой интенсивности (MildPain). Болевой синдром в контрольной группе на 100% купировался лишь по истечении срока антибактериального лечения, что составляет в среднем $6,8 \pm 0,36$ суток. В группе контроля у $24,7 \pm 1,2\%$ больных наблюдался отек местных тканей, а в основной группе этот показатель отмечался у $6,3 \pm 0,85\%$ ($p < 0,05$). В контрольной группе гиперемия вокруг послеоперационной раны была у $38,6 \pm 1,05\%$ пациентов, а в основной группе – у $14,9 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). У $19,8 \pm 0,7\%$ больных контрольной группы проявилась воспалительная реакция, как и у $6,8 \pm 0,9\%$ больных в основной группе. У 7 больных (11,6%) из контрольной группы в период от 2 до 5 суток был проведен дренаж раны в связи с ее инфицированием и нагноением.

Сравнение результатов лечения начато по истечении 1 месяца после операции, когда на рентгенологических снимках выявлены первые признаки образования костной ткани и заполнения дефекта. У пациентов в контрольной группе данные признаки отсутствовали и дефект оставался без изменений.

Контрольное обследование проведено на 3-й месяц послеоперационной реабилитации, когда по данным рентгенологических исследований у пациентов из основной группы отмечалось заполнение послеоперационного дефекта новообразованной костной тканью наполовину объема на 81% от полного объема.

На 3-й месяц в контрольной группе уменьшение костного дефекта отмечалось у 84% больных в объеме намного меньше, чем в основной группе, где образование костной ткани отмечалось лишь по краям дефекта. У 16% больных изменений не было совсем, и у 6,6% из общего числа было нагноение костной раны; были проведены необходимые действия с последующей антибиотикотерапией и реабилитационными мероприятиями.

У больных основной группы на 6-й месяц контрольного осмотра на рентгенограммах отмечалась полноценная регенерация костной ткани в области дефекта, рисунок новообразованной кости был схож с окружающей костью у 90% исследуемых, тогда как у 4 пациентов четкого рисунка не отмечалось. При объективном и инструментальном обследовании послеоперационной

области патологических изменений не выявлено. В контрольной группе исследования на 6-й месяц схожая клиника отмечалась лишь у 60% больных, что достоверно ниже ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев после хирургического вмешательства в основной группе с использованием остеопластических материалов дефект на рентгенограмме отсутствовал и полости были восстановлены на 100%, тогда как на данный период у 40,1% больных в контрольной группе дефект был восстановлен частично ($p < 0,05$).

В итоге проведенного лечения при измерении скорости прохождения звука (V) в процессе эхоостеометрии отмечены изменения, происходящие по истечении определенного времени после операции. Изменения в скорости прохождения звука через костную ткань фиксировались у пациентов контрольной группы. По истечении 6 месяцев после проведенного вмешательства скорость звука в среднем была 2434 м/с, тогда как в основной группе на данный период скорость была 2670 м/с. Через 1 год после оперативного вмешательства при проведении эхоостеометрии уже была зафиксирована явная разница в скорости прохождения звука через костную ткань: в основной группе она равнялась 3344 м/с, а в контрольной – 2715 м/с.

Далее при эхоостеометрическом исследовании было измерено среднее время прохождения звука (T) через костную ткань у больных. В основной группе на момент исследования через 6 месяцев после операции время прохождения звука равнялось 24–28 мкс. В тот же период после операции у пациентов контрольной группы при измерении времени прохождения зафиксированы данные 17–24 мкс, что несколько ниже, чем в основной группе. По прошествии 1 года после хирургического вмешательства была повторно проведена эхоостеометрия: в основной группе исследования время прохождения звука в среднем равнялось 21–26 мкс, а у лиц из контрольной группы оно составляло 11–19 мкс, что имеет достоверную разницу ($p < 0,05$).

Следовательно, исходя из данных эхоостеометрического исследования, в группе контроля на период от 6 месяцев до 1 года отмечались большая пористость костной ткани и ее пониженное обызвествление на месте образованного дефекта после экстракции ретенированного зуба.

На период от полугода до года после вмешательства у пациентов из основной группы по данным эхоостеометрии подтверждена более эффективная регенерация костной ткани дефекта и отмечены увели-

чение плотности костной структуры и ее компактизация. Исходя из полученных данных эхоостеометрического исследования в основной группе отмечаются достоверная разница в замещении дефекта костной тканью и увеличение времени прохождения звука по кости в среднем на 55,4% по сравнению с контрольной группой.

Итак, по результатам исследования видно, что применение комбинации остеопластических материалов для заполнения костных дефектов при удалении зуба намного эффективнее по сравнению с традиционной методикой. Полученные положительные результаты применения остеопластических материалов были обоснованы клинической симптоматикой пролеченных пациентов, проведенными после лечения рентгенологическими и эхоостеометрическими исследованиями. На основании полученных данных сделан вывод, что применение комбинированных биокomпозиционных материалов в костных дефектах челюстей не вызывает развития воспалительных процессов в области раны и более эффективно стимулирует регенерацию костной ткани.

Следовательно, комбинация остеопластических материалов, в которой «Коллапан Л гель» в составе имеет линкомицин с длительным периодом действия, который

предупреждает появление воспалительных процессов в послеоперационной области, способствует профилактике дальнейших возможных осложнений и удовлетворительно переносится пациентами.

Список литературы

1. Фомичев И.В., Флейшер Г.М. Лечение больных с нарушением прорезывания нижних третьих моляров // Проблемы стоматологии. 2014. № 4. С. 40-44.
2. Курманбеков Н.О., Ешиев А.М. Ретроспективное изучение частоты встречаемости полных ретенированных зубов в городе Ош. Приоритетные научные исследования и разработки: сборник статей Международной научно-практической конференции (г. Саратов, 13 февраля 2016 г.). В 3 ч. Ч.3. Уфа: МЦИИ ОМЕГА САЙНС, 2016. С.69-72.
3. Неспрядько В.П., Барановский О.В., Тихонов Д.О. Особенности ортопедического лечения больных с сочетанием полной и частичной потери зубов // Вестник проблем биологии и медицины. 2013. Вып. 1. Т. 1 (98). С. 173-178.
4. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. 592 с.
5. Токтомбаев М.А. Клинико-морфологическое обоснование применения остеиндуктивных материалов при удалении ретенированных дистопированных нижних третьих моляров: автореф. дис. ... кан. мед. наук: 14.01.14. Бишкек, 2018. 24 с.
6. Ешиев Д.А., Ешиев А.М. Комплексное лечение дефектов альвеолярного отростка верхней челюсти // Евразийское научное объединение. 2020. № 1-2 (59). С. 86-88.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАЗМЫ**¹Курбанова Д.Ч., ²Койбагарова А.А., ¹Курбанова Б.Ч.**¹*Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина,
Бишкек, e-mail: diana_kurbanova@mail.ru, bella_kurbanova@mail.ru;*²*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: asel_kaa@mail.ru*

Мелазма – приобретенное симметричное нарушение пигментации кожи на открытых участках кожи лица, что способствует формированию дефектов косметического характера. При этом большое значение имеет оценка функционального состояния кожи с целью определения дальнейшей тактики ведения пациентов с данной патологией. В статье представлены результаты оценки выраженности пигментации кожи при помощи индекса площади и тяжести MASI до и после проведенного лечения у 176 пациенток, обратившихся в косметологическую клинику «Diva effect» в период с 2018 по 2020 г. с жалобами на пигментацию кожи. Из общего числа обратившихся пациенток достоверно чаще выявлен эпидермальный тип ($79,5 \pm 3,0$), чем дермальный тип ($15,3 \pm 2,7$), $p < 0,001$, и смешанный тип мелазмы ($5,1 \pm 1,6$), $p < 0,001$. Достоверно чаще встречался эпидермальный тип мелазмы в возрасте от 30 до 49 лет. Пациентки получали препараты на основе азелаиновой кислоты, солнцезащитный крем SPF50, три химических пилинга, лазерное лечение. В большинстве случаев у пациенток с мелазмой наблюдалась средняя степень (63,1 %), легкая и тяжелая степени заболевания (25,0 % и 11,9 % соответственно). Проведенная оценка эффективности лечения мелазмы показала хорошее и выраженное улучшение мелазмы по возрастам и всем типам тяжести течения. Комплексное лечение мелазмы способствовало наибольшему снижению среднего значения индекса MASI при эпидермальном типе, что свидетельствует об уменьшении выраженности клинических проявлений и улучшении качества жизни пациенток.

Ключевые слова: индекс MASI, гиперпигментация, дермальный тип, лампа Вуды, мелазма, смешанный тип, эпидермальный тип, хлоазма

EVALUATION OF MELASMA TREATMENT EFFECTIVENESS**¹Kurbanova D.Ch., ²Koybagarova A.A., ¹Kurbanova B.Ch.**¹*B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek,
e-mail: diana_kurbanova@mail.ru, bella_kurbanova@mail.ru;*²*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, E-mail: asel_kaa@mail.ru*

Melasma is an acquired symmetric disorder of skin pigmentation on open areas of the skin of the face, which contributes to the formation of cosmetic defects. At the same time, it is important to evaluate the functional state of the skin in order to determine the further tactics of management of patients with this pathology. The article presents the results of assessment of skin pigmentation severity using the MASI area and severity index before and after treatment in 176 patients who applied to the Diva effect cosmetic clinic between 2018 and 2020 with complaints about skin pigmentation. Of the total number of treated patients, the epidermal type (79.5 ± 3.0) was reliably more often identified than the dermal type (15.3 ± 2.7), $p < 0,001$, and the mixed type of melasma (5.1 ± 1.6), $p < 0,001$. An epidermal type of melasma between the ages of 30 and 49 was significantly more common. Patients received azelaic acid-based preparations, sunscreen SPF50, three chemical peels, laser treatment. In most cases, patients with melasma had an average degree (63.1 %), mild and severe degrees of disease (25.0 % and 11.9 %, respectively). The evaluation of the effectiveness of melasma treatment showed a good and pronounced improvement in melasma by age and all types of severity of the course. Complex treatment of melasma contributed to the greatest decrease in the average value of the MASI index in epidermal type, which indicates a decrease in the severity of clinical manifestations and an improvement in the quality of life of patients.

Keywords: MASI index, hyperpigmentation, dermal type, Vooda lamp, melasm, mixed type, epidermal type, chloasm

Мелазма – приобретенное симметричное нарушение пигментации кожи, характеризующееся образованием пятен серо-коричневого цвета с тенденцией сливания [1–4]. Наиболее частая локализация на коже лица в основном у женщин с темным фототипом кожи (IV–VI по Фицпатрику) [1, 3]. Распространенность в странах Европы составляет 8–15 % среди населения [1, 5, 6]. Необходимость изучения мелазмы определяется тем, что патологические очаги гиперпигментации локализуются на открытых участках кожи

лица, что способствует формированию дефектов косметического характера и дезадаптации в обществе [2, 7–9].

Основными факторами, способствующими развитию мелазмы, являются ультрафиолетовое облучение, беременность, гормональный дисбаланс, заболевания щитовидной железы, применение гормональных препаратов, салицилатов, противосудорожных средств [10].

Лечение мелазмы должно проводиться комплексно с участием дерматолога и косметолога. Необходимо установление при-

чины гиперпигментации для определения тактики терапии [11].

Современная косметология и эстетическая медицина обладают широким спектром средств, которые позволяют уменьшить или устранить гиперпигментации. Косметологическая коррекция мелазмы должна быть направлена на отшелушивание рогового слоя кожи, снижение продукции меланина и обеспечение защиты кожного покрова от воздействия ультрафиолетового облучения [12].

В настоящее время во многих странах [7], как и в Кыргызской Республике, отсутствуют стандарты диагностики, лечения и реабилитации при мелазме. При этом важна оценка функционального состояния кожи с целью определения дальнейшей тактики ведения пациентов с данной патологией.

Цель исследования – определить тип мелазмы и оценку выраженности пигментации кожи при помощи индекса площади и тяжести MASI до и после проведенного лечения.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 176 пациенток, обратившихся в косметологическую клинику «Diva effect» в период с 2018 по 2020 г. с жалобами на пигментацию кожи. Критериями включения больных явились: возраст от 20 до 60 лет, наличие пигментации в течение 1–12 лет, информированное согласие на участие в исследовании, проживание на территории Кыргызской Республики в г. Бишкеке, согласие на выполнение процедур диагностики и лечения.

Тип мелазмы кожи у обратившихся пациенток определяли с помощью лампы Вуда. Осмотр пациенток проводился после предварительного очищения кожи в условиях полной темноты на расстоянии 20 см в течение двух минут с использованием люминесцентного света. На основании полученного результата у пациенток были определены три типа кожи: эпидермальный, дермальный и смешанный. При эпидермальном типе кожи у пациенток очаги поражения под излучателем люминесцентного света становились более яркими, приобретали выраженную контрастность. Дермальный тип характеризовался отсутствием контрастирования участков пигментации на фоне здоровых участков кожи. При смешанном типе под лампой Вуда некоторые участки становятся более очевидными, а другие – менее выраженными [13].

Оценка выраженности тяжести течения мелазмы по MSS: отсутствие мелазмы (0 баллов) – отсутствие или минимальная пигментация; легкая степень тяжести

(1 балл) – очаги гиперпигментации немного темнее, чем участки окружающей нормальной кожи; средняя степень тяжести (2 балла) – умеренно выраженные очаги гиперпигментации; умеренная степень тяжести (3 балла) – сильно выраженные очаги гиперпигментации.

У пациенток проводили оценку выраженности пигментации при помощи индекса площади и тяжести MASI (Melasma Area and Severity Index) до и после лечения [2]. Индекс MASI измеряли в четырех областях лица: (F) лоб, который составляет 30 % балла, (RMR) правая и (LMR) левая скуловая область, каждая из которых составляет 30 % балла, (M) подбородок, который составляет 10 % от балла. Площадь (A) поражения меланодермией оценивалась от 0 до 6: 0 – нет участия, 1 – участие менее 10 %, 2 – участие от 10 % до 29 %, 3 – участие от 30 % до 49 %, 4 – участие от 50 % до 69 %, 5 – 70 % до 89 % участия, 6 – участие от 90 % до 100 %.

Эффективность проведенного лечения оценивалась по динамике индекса MASI: снижение индекса более 75 % – выраженное улучшение; от 50 до 75 % – хорошее улучшение; от 25 % до 50 % – средняя эффективность; менее 25 % – отсутствие эффекта [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа пациенток ($n = 176$), обратившихся в косметологическую клинику «Diva effect», достоверно чаще выявлен эпидермальный тип ($79,5 \pm 3,0$), чем дермальный тип мелазмы ($15,3 \pm 2,7$), $p < 0,001$ (табл. 1). Смешанный тип мелазмы составил $5,1 \pm 1,6$ случаев, $p < 0,001$. Наиболее часто эпидермальный и дермальный типы гиперпигментации наблюдались у пациенток в возрасте 30–39 лет ($39,7 \pm 3,6$ и $6,8 \pm 1,9$, $p < 0,001$), а также в 40–49 лет ($19,3 \pm 2,9$ и $4,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$). Смешанный тип в 40–49 лет встречался в $1,7 \pm 0,9$ случаях, достоверно реже по сравнению с эпидермальным типом, $p < 0,001$, и дермальным типом мелазмы, $p > 0,05$. В возрастной группе 20–29 лет распространенность эпидермального и дермального типа мелазмы составила $11,4 \pm 2,3$ и $2,2 \pm 1,1$ случаев, $p < 0,001$, и 50–59 лет – $9,1 \pm 2,1$ и $1,7 \pm 0,9$ случаев, $p < 0,001$. Смешанный тип мелазмы в возрастной группе 50–59 лет встречался в $3,4 \pm 1,3$ случаях, достоверно реже, чем эпидермальный, $p < 0,01$, и чаще дермального типа, $p > 0,05$.

Таким образом, у обратившихся пациенток достоверно чаще встречался эпидермальный тип мелазмы в возрасте от 30 до 49 лет.

Таблица 1

Типы мелазмы у обследованных женщин (лампа Вуды) (n = 176)

Возрастная группа	Тип кожи				p	Тип кожи		p (эпидермальный и смешанный тип)	p (дермальный и смешанный тип)
	Эпидермальный (n = 140)		Дермальный (n = 27)			Смешанный (n = 9)			
	абс. число	распространенность (P ± m)	абс. число	распространенность (P ± m)		абс. число	распространенность (P ± m)		
20–29	20	11,4 ± 2,3	4	2,2 ± 1,1	< 0,001	–	–	–	–
30–39	70	39,7 ± 3,6	12	6,8 ± 1,9	< 0,001	–	–	–	–
40–49	34	19,3 ± 2,9	8	4,6 ± 1,5	< 0,001	3	1,7 ± 0,9	< 0,001	> 0,05
50–59	16	9,1 ± 2,1	3	1,7 ± 0,9	< 0,001	6	3,4 ± 1,3	< 0,01	> 0,05
Всего	140	79,5 ± 3,0	27	15,3 ± 2,7	< 0,001	9	5,1 ± 1,6	< 0,001	< 0,001

Примечание. P ± m – интенсивный показатель (частота распространенности и ошибка репрезентативности), * – p > 0,05 – вероятность безошибочного прогноза менее 95,0%, ** – p < 0,01 – вероятность безошибочного прогноза 99,0%, *** – p < 0,001 – вероятность безошибочного прогноза 99,9%.

Таблица 2

Средний индекс MASI при эпидермальном типе мелазмы (n = 140)

Индекс Мазы	Возрастная группа (лет)			
	20–29 (n = 20)	30–39 (n = 70)	40–49 (n = 34)	50–59 (n = 16)
Эпидермальный тип (n = 140)				
Индекс Мазы до лечения (M ± δ)	9,5 ± 2,2	7,3 ± 2,6	12,0 ± 2,2	9,1 ± 1,2
± m	± 0,1	± 0,1	± 0,1	± 0,08
Индекс Мазы после лечения (M ± δ)	6,5 ± 1,2	4,0 ± 1,9	7,0 ± 2,3	5,2 ± 0,9
± m	± 0,08*	± 0,1*	± 0,1*	± 0,07*

Примечание. M ± δ – средняя величина и среднее квадратическое отклонение, ± m – ошибка репрезентативности, * – p < 0,001 (вероятность безошибочного прогноза более 99,0%).

Выраженность тяжести течения мелазмы была различной по шкале MSS. В большинстве случаев у пациенток с мелазмой наблюдалась средняя степень (63,1%), легкая и тяжелая степени заболевания (25,0% и 11,9% соответственно).

Оценка выраженности пигментации при помощи индекса площади и тяжести мелазмы MASI (Melasma Area and Severity Index) проведена у женщин по возрастным группам до и после проведенной комплексной терапии.

Всем обратившимся пациенткам с мелазмой в косметологическую клинику «Diva effect» была проведена специальная подготовка. За 30 дней до получения химического пилинга и лазерных процедур с целью снижения синтеза меланина назначались препараты на основе азелаиновой кислоты, а также солнцезащитный крем SPF50. Для отшелушивания рогового слоя выполнялся химический пилинг, и из аппаратных методик применялась наиболее эффективная методика лазерного лечения. Пациентки получали три химических пилинга: азелаиновый, салициловый и ретиновый, с интервалом 1 раз в 14 дней. Лазерное ле-

чение проводилось объемом 3 процедуры 1 раз в 3 недели: неодимовый, диодный, эрбиевый. В целом курс лечения мелазмы составил 4,5 месяцев.

Проведенное лечение способствовало достоверному снижению среднего индекса тяжести течения при эпидермальном типе мелазмы в возрастной группе 20–29 лет на 68,4% с 9,5 ± 2,2 до 6,5 ± 1,2 баллов, p < 0,001, 30–39 лет на 54,7% с 7,3 ± 2,6 до 4,0 ± 1,9 баллов, p < 0,001, 40–49 лет на 58,3% с 12,0 ± 2,2 до 7,0 ± 2,3 баллов и 50–59 лет на 57,1% с 9,1 ± 1,2 до 5,2 ± 0,9 баллов, p < 0,001 (табл. 2).

В целом оценка эффективности проведенного лечения показала в динамике хорошее улучшение от 50 до 75% (рис. 1).

При дермальном типе кожи у пациенток после получения лечения в возрастной группе 20–29 лет достоверное снижение индекса MASI с 8,0 ± 4,0 до 6,1 ± 3,9 баллов составило 76,2%, p < 0,001, 30–39 лет с 9,5 ± 2,8 до 6,1 ± 2,8 баллов на 64,2%, p < 0,001, 40–49 лет с 9,3 ± 3,0 до 5,5 ± 1,7 баллов на 59,1%, p < 0,001, и 50–59 лет с 9,8 ± 1,1 до 7,1 ± 3,4 баллов на 72,4%, p < 0,001 (табл. 3).



Рис. 1. Пациентка с эпидермальной мелазмой до и после лечения



Рис. 2. Пациентка с дермальной мелазмой до и после лечения

Таблица 3

Средний индекс MASI при дермальном типе мелазмы (n = 27)

Индекс Мазы	Возрастная группа (лет)			
	20–29 (n = 4)	30–39 (n = 12)	40–49 (n = 8)	50–59 (n = 3)
Индекс Мазы до лечения (M ± σ)	8,0 ± 4,0	9,5 ± 2,8	9,3 ± 3,0	9,8 ± 1,1
± m	± 0,3	± 0,3	± 0,3	± 0,2
Индекс Мазы после лечения (M ± σ)	6,1 ± 3,9	6,1 ± 2,8	5,5 ± 1,7	7,1 ± 3,4
± m	± 0,3*	± 0,3*	± 0,2*	± 0,5*

Примечание. M ± σ – средняя величина и среднее квадратическое отклонение, ± m – ошибка репрезентативности, * – p < 0,001 (вероятность безошибочного прогноза более 99,0%).

Таблица 4

Средний индекс MASI при смешанном типе мелазмы (n = 9)

Индекс Мазы	Возрастная группа (лет)	
	40–49 (n = 3)	50–59 (n = 6)
Индекс Мазы до лечения (M ± σ)	8,9 ± 2,3	9,1 ± 3,0
± m	± 0,5	± 0,5
Индекс Мазы после лечения (M ± σ)	7,4 ± 2,5	6,2 ± 2,4
± m	± 0,5*	± 0,5*

Примечание. M ± σ – средняя величина и среднее квадратическое отклонение, ± m – ошибка репрезентативности, * – p > 0,05 (вероятность безошибочного прогноза менее 95,0%).

Эффективность лечения при дермальном типе оценивалась как выраженное улучшение в возрасте 20–29 лет, а в других возрастных группах – как хорошее улучшение (рис. 2).

У пациенток смешанный тип мелазмы встречался только в возрасте от 40 до

59 лет (табл. 4). Выраженность пигментации при данном типе в 40–49 лет снизилась на 83,1% с 8,9 ± 2,3 до 7,4 ± 2,5 баллов и 50–59 лет на 68,1% с 9,1 ± 3,0 до 6,2 ± 2,4 баллов, p > 0,05. В 40–49 лет отмечалось выраженное улучшение, а в 50–59 лет – хорошее улучшение.

Таблица 5

Средний индекс MASI по типам мелазмы

Показатель	Тип мелазмы		
	эпидермальный (1)	дермальный (2)	смешанный (3)
Индекс Мази до лечения ($M \pm \delta$)	$9,4 \pm 2,0$	$9,1 \pm 2,7$	$9,0 \pm 2,6$
$\pm m$	$\pm 0,09$	$\pm 0,2^*$	$\pm 0,5^*$
Индекс Мази после лечения ($M \pm \delta$)	$5,6 \pm 1,5$	$6,2 \pm 2,9$	$6,8 \pm 2,4$
$\pm m$	$\pm 0,08$	$\pm 0,3^{**}$	$\pm 0,5 p_{1,3}^{***}$ $p_{2,3}^*$

Примечание. $M \pm \delta$ – средняя величина и среднеквадратическое отклонение, $\pm m$ – ошибка репрезентативности, до лечения: $p_{1,2}, p_{1,3}, p_{2,3}^* - p > 0,05$ – вероятность безошибочного прогноза менее 95,0%, после лечения: $p_{1,2}^{**}, p < 0,05$ – вероятность безошибочного прогноза 95,0%, $p_{1,3}^{***} - p < 0,01$ – вероятность безошибочного прогноза 99,0%, $p_{2,3}^* - p > 0,05$ – вероятность безошибочного прогноза менее 95,0%.

До проведения лечения у пациенток не выявлено достоверной разницы зависимости площади и тяжести течения от типа (индекс MASI при эпидермальном типе – $9,4 \pm 2,0$ баллов, дермальном типе – $9,1 \pm 2,7$ баллов и смешанном типе – $9,0 \pm 2,6$ баллов, соответственно), $p > 0,05$ (табл. 5).

При дермальном и смешанном типе мелазмы после лечения отмечалось менее выраженное снижение среднего значения индекса MASI, чем при эпидермальном. Так, индекс MASI после лечения был достоверно выше при дермальном типе ($6,2 \pm 2,9$ баллов), чем при эпидермальном типе ($5,6 \pm 1,5$ баллов), $p < 0,05$, и не было существенной разницы при сравнении со смешанным типом мелазмы ($6,8 \pm 2,4$ баллов), $p > 0,05$. При смешанном типе мелазмы ($6,8 \pm 2,4$ баллов) индекс MASI был достоверно выше, чем при эпидермальном типе ($5,6 \pm 1,5$ баллов), $p < 0,01$, и не было существенной разницы при сравнении с дермальным типом ($6,2 \pm 2,9$ баллов), $p < 0,05$.

Заключение

У обратившихся пациенток с мелазмой в большинстве случаев наблюдалась средняя степень (63,1%), лёгкая и тяжёлая степени заболевания (25,0% и 11,9% соответственно). Проведенная оценка эффективности лечения мелазмы показала хорошее и выраженное улучшение мелазмы по возрастам и всем типам тяжести течения. Комплексное лечение мелазмы способствовало наибольшему снижению среднего значения индекса MASI при эпидермальном типе, что свидетельствует об уменьшении выраженности клинических проявлений и улучшении качества жизни пациенток.

Список литературы

1. Achar A., Rathi S.K. Melasma: A clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol.* 2011. Vol. 56. P. 380–382.
2. Pandya A.G., Hynan L.S., Bhore R. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011. Vol. 64. P. 78–83.
3. Ikino J.K., Nunes D.H., VPM da Silva. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol.* 2015. Vol. 90. P. 196–200.
4. Ogbechie-Godec O.A., Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017. Vol. 7 (3). P. 305–318.
5. Arielle N.B., Kauvar M.D. The evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using lowfluence Q-Switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2014. Vol. 31. P. 126–132.
6. Mayra B.C. Maymone, Hind H. Neamah, Stephen A. Wiry, Nicole M. Patzelt, Pedro Q. Zancanaro, Neelam A. Vashi. Sun-protective behaviors in patients with cutaneous hyperpigmentation: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017. Vol. 76. Issue 5. P. 841–846.
7. Shankar K., Godse K., Aurangabadkar S. Lahiri K., Mysore V., Ganjoo A., Vedamurthy M., Kohli M., Sharad J., Kadhe G., Ahirrao P., Narayanan V., Abdulrehman Motlekar S. Evidence-Based Treatment for Melasma: Expert Opinion and a Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014. Vol. 4. P. 165–186.
8. McKesey J., Tovar-Garza A., Pandya A.G. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020. Vol. 21 (2). P. 173–225.
9. Neagu N., Conforti C., Agozzino M., Marangi G.F., Morariu S.H., Pellacani G., Persichetti P., Piccolo D., Segreto F., Zalaudek I., Dianzani C. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2021. Vol. 1. P. 39.
10. Шаруханова А.А., Флак Г.А., Масюкова С.А., Землякова С.С. Эффективность терапии мелазмы у женщин с учётом выраженности процессов неоваскуляризации // *Аспирант.* 2017. № 8. С. 13–20.
11. Болотная Л.А., Сербина И.М., Бей Л.И. Нарушения пигментации кожи и их коррекция в дерматокосметологической практике // *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.* 2003. № 3. С. 34–38.
12. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. 632 с.
13. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М., 2014. 342 с.

УДК 612.111.14

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ НА ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ

Шамратова А.Р., Хабибуллина И.З., Шамратова В.Г., Каюмова А.Ф.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Уфа, e-mail: arshamratova@gmail.com

Целью работы было изучение связи компонентов кислородтранспортной системы организма при разном психоэмоциональном состоянии студентов. В исследовании участвовали 52 студента в возрасте $20,29 \pm 0,14$ года, поделенных на две группы по результатам теста Спилбергера–Ханина: группу эмоционального покоя и группу эмоционального напряжения. Основные показатели красной крови определялись с помощью гематологического анализатора «SYSMEX KX-21N» (Япония), оценка же дыхательной системы происходила на спирографе («Диамант-С», г. Санкт-Петербург). Оценивались следующие расчетные показатели: адаптационный потенциал (АП), коэффициент выносливости (КВ), коэффициент экономизации кровообращения (КЭК) и индекс напряжения миокарда (ИНМ), вегетативный индекс Кердо (ВИК), уровень физического состояния (УФС). Для статистического анализа использовали программу STATISTICA10. Достоверность различий переменных оценена по критерию U Манна–Уитни. Взаимосвязи учтенных показателей изучали с помощью факторного анализа. Достоверность результата оценивали при $p < 0,05$. Установлено, что при эмоциональном покое состояние внешнего дыхания и состояние красной крови описываются двумя независимыми факторами: внешнего дыхания и красной крови. При психоэмоциональном напряжении картина существенно видоизменяется: фактор F1 с высокой емкостью объединяет параметры всех рассмотренных звеньев КТС: красной крови (Ht, Hb, MCV, MCHC), внешнего дыхания (ЖЕЛ вд и Е вд) и кровообращения (КЭК и ИНМ). Из анализа структуры фактора можно заключить, что при эмоциональном стрессе активизация систем внешнего дыхания и красной крови сопровождается ростом напряжения в функционировании ССС. Об этом свидетельствует увеличение показателей КЭК и ИНМ. F2, в который вошли ВИК и АП, описывает связь симпатических влияний с уровнем адаптационного потенциала. Таким образом, на фоне стресса наблюдается напряжение в деятельности КТС, определяемое интенсификацией сердечно-сосудистой системы, увеличением дыхательных объемов и перераспределением показателей красной крови. При этом адаптационный потенциал организма оказывается сопряжен с деятельностью симпатoadrenalовой системы.

Ключевые слова: стресс, эритроциты, гемоглобин, сердечно-сосудистая система, внешнее дыхание, адаптационный потенциал

INFLUENCE OF STUDENTS' PSYCHOEMOTIONAL STATE ON THE INTERRELATION OF OXYGEN TRANSPORT SYSTEM INDICATORS

Shamratova A.R., Khabibullina I.Z., Shamratova V.G., Kayumova A.F.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: arshamratova@gmail.com

The aim of the work was to study the connection between the components of the oxygen transport system of the body in different psychoemotional states of students. The study involved 52 students aged 20.29 ± 0.14 , divided into two groups according to the results of the Spielberger-Hanin test: groups of emotional peace and emotional stress. The main indicators of red blood were determined using a SYSMEX KX-21N hematological analyzer (Japan), while the respiratory system was assessed using a spiograph (Diamant-S, St. Petersburg). The following calculated indicators were assessed: adaptive potential (AP), endurance coefficient (EC), circulatory economization coefficient (CEC) and myocardial tension index (MTI), Kerdo vegetative index (KI), level of physical condition (LPC). The STATISTICA10 program was used for statistical analysis. The significance of the differences in the variables was assessed using the Mann-Whitney U test. The interrelationships of the recorded indicators were studied using factor analysis. The reliability of the result was assessed at $p < 0.05$. It has been established that during emotional rest the state of external respiration and red blood is described by two independent factors: external respiration and red blood. With psychoemotional stress, the picture changes significantly: factor F1 with a high capacity unites the parameters of all the considered links of CTS: red blood (Ht, Hb, MCV, MCHC), external respiration (VC and E) and blood circulation (CEC and MTI). From the analysis of the structure of the factor, it can be concluded that during emotional stress, the activation of the external respiration and red blood systems is accompanied by an increase in stress in the functioning of the CVS. This is evidenced by the increase in the indicators of CEC and MTI. F2, which includes KI and AP, describes the relationship between sympathetic influences and the level of adaptive potential. Thus, against the background of stress, there is a tension in the activity of the oxygen transport system, determined by the intensification of the cardiovascular system, an increase in tidal volumes and redistribution of red blood parameters. In this case, the adaptive potential of the organism is associated with the activity of the sympathoadrenal system.

Keywords: stress, red blood cells, hemoglobin, cardiovascular system, external respiration, adaptive potential

Период сдачи студентами зачетов и экзаменов связан с высоким уровнем умственной активности и значительными эмоциональными реакциями в ожидании оценки их знаний, в связи с чем оценива-

ется как стрессовая ситуация [1]. Особо значимый эмоциональный стресс наблюдается в случае сочетания процесса обучения с другимиотягощающими факторами жизни, такими как обучение в неблагоприятном

климатогеографическом регионе, получение образования на иностранном языке [2], совмещение учебы с профессиональной деятельностью [3]. При этом на фоне экзаменационного стресса отмечены значительное изменение уровней некоторых гормонов и минералов [1], появление психосоматических расстройств, создающих предпосылки к возникновению заболеваний [4, 5].

В то же время умеренные физические нагрузки способны нивелировать отрицательные стрессовые влияния [6]. Так, при исследовании воздействия физических нагрузок на ССС и дыхательную систему студентов выяснилось, что физические упражнения улучшают состояние кардиореспираторной системы. Исключение же физических упражнений из учебного плана обучающихся на старших курсах приводит к ухудшению состояния этих систем [7].

Адаптация организма к психоэмоциональным нагрузкам в значительной мере обеспечивается мобилизацией кислородтранспортной системы (КТС). В связи с этим изменение характера взаимосвязей между параметрами разных систем кислородного обеспечения организма в процессе приспособления к условиям эмоционального напряжения позволяет более полно оценить функциональные резервы организма.

Цель исследования: изучить связи компонентов кислородтранспортной системы организма при разном психоэмоциональном состоянии студентов.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 52 студента в возрасте $20,29 \pm 0,14$ года, признанных клинически здоровыми по результатам ежегодного диспансерного обследования. Испытуемые в состоянии эмоционального покоя (в межсессионный период) составили 1-ю группу, при эмоциональном напряжении в период сдачи зачетов – 2-ю группу. О наличии психоэмоционального напряже-

ния у студентов судили по уровням реактивной и личностной тревожности при анкетировании по тесту Спилберга–Ханина.

Показатели красной крови определяли с помощью гематологического анализатора «SYSMEX KX-21N» (Япония) и получили следующие показатели: количество эритроцитов (RBC, $\times 10^{12}/л$, содержание гемоглобина (Hgb, г/л), гематокрит (HCT, %), средний объем эритроцита (MCV, фл), среднее содержание (MCH, пг) и среднюю концентрацию (MCHC, г/дл) гемоглобина в эритроците.

При оценке состояния дыхательной системы учитывали жизненные емкости легких на вдохе (ЖЕЛ вд, л) и выдохе (ЖЕЛ выд, л), емкость вдоха (Евд, л), минутный объем дыхания (МОД, л). Определение параметров производили на спирографе («Диамант-С», г. Санкт-Петербург).

Показателями адаптации ССС послужили следующие расчетные показатели: адаптационный потенциал (АП), коэффициент выносливости (КВ), коэффициент экономизации кровообращения (КЭК) и индекс напряжения миокарда (ИНМ).

Состояние вегетативной нервной системы оценивали на основе вегетативного индекса Кердо (ВИК), определяемого по формуле Г.Н. Новожилова с соавт. (1969).

Для статистического анализа использовали программу STATISTICA10. Достоверность различий перемешанных оценена по критерию U Манна–Уитни. Взаимосвязи учетных показателей изучали с помощью факторного анализа. Достоверность результата оценивали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты оценки у студентов уровней реактивной и личностной тревожностей, уровень ситуационной (реактивной) тревожности, отражающий реакцию на стрессоры, в период сдачи зачета у студентов достоверно повышался (табл. 1).

Таблица 1

Значения состояния тревожности и показателей красной крови у студентов при различном эмоциональном состоянии, *Me* (25%; 75 %)

Показатели	Эмоц. покой (37)	Эмоц. напряжение (14)
Реактивная тревожность	29,0 (28,0; 36,0) *	40,0 (34,0; 45,0) *
RBC	4,94 (4,6; 5,3)	4,83 (4,4; 5,3)
HGB	135 (127; 154)	140,0 (123; 157)
HCT	40,8 (39,6; 46,3)	41,2 (36,7; 46,1)
MCV	86,8 (85,9; 87,3)*	84,3 (80,8; 86,5)*
MCH	32,7 (32,0; 33,3)*	28,4 (27,3; 29,3)*
MCHC	287 (275; 295)*	339(335; 344)*

Примечание: * – значимые различия у студентов 1-й и 2-й групп, $p < 0,05$.

Исследование различных компонентов КТС организма у студентов в разном эмоциональном состоянии выявило ряд особенностей (табл. 2). В среднем суммарные параметры красной крови (количество эритроцитов, гематокрит и содержание гемоглобина) у студентов данных групп не отличались. Вместе с тем сравнение показателей индивидуальных характеристик клеток показало наличие достоверных различий. Так, у студентов после сдачи зачета наблюдалось снижение содержания гемоглобина в отдельном эритроците (МСН) на фоне возрастания его средне-корпускулярной концентрации (МСНС). Степень насыщения клеток гемоглобином у студентов, испытывающих психоэмоциональное напряжение, зависела не только от общей концентрации гемоглобина в крови, но и от суммарного объема эритроцитов.

Сравнение показателей внешнего дыхания и ССС у студентов в разном психологическом состоянии (табл. 3) проде-

монстрировало достоверное увеличение при эмоциональном напряжении объемных характеристик внешнего дыхания, таких как ЖЕЛ вд и Е вд.

Как следует из приведенных в таблице 4 данных, изменение эмоционального статуса студентов значимо отражается на показателях гемодинамики и адаптационных резервов кровообращения. После сдачи зачета у студентов увеличиваются систолический объем и МОК. Кроме того, судя по величинам КЭК, АП, ИНМ, наблюдаются напряжение сердечной деятельности и ослабление адаптационных возможностей сердца. Так, наблюдаемое увеличение показателя КЭК выше нормы свидетельствует о снижении экономизации его работы, повышение АП и ИНМ – о напряжении механизмов адаптации компенсаторно-приспособительных реакций сердца. Также при эмоциональном стрессе отмечается достоверное увеличение тонуса симпатического отдела ВНС.

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями красной крови у студентов в покое и при психоэмоциональном стрессе

Состояние	Эмоциональный покой (37)						Эмоциональное напряжение (14)					
Показатели	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC
RBC	–	0,75	0,79	–	–	–	–	0,88	0,89	–	–	0,75
HGB	0,75	–	0,96	–	0,74	0,52	0,88	–	1,00	–	0,57	0,86
HCT	0,79	0,96	–	–	0,58	–	0,89	1,00	–	–	0,55	0,84
MCV	–	–	–	–	–	0,87	–	–	–	–	0,95	0,57
MCH	–	0,74	0,58	–	–	0,74	–	0,57	0,55	0,95	–	0,72
MCHC	–	0,52	–	0,87	0,74	–	0,75	0,86	0,84	0,57	0,72	–

Таблица 3

Показатели деятельности ССС и внешнего дыхания у студентов в разном эмоциональном состоянии, *Me* (25 %; 75 %)

Показатели	Эмоц. покой (38)	Эмоц. напряжение (14)
СО, мл	59,9 (57,2; 66,5)*	64,3 (59,9; 73,1)*
МОК л/мин	4,9 (4,3; 5,3)*	5,5 (5,0; 6,3)*
КЭК, у.е.	3510,0 (2880; 3780)*	3215,0 (2573; 4140)*
АП, у.е.	1,3 (1,1; 1,4)*	2,6 (2,4; 2,9)*
КВ, у.е.	18,3 (17,2; 20,7)*	15,3 (11,9; 20,8)*
ОПСС, дин*см ² *с	1485 (1271,5; 1646,0)*	1253,1 (1104,9; 1339,8)*
ИНМ, у.е.	87,5(81,1; 97,5)*	89,9 (78,0; 114,2)*
ЖЕЛ вд, л	3,8 (3,0; 5,1)*	4,3 (3,5; 5,9)*
ЖЕЛ выд, л	2,9 (2,5; 4,2)*	2,7 (1,9; 3,5)
Е вд, л	2,3 (1,5; 3,3) *	2,3 (1,9; 3,4)*
ДО, л	0,8 (0,6; 1,2)	0,7 (0,5; 1,0)
ЧД, в минуту	17,2 (15,4; 18,8)	16,1 (15,2; 18,3)
Т вд, сек	1,7 (1,4; 2,0)	1,8 (1,4; 2,1)
Т выд, сек	1,7 (1,6; 2,1)	1,8 (1,6; 2,5)
Твд/Твыд	0,9 (0,7; 1,2)	0,9 (0,8; 1,3)
МОД, л/мин	13,1 (10,3; 20,1)	10,2 (8,1; 17,5)
ВИК, у.е.	8,8 (–2,6; 14,6) *	13,4(6,0; 17,9)*

Примечание: * – значимые различия у студентов 1-й и 2-й групп, $p < 0,05$.

Взаимосвязи показателей красной крови с параметрами функциональной активности сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания при разном психологическом состоянии студентов изучали с помощью факторного анализа (табл. 4, рисунок).

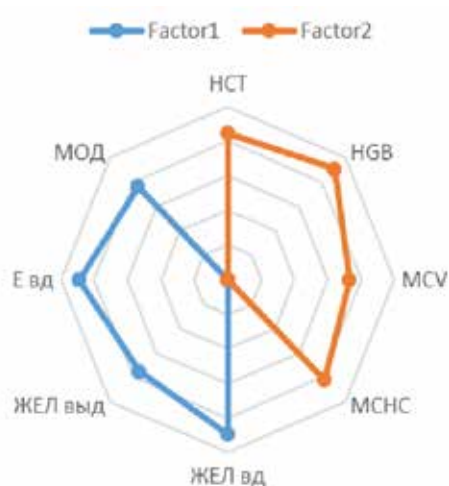
Установлено, что при эмоциональном покое состояние внешнего дыхания и состояние красной крови описываются двумя независимыми факторами. F1 с общей дисперсией 31% – фактор внешнего дыхания – включает ЖЕЛ вд, ЖЕЛ выд, Е вд и МОД. F2 (дисперсия 24%) – фактор

красной крови, он объединяет суммарные и индивидуальные характеристики эритроцитов (Ht, Hb, MCV, MCH). При психоэмоциональном напряжении картина существенно видоизменяется. Доминирующий фактор F1 с высокой емкостью (48%) объединяет параметры всех рассмотренных звеньев КТС: красной крови (Ht, Hb, MCV, MCH), внешнего дыхания (ЖЕЛ вд и Е вд) и кровообращения (КЭК и ИНМ). Следовательно, эмоциональное возбуждение способствует усилению взаимодействия различных звеньев кислородобеспечения.

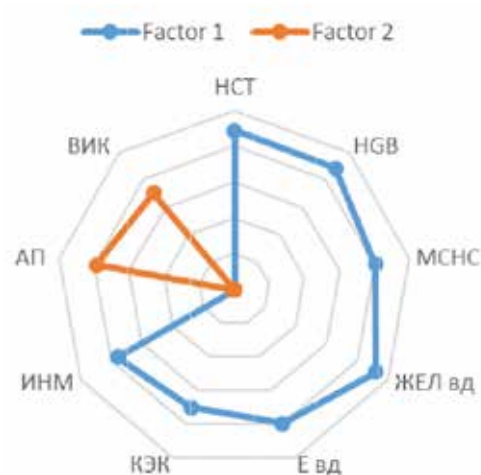
Таблица 4

Взаимосвязи компонентов кислородтранспортной системы студентов при различном психоэмоциональном состоянии.

Показатели	Эмоциональный покой		Эмоциональное напряжение	
	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2
HGB		0,85	-0,89	
MCV		0,91	-0,89	
HCT		0,73		
MCHC		0,82	-0,81	
ЖЕЛ вд	-0,90		-0,92	
ЖЕЛ выд	-0,75			
Е вд	-0,89		-0,80	
МОД	-0,76			
ВИК усл.ед.				-0,70
КЭК			-0,70	
СОК				
ИНМ			-0,76	
АП усл.ед.				-0,79



Эмоциональный покой



Эмоциональное напряжение

Емкостное распределение компонентов кислородтранспортной системы студентов при различном психоэмоциональном состоянии

Выявленное однонаправленное варьирование изученных параметров внешнего дыхания и красной крови свидетельствует, очевидно, о действии механизмов обеспечения, возрастающих при психоэмоциональном напряжении потребностей организма в кислороде. В свою очередь, ослабление функции внешнего дыхания сочетается с уменьшением функциональной активности красной крови. Обращает на себя внимание тот факт, что в фактор F1 с одноименными знаками вошли параметры, характеризующие состояние аппарата кровообращения. Из анализа структуры фактора можно заключить, что при эмоциональном стрессе активизация деятельности систем внешнего дыхания и красной крови сопровождается ростом напряжения в функционировании ССС. Об этом свидетельствует увеличение показателей КЭК и ИНМ. F2 (дисперсия 19%), в который вошли ВИК и АП, описывает связь симпатических влияний с уровнем адаптационного потенциала. Очевидно, что симпатoadренальная система выступает в качестве триггера, запускающего изменения в КТС.

Кислородтранспортная система организма включает дыхательный, гемодинамический и циркуляторный компоненты. Непосредственно доставку кислорода тканям осуществляют клетки красной крови. Увеличение доставки кислорода тканям достигается путем активизации функциональных резервов красной крови, возрастания суммарной дыхательной поверхности эритроцитов, изменения сродства гемоглобина к кислороду и др.

Увеличение уровня потребления кислорода организмом (например, при физических нагрузках) обеспечивается существенным возрастанием резервов кровообращения и производительности сердца. В свою очередь, минутный объем кровообращения характеризует не только функциональную активность сердечно-сосудистой системы, но и способность тканей утилизировать кислород.

В конкретных метаболических условиях организм располагает множеством механизмов компенсации меняющегося потребления кислорода. Причем обеспечение текущих потребностей организма в кислороде и его адекватный транспорт возможны при достаточной гибкости и состоятельности всех систем и компонентов транспорта. Для этого деятельность кислородтранспортной системы целостного организма сбалансирована таким образом, что при отклонении от нормы в одном его звене используются компенсаторные возможности другого звена. Так, ослабление

оксигенации клеток при уменьшении доставки O₂ тканям может быть улучшено повышением легочной вентиляции (эритропоэтический резерв) и/или увеличением работы сердца (резерв кровотока).

Эволюционно формирование симпатoadренальной системы, активирующейся в результате стресса, направлено на обеспечение увеличенных потребностей в кислороде и сопряжено с деятельностью кардиореспираторной системы. В свою очередь, ССС определяет и адаптационные возможности организма.

Высокий уровень тревожности и, как следствие, стресс неблагоприятно сказываются на работоспособности человека, эффективности адаптации и значительно уменьшают функциональные возможности организма [8]. Многими авторами отмечено преобладающее участие в данных сдвигах симпатoadренальных влияний на эти системы [9, 10], что необходимо для восстановления кислородного баланса организма [11]. При этом мобилизация ССС опосредуется симпатическим влиянием на сердце и сосуды и выражается в учащении сердечных сокращений и повышении давления [9].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показывают, что на фоне стресса наблюдается напряжение в деятельности КТС, определяемое интенсификацией сердечно-сосудистой системы, увеличением дыхательных объемов и перераспределением показателей красной крови. При этом адаптационный потенциал организма оказывается сопряжен с деятельностью симпатoadренальной системы.

Список литературы

1. Павлова Н.В., Свешников А.А., Хвостова С.А. Влияние изменений в менструальном цикле на минеральную плотность костей скелета у студентов при экзаменационном стрессе // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 7. С. 143–148.
2. Семилетова В.А., Дорохов Е.В., Абдурахмонов Н.Ш. Особенности функционального состояния и кардиоритма отечественных и иностранных студентов в различные периоды учебной деятельности // *Вестник новых медицинских технологий*. 2016. № 4. С. 155–160.
3. Илюхина В.А., Квашнева К.В., Крыжановский Э.В. Психофизиологическое исследование особенностей компенсаторно-приспособительных возможностей организма к учебной нагрузке в вузе у лиц с разной устойчивостью к транзиторной гипоксии // *Психология образования в поликультурном пространстве*. 2013. № 21. С. 31–38.
4. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Оценка адаптационного риска в системе индивидуального донологического контроля // *Российский физиологический журнал*. 2014. № 10. С. 1180–1194.
5. Сатаркулова А.М. Функциональное состояние и адаптационный потенциал у иностранных студентов с различным типом вегетативной регуляции в процессе об-

учения // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. № 1. С. 118–126.

6. Ullrich-French S.C., Power T.G., Daratha K.B., Bindler R.C., Steele M.M. Examination of adolescents' screen time and physical fitness as independent correlates of weight status and blood pressure. *J. Sports Sci.* 2010. Vol. 28. No. 11. P. 1189–1196.

7. Савченко С.В., Салеев Э.Р. Сравнительная характеристика динамики физической подготовленности студентов специальных медицинских групп в рамках реализации оздоровительной программы «путь к здоровью» // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28587> (дата обращения: 07.05.2021).

8. Шлык Н.И., Зуфарова Э.И. Нормативы показателей variability сердечного ритма у исследуемых 16–

21 года с разными преобладающими типами вегетативной регуляции // Вестник Удмуртского университета. 2013. № 4. С. 97–105.

9. Шамратова В.Г., Исаева Е.Е., Крапивко Ю.К. Оценка функционирования кислородтранспортной системы крови у студентов // Вестник Башкирского университета. 2007. № 4. С. 38–40.

10. Yogesh K., Vinay A., Savita G. Heart Rate Variability During Examination Stress in Medical Students. *Int. J. Physiol.* 2013. No. 1. P. 83–86.

11. Чурилов Ю.К., Вовкодав В.С., Клепиков А.Н., Ричей И.И., Рыжов Д.И. Использование количественных интегральных индексов в комплексной оценке переносимости летным составом перегрузок на центрифуге // Военно-медицинский журнал. 2018. № 10. С. 47–56.

ОБЗОР

УДК 616.36-002.2:578.891:616-078

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ**¹Жээналиева Г.М., ²Канатбекова А.К., ²Абдикеримова М.М.,****²Абдикеримов М.М., ³Жолдошев С.Т.**¹*Жалал-Абадская областная объединенная больница, Жалал-Абад, e-mail: zheenalieva1966@mail.ru;*²*Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, e-mail: alti6ka5@mail.ru;*³*Ошский государственный университет, Ош*

Проведен обзор литературы, посвящённой хроническому гепатиту С и ВИЧ-инфекции. Комбинация вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции остаётся актуальной медико-социальной проблемой. Единство путей передачи этих инфекций определило высокий уровень частоты их сочетанного течения. Эпидемия инъекционной наркомании, начавшаяся в 1990-е гг. в странах СНГ, в том числе и в нашей стране, определила значительный рост заболеваемости гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, в виде как моно- так и микст-инфекции. Эта ситуация сопровождалась ростом естественных путей передачи вирусов, что определило распространение этих инфекций из групп риска в основную популяцию населения. В Кыргызстане в период с 1996 по ноябрь 2017 г. зарегистрировано 7804 больных ВИЧ-инфекцией. За это время стадия СПИД была диагностирована у 529 пациентов, скончалось 1695 человек. Сочетание ВИЧ-инфекции и ХГС колеблется от 24,3 до 91,2% в зависимости от пути инфицирования ВИЧ. Сочетание ХГС и ВИЧ значительно усугубляет течение вирусного гепатита С и ускоряет процессы фиброза печени и развития цирроза, а высокая вирусная нагрузка РНК ВГС увеличивает прогрессирование ВИЧ-инфекции. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов продолжает оставаться открытой проблемой. Стремительный рост наркомании, полового пути инфицирования ВГС и ВИЧ-инфекции среди молодежи, низкая эффективность лечения и отсутствие специфической профилактики остаются одной из важных проблем современной инфектологии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, единство путей передачи, потребители инъекционных наркотиков, половой путь инфицирования, коинфекция

CHRONIC HEPATITIS C AND HIV INFECTION**¹Zheenalieva G.M., ²Kanabekov A.K., ²Abdikerimova M.M.,****²Abdikerimov M.M., ³Zholdoshev S.T.**¹*Department of the Jalal-Abad oblast joint hospital, Jalal-Abad, e-mail: zheenalieva1966@mail.ru;*²*Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: alti6ka5@mail.ru;*³*Osh State University, Osh*

A review of the literature on chronic hepatitis C and HIV infection was conducted. The combination of viral hepatitis C and HIV infection remains an urgent medical and social problem. The unity of the transmission routes of these infections determined a high level of frequency of their combined course. The epidemic of injecting drug addiction, which began in the 90s of the twentieth century in the CIS countries, including in our country, determined a significant increase in the incidence of hepatitis C and HIV infection, both in the form of mono and mixed infections. This situation was accompanied by an increase in natural transmission routes of viruses, which determined the spread of these infections from risk groups and into the main population. In Kyrgyzstan, in the period from 1996 to November 2017, 7804 patients with HIV infection were registered. During this time, the AIDS stage was diagnosed in 529 patients, 1695 people died. The combination of HIV infection and HCV ranges from 24.3 to 91.2%, depending on the path of HIV infection. The combination of HCV and HIV significantly worsens the course of viral hepatitis C and accelerates the processes of liver fibrosis and the development of cirrhosis, and a high viral load of HCV RNA accelerates the progression of HIV infection. The hepatotoxicity of antiretroviral drugs continues to be an open problem. The rapid growth of drug addiction, sexual infection with HCV and HIV infection among young people, low effectiveness of treatment and lack of specific prevention remains one of the important problems of modern infectology.

Keywords: chronic hepatitis C, HIV infection, unity of transmission routes, injecting drug users, sexual route of infection, co-infection

В настоящее время вирусный гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных остаётся актуальной проблемой. Единство путей передачи этих инфекций определило высокий уровень частоты их сочетанного течения. Эпидемия инъекционной наркомании, начавшаяся в 1990-е гг. в странах СНГ и в том числе и в нашей стране, определила значительный рост заболеваемости

гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в виде моно и микст-инфекции [1, 2]. Характер течения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов был изучен в основном зарубежными исследователями [3, 4]. Коинфекция вирусного гепатита С и ВИЧ в значительной степени усиливает тяжесть течения вирусного гепатита С и ускоряет процесс формирования цирроза печени [5].

Цель исследования – провести литературный обзор особенностей клинического течения хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией.

По данным ВОЗ, на начало 2018 г. в мире насчитывается около 350–400 млн инфицированных вирусом гепатита В, свыше 170 млн – вирусом гепатита С и около 35 млн – ВИЧ (рис. 1) [6].

В Европе инфицирование HCV в 60% происходит парентеральным путем при употреблении наркотических средств (рис. 2). При этом наиболее часто инфицируются потребители инъекционных наркотиков, заражаясь при групповом использовании шприцев и ВИЧ, и вирусом гепатита

С. ВИЧ-инфекция, хотя и распространена в меньшей степени, чем вирусные гепатиты, в мире сохраняет значимость одной из основных проблем здравоохранения как неизлечимое заболевание. За время пандемии от нее погибло более 35 млн чел., только в 2016 г. от причин, обусловленных ВИЧ умерло 1,0 млн больных. На конец 2016 г. в мире проживало с ВИЧ 36,7 млн человек, в том числе в 2016 г. – 1,8 млн чел. вновь выявлены с ВИЧ-инфекцией. Из общего числа проживающих с ВИЧ (36 млн чел.) на 2016 г. 25,6 млн – жители африканского континента, на этот же регион приходится почти две трети вновь выявленных в 2016 г. больных [7].

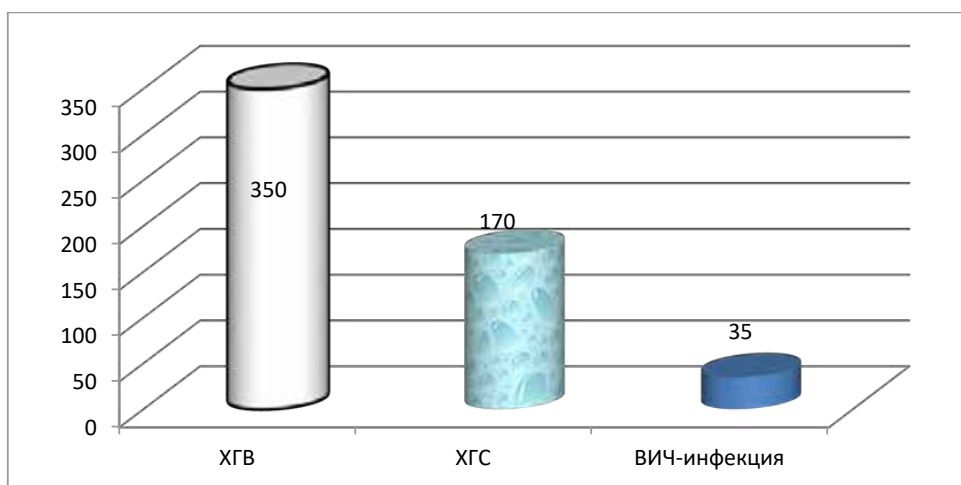


Рис. 1. Число живущих в мире людей, больных хроническими гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией (млн чел.)

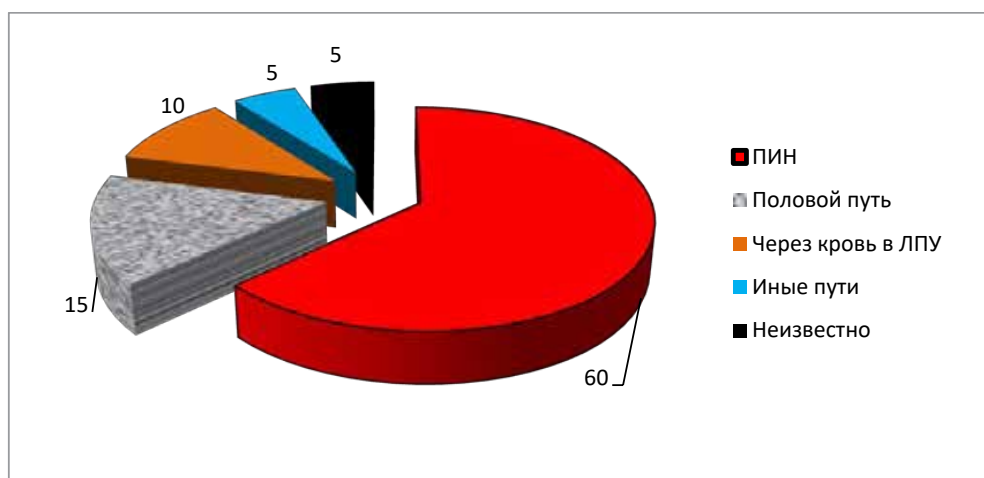


Рис. 2. Пути инфицирования HCV в Европе (%)

Единство путей передачи этих инфекций определило высокий уровень частоты их сочетанного течения. При этом в мире с преимущественным гетеросексуальным путем передачи ВИЧ 15–30 % больных также страдают гепатитом С [8–10] а в странах СНГ в первое десятилетие развития эпидемии ВИЧ-инфекции в 90–95 % обусловлено гемоконтактным путем, в некоторых странах до 92 % имело место сочетанное течение HIV- и HCV-инфекции [11–13].

К группам высокого риска инфицирования относятся: потребители инъекционных наркотиков, лица, находящиеся в местах лишения свободы, мужчины, имеющие секс с мужчинами, секс-работники и их клиенты [14–16]. Но в 2015 г. уже 44 % вновь инфицированных были из групп основного населения и их партнеров [17]. Из живущих с ВИЧ 54 % взрослых и 43 % детей находятся на пожизненной антиретровирусной терапии, 76 % беременных и кормящих грудью женщин с ВИЧ-инфекцией получают лечение. В 2016 г. антиретровирусную терапию получали 19,5 млн чел. [7]. К сожалению, в мире лишь 70 % людей, живущих с ВИЧ, знают свой ВИЧ-статус, 7,5 млн инфицированных не имеют доступа к ВИЧ-тестированию [18]. Тем не менее за период с 2000 по 2016 г. на 39 % уменьшилось число вновь выявляемых больных ВИЧ-инфекцией и на $\frac{1}{3}$ снизился уровень смертности, за счет антиретровирусной терапии было спасено 13,1 млн человеческих жизней [7].

Единство механизмов заражения вирусами гепатитов В, С и ВИЧ повышает вероятность их сочетанного течения. Особенно часто коинфекция гепатит С и ВИЧ/СПИД характерна для стран бывшего СССР, что объясняется характером распространения эпидемии. Так, эпидемия ВИЧ-инфекции, начавшаяся в мире в 1981 г., а в странах СНГ с 1996 г., первоначально была связана с эпидемическим распространением наркомании с инъекционным характером распространения среди молодежи (около 90 % инфицированных ВИЧ в 1999 г. были потребителями инъекционных наркотиков – ПИН) [11–20].

Неблагоприятная по наркомании ситуация в начале XXI в. сложилась и в Кыргызстане, что явилось причиной создания в 2004 г. агентства по контролю наркотиков, по инициативе руководства страны в соответствии с соглашением между Правительством Республики и УНП ООН. Уже через четыре года агентство зарегистрировало 7 842 наркозависимого, преимущественного потребителей героина [21].

Особенности жизненного уклада наркопотребителей определили в первые годы этой

эпидемии прогрессирующий рост передачи с наркотиками вируса иммунодефицита (ВИЧ) и вируса гепатита С (HCV), при этом до 80 % заразившихся были инфицированы возбудителями обоих вирусов [2, 22, 23]. В соседнем Казахстане на начало 1999 г. при общем по стране показателе инфицированности ВИЧ 5,29 на 100 000 населения среди ПИН он составлял 2622,6 на 100 000 населения [24].

Согласно оценке ЮНЭЙДС в Кыргызстане в период с 1996 по ноябрь 2017 г. зарегистрировано 7804 больных ВИЧ-инфекцией, из которых более 400 – иностранные граждане. За это время стадия СПИД была диагностирована у 529 пациентов, скончалось от разных причин 1695 чел., при этом некоторые из умерших находились на антиретровирусной терапии [25].

Но по оценке ВОЗ Кыргызстан в 2016 г. входил в список семи стран с самым высоким уровнем заболеваемости ВИЧ [7]. При наличии в стране 25 тыс. потребителей инъекционных наркотиков, 25 тыс. работников коммерческого секса, 22 тыс. мужчин, имеющих секс с другими мужчинами, можно согласиться с мнением, что в стране около 81 тыс. жителей инфицировано ВИЧ. Показатель пораженности составил 1294,6 на 100 000 населения, что вполне сопоставимо с данными России, где по оценочным данным на начало 2018 г. он составлял 1362,4 [26]. Учитывая изложенное о числе потребителей инъекционных наркотиков, мужчин, имеющих секс с другими мужчинами и работников коммерческого секса, полагаем, что расчетные данные по числу больных ВИЧ-инфекцией в нашей республике соответствуют действительности.

Следовательно, общая численность живущих с ВИЧ по самым минимальным подсчетам составляет более 20 тыс. чел., тогда как по официальным данным Минздрава на ноябрь 2017 г. она составляла 5710 больных. Наибольшее число инфицированных ВИЧ проживает в Чуйской (2266 чел.), Ошской (1351) областях, городах Бишкек (1160 чел.) и Ош (1044 чел.) [25]. Среди инфицированных по данным Республиканского Центра «СПИД» за время эпидемии было 4812 мужчин и 2584 женщин, больше всего лица возрастной группы до 30 лет.

Таким образом, ВИЧ-инфекция остается актуальной проблемой для нашей страны, рост заболеваемости не удастся остановить, а по оценкам ЮНЭЙДС из числа инфицированных зарегистрировано менее половины.

Характер особенности течения гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией был исследован в основном зарубежными авторами [4, 27, 28]. Согласно обобщенным

данным в мире при условиях снижения заболеваемости острыми вирусными гепатитами В и С идет подъем регистрации хронических форм этих вирусных гепатитов. Наблюдается взаимосвязь между распространением ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и распространенностью в этой группе сочетанных вирусных гепатитов (В и С) и ВИЧ-инфекцией. При этом распространенность ХГВ среди ВИЧ-инфицированных пациентов составляет от 5,5% до 6,8% в зависимости от региона, сочетанная ВИЧ-инфекция и ХГС колеблется от 24,3 до 91,2% в зависимости от пути инфицирования ВИЧ и от 41,0 до 92,6% – в зависимости от региона исследования [29, 30]. Исследователями из США выявлено, что ВИЧ-инфекция не влияла на характер клинического течения и исхода острых вирусных гепатитов А, В, С, но частота исходов ХГС в циррозе печени у пациентов ВИЧ-инфекцией на стадии III составила 0,26, а на стадии IV – 0,49, риск развития цирроза печени – 0,53. Частота побочных нежелательных явлений, развившихся в динамике терапии ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией, были схожи с таковой в группе с моноинфекцией HCV [31, 32]. По данным М. Masia et al, лечение вирусного гепатита С пегилированным интерфероном с рибавирином у ВИЧ-инфицированных индуцирует атерогенное воздействие на сердечно-сосудистую систему [33], которая часто вовлекается в патологический процесс у больных ХГС [34].

Данные большинства авторов показали, что имеет место более быстрое прогрессирование HCV-инфекции при продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и более ускоренное формирование цирроза печени, а прогрессирование ВИЧ-инфекции ускоряет высокие показатели вирусной нагрузки РНК HCV [35–37]. У больных с ВИЧ-инфекцией уровень вирусной нагрузки РНК HCV в целом выше, чем у не ВИЧ-инфицированных, и возможность развития цирроза печени, печёночно-клеточной недостаточности в два раза выше [38–40]. Исследования, проведённые в Испании, показывают, что риск перехода хронического гепатита С в цирроз печени у больных с коинфекцией был в 3,5 раза выше, чем у заболевших с моноинфекцией, которая обусловлена HCV [41]. У пациентов с коинфекцией ВИЧ-ВГС преобладают более выраженные воспалительные и фибротические процессы в тканях печени, а также усилены темпы замещения гепатоцитов клетками соединительной ткани, по сравнению с больными, инфицированными только вирусным гепатитом С [42, 43].

У больных ВИЧ инфекцией в большинстве случаев хроническая HCV инфекция протекает в фазе реактивации [36, 43]. Установлено, что течение хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных протекает без выраженных клинических проявлений, т.е. нет субъективных нарушений, минимальные клинические и лабораторные проявления в биоптатах печени изменения выражены умеренно, несмотря на высокую вирусную репликацию [44]. Некоторые авторы считают [38, 41], что взаимопотенцирующее влияние вирусов приводит к развитию ранних и выраженных фиброзных изменений печени.

Дополнительные сложности возникают при одновременном лечении хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции. Повышается риск заболеваемости и смертности при коинфекции ВИЧ – ВГС. Это связано как с поражением печени, так и с более выраженной гепатотоксичностью высокоактивной антиретровирусной терапии и лечения гепатита С [5, 43, 45]. Повышенный риск гепатотоксичности антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфицированном вирусном гепатите С возникает с самого начала их применения. Швейцарские исследователи отметили повышенную активность аминотрансферазы и вирусной нагрузки HCV при применении высокоактивной антиретровирусной терапии [9]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХГС частота проявлений гепатотоксичности при применении антиретровирусных препаратов в 6–10 раз больше, чем у больных только ВИЧ-инфицированных [46, 47]. В свою очередь HCV-инфекция увеличивает частоту побочных реакций ВААРТ [48].

Следует отметить, что ВИЧ-инфекция характеризуется динамическим нарастанием метаболических нарушений по мере прогрессирования заболевания. Антиретровирусная терапия относится к факторам, которые провоцируют их. Так, исследования Р. Bonfanti et al. 2012 показали, что у 31 из 292 больных ВИЧ-инфекцией до начала АРВТ имели место метаболические нарушения. Из числа не имевших клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома он развился в ходе антиретровирусной терапии [49].

Авторы, обследовавшие больных в России, также показали, что ВИЧ ускоряет естественное течение гепатита С [38, 42, 46]. Но следует отметить, что все авторы изучали взаимовлияние хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков и остается не освещенным вопрос этой микст-инфекции среди пациентов, не относящихся к группе наркопотребителей.

Заключение

1. Данные литературного обзора определяют единство путей передачи этих инфекций, что указывает на высокий уровень частоты их сочетанного течения (от 24,3 до 91,2%).

2. Выявлено взаимопотенцирующее влияние вируса гепатита С и ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция в значительной степени ускоряет прогрессирование ХГС с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а высокие показатели вирусной нагрузки РНК HCV ускоряют прогрессирование ВИЧ-инфекции.

3. У больных с коинфекцией HIV и HCV частота проявления гепатотоксичности при использовании антиретровирусных препаратов в 6–10 раз выше, чем у пациентов, страдающих только ВИЧ-инфекцией. В свою очередь HCV-инфекция увеличивает частоту побочных реакций ВААРТ.

Список литературы

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противовирусное действие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9. № 2. С. 82–90.
2. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Гуляев Н.И., Митин Ю.П. ВИЧ-инфекция: руководство для врачей. СПб.: Информ Мед, 2012. 172 с.
3. Sulkowski M.S. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *J. Hepatology*. 2014. No. 61. P. 108–119.
4. Andreoni M., Giacometti A., Maida I., Meraviglia P., Ripamonti D., Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012. Vol. 16. No. 11. P. 1473–1483.
5. Sanmartín R., Tor J., Sanvisens A., López J.J., Jou A., Muga R., Ojanguren I., Barluenga E., Videla S., Planas R., Clotet B., Tural C. Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline. *HIV Med*. 2014. Vol. 15. No. 4. P. 203–212.
6. Mauss S., Klinker H. Drug-Drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis*. 2013. No. 57. P. 125–128.
7. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection. Geneva: World Health Organization, 2017. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en/> (accessed 7 May 2020).
8. Chew K.W., Blum M.L., Javanbakht M., Clare L.E., Bornfleth L.D., Bolan R., Bhattacharya D., Gorbach P.M. Low prevalence of hepatitis C co-infection in recently HIV-infected minority men who have sex with men in Los Angeles: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2015. Vol. 15. No. 1. P. 538.
9. Wandeler G., Gsponer T., Bregenzer A., Günthard H.F., Clerc O., Calmy A., Stöckle M., Bernasconi E., Furrer H., Rauch A. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis*. 2012. Vol. 55. No. 10. P. 1408–1416.
10. Mohd H.K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *J. Hepatology*. 2013. Vol. 57. No. 4. P. 1333–1342.
11. Белозеров Е.С. Инфекционные болезни: гемоконтактные инфекции. М.: Юрайт, 2020. 378 с.
12. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клиническое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 160 с.
13. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Гутова Л.В., Халезова Н.Б., Стасишкис Т.А., Ковеленов А.Ю., Плавинский С.Л. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Ч. 2. Клинический статус и перспективы противовирусной терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10. № 4. С. 37–45.
14. Taylor L.E., Swan T., Matthews G.V. Management of hepatitis C virus/HIV coinfection among people who use drugs in the era of direct-acting antiviral-based therapy. *Clin Infect Dis*. 2013. Vol. 57. No. 2. P. 118–124. 212.
15. Javanbakht M., Boudov M., Anderson L.J., Malek M., Smith L.V., Chien M., Guerry S. Sexually transmitted infections among incarcerated women: findings from a decade of screening in a Los Angeles County Jail, 2002–2012. *Am J Public Health*. 2014. No. 104. Vol. 11. P. 103–109.
16. Saigal P., Weait M., Poulton M. Criminalisation of HIV transmission: an overview for clinicians. *Sex Transm Infect*. 2018. Vol. 94. No. 6. P. 399–400.
17. Unaids информационный бюллетень, 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.aids.ua/blogs/fanta.html> (дата обращения: 25.03.2021).
18. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС от 20.07.2017 [Электронный ресурс]. URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (дата обращения: 26.02.2021).
19. Годков М.А. Гемоконтактные вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С) в стационаре скорой медицинской помощи: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 47 с.
20. Покровский В.В. Лекции по ВИЧ-инфекции. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с.
21. Управление ООН по наркотикам и преступности в Кыргызской Республике [Электронный ресурс]. URL: https://www.unodc.org/documents/centralasia/2017/January/POKYR_ROCA_Programme_Report_final_design_12DEC2016.pdf
22. Лиознов Д.А. Коморбидность гемоконтактных вирусных инфекций и наркологических заболеваний у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 40 с.
23. Моисеев С.В., Кожевникова Г.М., Канестри В.Г., Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных наркоманов // Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 4. С. 62–69.
24. Сарсекеева Н.Е. Особенности клинического течения хронических вирусных гепатитов В и С у больных ВИЧ-инфекцией // Успехи современного естествознания. 2014. № 12. С. 195–197.
25. Глобальная статистика ВИЧ за 2017 г. ЮНЕЙДС. [Электронный ресурс]. URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf.
26. Официальная статистика по ВИЧ в России 2018–2019 (аналитика, графики) URL: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2017.html>.
27. Chew K.W., Bhattacharya D. Virologic and immunologic aspects of HIV–hepatitis C virus coinfection. *AIDS*. 2016. Vol. 30. No. 16. P. 2395–2404.
28. Chew K.W., Liu C.Y., Ambale-Venkatesh B., Liao D., Horwich T.B. Subclinical myocardial disease by cardiac magnetic resonance imaging and spectroscopy in healthy HIV/Hepatitis C virus-coinfected persons. *J Int Med Res*. 2017. Vol. 45. No. 6. P. 1693–1707.
29. Rao V.B., Johari N., Cros du P., Messina J., Ford N., Cooke G.S. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015. Vol. 15. No. 7. P. 819–824.

30. Osibogun O. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis // *J. Viral Hepat.* 2017. Vol. 24. No. 11. P. 998–1004.
31. Vincent Lo Re 3rd, Michael J. Kallan, Janet P. Tate, A. Russell Localio, Joseph K. Lim, Matthew Bidwell Goetz, Marina B. Klein, David Rimland, Maria C. Rodriguez-Barradas, Adeel A. Butt, Cynthia L. Gibert, Sheldon T. Brown, Lesley Park, Robert Dubrow, K. Rajender Reddy, Jay R. Kostman, Brian L. Strom, Amy C. Justice. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study // *Annals of Internal Medicine* 2014. Vol. 160. No. 6. P. 369–379.
32. Jake A. Scott, Kara W. Chew. Treatment optimization for HIV/HCV co-infected patients // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2016. Vol. 4. No. 1. P. 18–36.
33. Masia M., Enriquez R., Sirvent A., Gutierrez F. Severe acute renal failure associated with rhabdomyolysis during treatment with raltegravir. A call for caution // *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 61. P. 189–190.
34. Pothineni N.V., Delongchamp R., Vallurupalli S., Ding Z., Dai Y., Hagedorn C.H., Mehta J.L. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events // *Am J Cardiol.* 2014. Vol. 114. No. 12. P. 1841–1845.
35. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Беспалов А.В., Жданов К.В., Мурачев А.А., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты ВИЧ-инфекции у военнослужащих // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13. № 1. С. 93–101.
36. Neukam K., García-Rey S., Cifuentes C., Macías J., Mira J.A., Vázquez M.J., Parra-Sánchez M., Palomares J.C., Merchante N., Di Lello F.A., Pineda J.A. HIV-coinfection leads to a modest increase in plasma HCV RNA load in patients with chronic HCV infection // *Antiviral Res.* 2012. Vol. 95. No. 3. P. 212–215.
37. Martin J.C., Castilla J., Lopez M., Arranz R., Lahoz G. & Soriano V. Impact of chronic hepatitis C on HIV-1 Disease Progression // *HIV Clinical Trials*. 2015. P. 124–131.
38. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. № 9. С. 55–64.
39. Манапова Э.Р. Клинико-иммуногенетические особенности ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекций, их значение для мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита С: автореф. ... докт. мед. наук. СПб., 2015. 32 с.
40. McKibben R.A., Haberlen S.A., Post W.S., Brown T.T., Budoff M., Witt M.D., Kingsley L.A., Palella F.J. Jr, Thio C.L., Seaberg E.C. A Cross-sectional Study of the Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis Among Participants in the Multicenter AIDS Cohort Study // *J Infect Dis.* 2016. Vol. 213. No. 2. P. 257–265.
41. Casado J., Quereda C., Moreno A., Pérez-Elías et al. M.J. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection // *J. VirallHepat.* 2013. Vol. 20. No. 12. P. 829–837.
42. Сундуков А.В., Мельников Л.В., Евдокимов Е.Ю. Характеристика больных хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией // *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2018. № 7. С. 64–67.
43. van der Helm J., Geskus R., Sabin C., Meyer L., Del Amo J., Chêne G., Dorrucchi M., Muga R., Porter K., Prins M. Effect of HCV infection on cause-specific mortality after HIV seroconversion, before and after 1997 // *J. Gastroenterology*. 2013. No. 144. P. 751–760.
44. Castilla J., Lopez M., Arranz R., Lahoz G. & Soriano V. Impact of chronic hepatitis C on HIV-1 Disease Progression // *HIV Clinical Trials*. 2015. P. 124–131.
45. Гудкова Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика женщин репродуктивного возраста на фоне лечения коинфекции ВИЧ и ХГС: автореф. ... докт. мед. наук. СПб., 2019. 23 с.
46. Стасишкис Т.А. Клинико-лабораторная характеристика, эффективность и безопасность лечения хронического гепатита С у больных сочетанной HCV/HIV-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию: дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2016. 139 с.
47. Lynch S.M., Wu G.Y. Hepatitis C virus: a review of treatment guidelines, cost-effectiveness, and access to therapy // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2016. Vol. 4. No. 4. P. 310–319.
48. Maida I., Babudieri S., Selva C., D'Offizi G., Fenu L., Solinas G., Narciso P., Mura M.S., Núñez M. Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes // *AIDS*. 2006. Vol. 22. No. 2. P. 139–143.
49. Bonfanti P., De Socio G.V., Ricci E., Antinori A., Martinelli C., Vichi F., Penco G., Madeddu G., Orofino G., Valsecchi L., Rusconi S., Menzaghi B., Pocaterra D., Quirino T. The feature of Metabolic Syndrome in HIV naive patients is not the same of those treated: Results from a prospective study // *BIOPHA*. 2012. Vol. 66. No. 5. P. 348–453.

СТАТЬИ

УДК 630*321

МЕТОД АНАЛИЗА ПРОЦЕССА НАПЛАВКИ В УГЛЕКИСЛОМ ГАЗЕ И ПРИМЕНЯЕМОГО ОБОРУДОВАНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕТАЛЕЙ ЛЕСОЗАГОТОВИТЕЛЬНЫХ МАШИН

¹Тимохова О.М., ¹Кручинин И.Н., ²Тимохов Р.С.

¹Уральский государственный лесотехнический университет, Екатеринбург, e-mail: chonochka@mail.ru;

²Ухтинский государственный технический университет, Ухта

Научные исследования и передовая практика ремонтных предприятий располагают в настоящее время значительным количеством изученных способов наращивания изношенных деталей в процессе восстановления. Однако разработка прогрессивных способов восстановления, отвечающих одновременно всем требованиям к нему, в том числе размерное наращивание и совмещение упрочнения с наращиванием, продолжает оставаться проблемой. Основные требования к восстановленной детали: 1) качество восстановленной поверхности должно быть не ниже, чем у вновь изготавливаемых деталей; 2) себестоимость восстановления детали должна быть ниже стоимости новой; 3) процесс восстановления должен быть высокопроизводительным. Требование обеспечения высокой производительности операции наращивания является актуальным и важным. Рассматривая этот критерий должен совместно с расходом энергии на операции. Энергозатраты существенно влияют на себестоимость восстановления детали. Известно, что «внутренние» потери преобразователей в зависимости от коэффициента использования мощности могут меняться до 1,5 раза, поэтому надо рассматривать энергозатраты установки дифференцированно, в зависимости от коэффициента загрузки K_z . Данные по энергоёмкости (МДж/кг) разных авторов имеют большие расхождения, что можно объяснить различием методики оценки этой величины, характеризующей наплавочный процесс. Снижение действительной удельной энергоёмкости процесса наплавки в углекислом газе достигается уменьшением часовой действительной энергоёмкости (за счет сокращения потерь энергии на холостые ходы источника питания, на переходные процессы), увеличением удельной производительности, что, в свою очередь, связано с использованием «технологической» мощности источника питания в области максимальным КПД.

Ключевые слова: энергоёмкость, энергозатраты, износостойкость, восстановление, наплавка

METHOD OF ANALYSIS OF THE PROCESS OF FILLING IN CARBON DIFFERENT GAS AND APPLICABLE EQUIPMENT IN RESTORING DETAILS OF FOREST PREPARATORY MACHINES

¹Timokhova O.M., ¹Kruchinin I.N., ²Timokhov R.S.

¹Ural State Forestry University, Yekaterinburg, e-mail: chonochka@mail.ru;

²Ukhta State Technical University, Ukhta

Scientific research and best practices of repair companies currently have a significant number of studied ways to build worn parts in the recovery process. However, the development of progressive recovery methods that simultaneously meet all the requirements for it, including dimensional buildup and the combination of hardening and buildup, continues to be a problem. The main requirements for the restored part: 1) the quality of the restored surface should not be lower than that of newly manufactured parts; 2) the cost of repairing the part must be lower than the cost of the new one; 3) the recovery process should be high-performance. The requirement of ensuring high performance of the expansion operation is relevant and important. This criterion should be considered together with the energy consumption for the operation. Energy costs significantly affect the cost of restoring parts. It is known that the «internal» losses of the converters, depending on the power utilization factor, can vary up to 1.5 times; therefore, the power consumption of the installation should be considered differentially, depending on the load factor K_z . The data on energy intensity (MJ/kg) of different authors have large discrepancies, which can be explained by the difference in the method for estimating this value, which characterizes the surfacing process. The reduction of the actual specific energy consumption of the surfacing process in carbon dioxide is achieved by reducing the actual hourly energy consumption (by reducing energy losses at idle power supply, transient processes), increasing the specific performance, which, in turn, is associated with the use of «technological» power power supply in the field of maximum KPD.

Keywords: energy intensity, energy consumption, wear resistance, restoration, surfacing

Одна из основных задач развития ремонтного производства, постоянное и значительное увеличение производительности технологических процессов, в том числе на восстановительных операциях. Без учета сравнительной производительности нельзя правильно осуществить технико-эконо-

мическую оценку способа восстановления [1, 2].

Производительность труда на выполняемых операциях технологического процесса не может рассматриваться по достигаемым значениям, а должна оцениваться системой показателей, характеризующих, помимо за-

трат живого труда, затраты общественного, прошлого труда.

Такие системы, или комплексы технических показателей, разработаны в некоторых отраслях промышленности. Эффективность производимого процесса с достаточной полнотой можно определять показателями: производительность оборудования, трудоемкостью, энергоемкостью и металлоемкостью процесса.

Цель исследования – анализ влияния энергозатрат на качественное восстановление деталей лесозаготовительных машин методом наплавки.

Материалы и методы исследования

В настоящее время для выражения количества выполненной работы применяются различные показатели. Так, в металлообработке выполненную работу определяют и количеством изготовленных деталей, и объемом снятого слоя, и площадью обработанной поверхности. Для определенной детали производительность может быть выражена площадью, обработанной в единицу времени поверхности, однако этот показатель же является универсальным. Такое разнообразие создает значительные трудности в оценке показателей оборудования и процессов [2, 3].

Отсутствует четкий, универсальный показатель производительности, всесторонне, объективно и глубоко раскрывающий объем выполненной работы по нанесению покрытия за единицу времени.

Требование обеспечения высокой производительности операции наращивания является актуальным и важным. Рассматриваться этот критерий должен совместно с расходом энергии на операции. Наиболее высокопроизводительными способами являются металлизация, заливка металлом, электроконтактный, наплавка.

Для выделения влияния различных факторов на производительность рассматривается производительность технологическая, цикловая, действительная. Технологическая производительность есть производительность возможной, «чистой» работы оборудования, или производительность непрерывной технологической работы, без каких-либо затрат времени на вспомогательные операции, холостые ходы, подготовительно-заключительные операции [3].

В общем виде

$$P_T = A \cdot V = K \cdot N_C, \quad (1)$$

где A – показатель нагрузки; V – показатель скорости процессора; K – технологическая работа на единицу израсходованной энер-

гии (удельная производительность); N_C – затрачиваемая мощность.

Цикловая производительность рассматривается с учетом потерь времени в цикле

$$P_{Ц} = P_T \cdot \eta_{t_{\text{ц}}}, \quad (2)$$

где $\eta_{t_{\text{ц}}}$ – коэффициент использования времени цикла.

Действительная производительность рассматривается с учетом всех потерь времени, в том числе внецикловых:

$$P_{\text{д}} = P_T \cdot \eta_t = \eta_t \cdot K \cdot N_C, \quad (3)$$

где η_t – общий коэффициент использования времени.

Результаты исследования и их обсуждение

Любой производственный процесс направлен на преодоление сил сопротивления, при этом выполняется определенная работа. Удельные показатели сил сопротивления, работы и производительности имеют взаимосвязь, и удельная производительность может быть выражена через удельные силы сопротивления. Преодоление сил сопротивления процессу осуществляется через рабочий орган машины, у наплавочной установки таким органом можно считать дугу, где происходит явление плавления электродного материала и перенос расплавленного металла в ванну. Для определения удельной работы (и производительности) через удельные силы сопротивления рассматриваем основные составляющие их. К ним относятся: силы сопротивления плавлению электродного материала; силы сопротивления переносу расплавленного металла; силы сопротивления воздействию окружающей среды [3–5].

На преодоление всех вышеназванных сил расходуется энергия дуги, равная по величине за единицу времени мощности дуги. Основная часть мощности дуги расходуется на преодоление сопротивления плавлению. Перенос металла – явление сложное, с участием многих сил (тяжести, поверхностного натяжения, реактивного давления паров электрода, давления нейтрализующихся у катода ионов, электромагнитных). Изучению этих сил посвящено много трудов, однако их анализ в реальных условиях плавления электрода крайне затруднителен.

Часть мощности дуги расходуется на нагрев окружающей дугу атмосферы, проплавление основного металла. Доля этой мощности приблизительно характеризуется величиной эффективного КПД дуги, которая при наплавке в среде углекислого газа составляет 0,75–0,78.

Можно сделать заключение, что определение сил сопротивления по расплавлению, переносу и формообразованию электродного металла расчетным путем представляет большие трудности, в этом направлении выполнено много отдельных работ, но отсутствует единая методика.

Удельные затраты энергии при наплавке рассматривали как отношение затраченной дугой энергии к количеству наплавленного за тот же промежуток времени металла:

$$g = \frac{\mathcal{E}_{dt}}{V_t} \quad (4)$$

Величина обратной удельной затрате энергии определяет удельную производительность установки K_O .

$$K_O = \frac{1}{g} = \frac{V_t}{\mathcal{E}_{dt}} \quad (5)$$

За один час работы расходуемая дугой энергия численно равна мощности, а объем наплавленного металла можно выразить через сечение F_{np} , скорость подачи V_{np} и коэффициент перехода металла проволоки в шов η_n . Тогда

$$K_O = \frac{F_{np} \cdot V_{np}}{N_\delta} \cdot \eta_n \quad (6)$$

В данном выражении рассматриваются затраты энергии дугой, общие затраты энергии из сети будут значительно больше. Обозначив через η коэффициент полезного использования энергии установкой, действительную удельную производительность можно представить

$$K_G = C \cdot \eta \cdot \eta_n \cdot \frac{F_{np} \cdot V_{np}}{N_\delta} \cdot \frac{1}{\gamma} \quad (7)$$

и

$$K_v = C \cdot \eta \cdot \eta_n \cdot \frac{F_{np} \cdot V_{np}}{N_\delta} \cdot \frac{1}{\gamma} \quad (8)$$

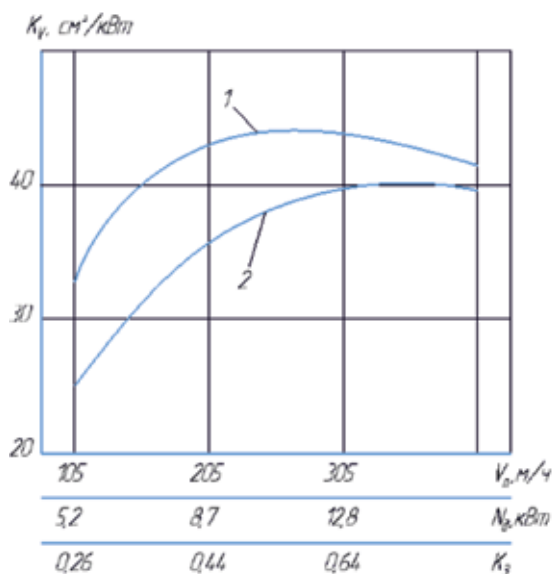
где C – коэффициент пропорциональности для получения нужной размерности; η – КПД установки; γ – удельная масса металла наплавки. В свою очередь

$$\eta = \frac{N_\delta}{N_c} \quad (9)$$

где N_c – суммарная используемая из сети энергия (за 1 час работы численно равная мощности).

Повышение значения мощности дуги при $F_{np} \cdot V_{np} = \text{Const}$ уменьшает удельную производительность установки. Необходимо пользоваться минимальной мощностью дуги, обеспечивающей удовлетворительное расплавление подаваемой проволоки.

Зависимость $K_v = f(N_\delta)$ представлена на рисунке (диаметр проволоки 2 мм).



Действительная удельная производительность наплавочной установки K_v с различными источниками питания: 1 – с Источником питания «А», 2 – с Источником питания «В»

Низкие значения K_v при небольших значениях коэффициента загрузки K_3 объясняются значительными потерями энергии в наплавочной установке.

Энергозатраты существенно влияют на себестоимость восстановления детали. Известно, что «внутренние» потери преобразователей в зависимости от коэффициента использования мощности могут меняться до 1,5 раза, поэтому надо рассматривать энергозатраты установки дифференцированно, в зависимости от коэффициента загрузки K_3 . Данные по энергоёмкости (МДж/кг) разных авторов имеют большие расхождения, что можно объяснить различием методики оценки этой величины, характеризующей наплавочный процесс.

При наплавке в углекислом газе потребителями энергии является: источник питания ($\mathcal{E}_{ип}$), подающий механизм ($\mathcal{E}_{пм}$), привод станка ($\mathcal{E}_{кр}$), подогреватель газа ($\mathcal{E}_{пл}$), катушка запорного клапана ($\mathcal{E}_{зк}$), также следует учитывать потери энергии при холостых ходах источника питания ($\mathcal{E}_{хх}$). Выражая энергоёмкость через средние значения мощности за период T , можно записать

$$\mathcal{E}_{cp} = N_{cp} \cdot T \quad (10)$$

Тогда часовая энергоёмкость

$$\mathcal{E}_ч = N_{cp} \cdot I = N_{cp} \quad (11)$$

Для периода выполнения технологической работы часовая технологическая энергоёмкость

$$\mathcal{E}_T = \mathcal{E}_{ип} + \mathcal{E}_{пм} + \mathcal{E}_{пр} + \mathcal{E}_{пд}. \quad (12)$$

Удельная технологическая энергоёмкость определится:

$$g_{\mathcal{E}T} = \frac{\mathcal{E}_T}{P_T} = \frac{1}{K_V}, \quad (13)$$

т.е. удельная технологическая энергоёмкость есть величина обратная удельной производительности оборудования.

Часовая энергоёмкость цикла обуславливается, кроме расхода энергии на выполнение технологической работы, расходами энергии на холостой ход $\mathcal{E}_{хх}$, установку наплавочной головки, работу подогревателя, запорного клапана.

Расход энергии за один час цикловой работы на отдельный режим цикла можно записать

$$\mathcal{E}_{Ц_i} = N_{CP_i} \cdot t_i, \quad (14)$$

где N_{CP_i} – среднее значение мощности, использованной потребителем; t_i – часть часа, падающая на режим.

Тогда часовую энергоёмкость цикла можно записать

$$\mathcal{E}_Ц = \mathcal{E}_T + N_{хх} \cdot t_{хх} + N_{пд} \cdot t_{пд} + N_{цг} \cdot t_{цг}, \quad (15)$$

Удельная цикловая энергоёмкость

$$g_{\mathcal{E}Ц} = \frac{\mathcal{E}_Ц}{P_Ц}, \quad (16)$$

при $t_Ц = 1$ час, имеем

$$g_{\mathcal{E}Ц} = \frac{\mathcal{E}_Ц}{K_V \cdot N_C \cdot t_T} \quad (17)$$

отношение

$$\eta_{Ц} = \frac{N_C \cdot t_T}{\mathcal{E}_Ц} \quad (18)$$

представляет цикловой коэффициент использования энергии на выполнение наплавочного процесса.

Можно записать

$$g_{\mathcal{E}Ц} = \frac{1}{K_V \cdot \eta_{Ц}}. \quad (19)$$

Уменьшение цикловой удельной энергоёмкости наплавочного процесса достигается увеличением удельной производительности оборудования и сокращением расхода энергии на вспомогательные операции цикла.

Действительная энергоёмкость процесса обуславливается всеми расходами энер-

гии, часовую действительную энергоёмкость можно записать

$$\mathcal{E}_Д = \mathcal{E}_Ц + \mathcal{E}_{ппр} \quad (20)$$

где $\mathcal{E}_{ппр}$ – энергоёмкость переходных процессов.

$$g_{\mathcal{E}Д} = \frac{\mathcal{E}_Д}{K_V \cdot N_C \cdot \eta_t}. \quad (21)$$

Тогда действительная удельная энергоёмкость

За время, равное 1 часу, $\eta_t = t_T$ поэтому можно записать

$$g_{\mathcal{E}Д} = \frac{\mathcal{E}_Д}{K_V \cdot \eta_{\mathcal{E}}}, \quad (22)$$

где $\eta_{\mathcal{E}} = \frac{N_C \cdot t_T}{\mathcal{E}_Д}$ – общий коэффициент использования энергии.

Снижение действительной удельной энергоёмкости процесса наплавки в углекислом газе достигается уменьшением часовой действительной энергоёмкости (за счет сокращения потерь энергии на холостые ходы источника питания, на переходные процессы), увеличением удельной производительности, что, в свою очередь, связано с использованием «технологической» мощности источника питания в области максимальным КПД.

Заключение

1. Показатели действительной удельной производительности оборудования K_V , K_3 являются одной из основных величин, характеризующих энергетическое совершенство наплавочного оборудования и указывающих область рациональных режимов наплавки (по коэффициенту загрузки K_3).

2. С точки зрения обеспечения максимальной производительности наплавочной установки на единицу израсходованной энергии нужно применять минимальную мощность дуги, обеспечивающей расплавление подаваемой электродной проволоки.

3. Повысить действительную удельную производительность наплавочного оборудования можно использованием рациональных областей загрузки источника питания (для Источника питания «А» – 0,3–0,9), увеличением КПД установки и уменьшением разбрызгивания металла.

4. По действительной удельной производительности наплавочные установки с Источником питания «В» превосходят установки с преобразователем ПСГ-500 при $K_3 = 0,2–0,7$ (что часто имеет место при наплавке деталей лесотранспортных машин) на 15–30%.

Список литературы

1. Тимохова О.М., Бурмистрова О.Н. Анализ влияния режимов наплавки на структуру металла // Естественные и технические науки. 2018. № 11 (125). С. 313–317.

2. Щицын Ю.Д., Белинин Д.С., Кучева П.С., Неулыбин С.Д. Восстановительная наплавка малогабаритных изделий // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12629> (дата обращения: 11.06.2021).

3. Макеев Д.Н., Захаров О.В., Виноградов А.Н. Восстановление ресурса деталей машин путем наплавки поверхностных слоев // Состояние и инновации технического сервиса машин и оборудования. 2014. С. 36–40.

4. Collins P.C., Brice D.A., Samimi P., Ghamarian I., Fraser H.L. Microstructural Control of Additively Manufactured Metallic Materials. Annual Rev. of Materials Res. 2016. Vol. 46. P. 63–91.

5. Fuchs J., Schneider C., Enzinger N. Wire-based additive manufacturing using an electron beam as heat source. Weld. in the World. 2018. Vol. 62. No. 2. P. 267–275.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ НАЧЕРТАТЕЛЬНОЙ ГЕОМЕТРИИ

Черкасова Е.Ю.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет путей сообщения», Екатеринбург,
e-mail: elena030358@mail.ru

Проведенные в последнее время исследования показали, что вычислительная графика, или компьютерная начертательная геометрия, позволяет расширить арсенал решаемых инженерных задач. В целях расширения области применения данной науки в работе особое внимание уделяется методике ее применения. Особенность состоит в том, что используемый графический редактор вносит дополнительные возможности метода. Прежде всего, это точность, под которой надо понимать не только число знаков в ответе, но и подтверждение новых методических изысканий. С другой стороны, это чисто компьютерные сведения. Так, заложенный в программу математический аппарат позволяет не только изобразить произвольную кривую, но и измерить ее параметры. Компьютерное распрямление циркульной кривой позволяет измерять площади поверхностей вращения, лежащих в основе метода двухкоординатной развертки. Главное внимание в работе посвящено изложению методик решения задач, включая известные, которые позволяют получить не только достаточно точный численный ответ, но и некоторые дополнительные сведения. В частности, это графический метод решения системы трех уравнений с тремя неизвестными, стереометрическое исследование пирамиды, мало используемый в начертательной геометрии метод координационных сфер и другие.

Ключевые слова: компьютерная начертательная геометрия, аналитическая геометрия, теоретическая механика, алгебра, стереометрия, решение задач, графический редактор КОМПАС-3D

METHODOLOGICAL BASIS OF COMPUTER DESIGN GEOMETRY

Cherkasova E. Yu.

Ural State University of Railway Transport, Yekaterinburg, e-mail: elena030358@mail.ru

Recent studies have shown that computational graphics or computer descriptive geometry can expand the arsenal of engineering problems to be solved. In order to expand the field of application of this science in the work, special attention is paid to the methodology of its application. The peculiarity is that the used graphic editor introduces additional capabilities of the method. First of all, this is accuracy, by which one should understand not only the number of characters in the answer, but also the confirmation of new methodological research. On the other hand, this is purely computer information. Thus, the mathematical apparatus included in the program allows not only to depict an arbitrary curve, but also to measure its parameters. Computer straightening of the circular curve allows you to measure the areas of surfaces of revolution, which are the basis of the two-coordinate sweep method. The main attention in the work is devoted to the presentation of methods for solving problems, including the known ones, which make it possible to obtain not only a sufficiently accurate numerical answer, but also some additional information. In particular, this is a graphical method for solving a system of three equations with three unknowns, a stereometric study of the pyramid, the method of coordination spheres, which is little used in descriptive geometry, and others.

Keywords: computer descriptive geometry, analytical geometry, theoretical mechanics, algebra, stereometry, problem solving, graphic editor KOMPAS-3D

С методической точки зрения начертательная геометрия (НГ) – это наука, позволяющая решать инженерные задачи по изображению трехмерных объектов на плоскости, имеющей два измерения. При этом исследуемый объект рассматривается из бесконечно удаленных точек в разных направлениях, обычно трех взаимно перпендикулярных.

В классическом виде НГ – основа инженерной графики, является базой создания проектной и конструкторской документации. Кроме того, в публикациях показано, что методы НГ применимы при решении задач в разных областях знаний [1].

Наиболее полно применимость НГ в решении задач разных областей знаний показала Н.Ф. Траутман в задачнике [2]. По-

скольку данное издание не переиздавалось около 70 лет и неизвестно современному читателю, кратко изложим методики «карандашного» исполнения.

Математический блок (алгебраические уравнения, стереометрия, тригонометрия, аналитическая геометрия). Общий методический принцип состоит в том, что математическим зависимостям присваивается геометрический образ, и ответ достигается путем построения прямых и циркульных линий. При этом, как это ни странно, графически можно решить более сложные задачи [3, 4].

В аналитической геометрии известно, что пересечением двух уравнений первой степени с тремя неизвестными является

прямая линия [5]. А что лежит в пересечении двух уравнений второй степени (частный случай).

$$\begin{cases} x^2 + z^2 = 5^2 \\ x^2 + y^2 = 5^2 \end{cases}$$

С точки зрения НГ каждое из представленных уравнений представляет собой поверхность цилиндра. Ось одного из них вертикальна, а второго – горизонтальна (рис. 1). Пересечением являются две одинаковые кривые – два эллипса с численным значением полуосей 5 и $5\sqrt{2}$, имеющих пространственную ориентацию. Естественно, данный пример не имеет практического значения, однако он может быть использован математиками для описания пространственного эллипса по бесчисленному числу точек линии пересечения цилиндров, найденных графически.

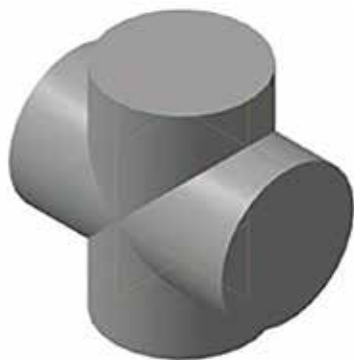


Рис. 1. Пересечение цилиндрических поверхностей

Теоретическая механика. Имея дело с векторами (сила, момент силы и др.) эта дисциплина использует в качестве инструмента тригонометрию, а именно табличные значения синусов и косинусов. Методически проще осуществлять прямые построения и измерения, что существенно облегчает решение особенно трехмерных задач. В задачнике [2] показано более 20 примеров в обоснование сказанного, позволяющих без особых проблем путем прямых измерений углов отработать методику решения задач по данной теме.

И, как это ни странно, методы НГ применимы в решении задач из области машиностроения и технологии обработки металлов. В [2, с. 146–160] при графическом задании условия задач изложены способы обработки металла фрезерованием, создания сложной трехмерной детали, например кулачковой муфты с тремя зубьями [2, с. 147] и др. Как и в предыдущем варианте, методически проще, используя предлагаемые

технологические приемы, получать ответ путем прямых измерений. Этот способ удобен и станочникам, например, при работе с системами ЧПУ.

Далее, расширяя области применения методов НГ, изложенные в [2], отметим задачи, связанные с конструкциями подъемно-транспортных механизмов, образование форм металлорежущих механизмов, оптических конструкций и многие другие. Их переосмысливание в свете излагаемой концепции существенно обогатит методические основы НГ.

Обобщая изложенное, отметим некоторое единство методик. Это изображения прямых и циркульных кривых в трехмерном пространстве и манипуляции с ними.

А почему же за столь длительное время, прошедшее с момента их публикации, они не нашли применение? Единственный ответ: это точность.

При всей изящности решения инженерный расчет должен быть убедительным количественно.

Материалы и методы исследования

Если руководствоваться философией Гегеля, развитие происходит по спирали. В данном случае на ее новом витке стоит великое изобретение. Это компьютерные графические программы.

Использование точных компьютерных методов построений и измерений существенно расширяет возможности применения НГ [6].

Каковы плюсы и минусы?

Во-первых, как следует из вышеизложенного, это наглядность. Приятнее строить линию пересечения цилиндров, чем манипулировать с алгебраическими операциями.

Во-вторых, это практически абсолютная точность. Координаты точки пересечения трех плоскостей компьютерная графика обеспечит с любым (разумным) числом знаков, что позволяет ее математический аппарат, заложенный внутри.

Достоверность. Проверить координаты точки пересечения гораздо проще, чем выполнять десятки порой однотипных математических операций для подтверждения полученного результата.

Наконец, это логичность. Одно дело играючи вырезать отверстие в сфере и совсем другое умножать, менять знаки, раскрывать скобки без права на ошибки при этом.

Недостатком является отсутствие универсальности. Не все математические зависимости удастся перевести в образы.

И все-таки, несмотря на это, компьютерная графика позволяет получать и новые научные результаты.

Результаты исследования и их обсуждение

В частности, известен метод двухкоординатной равновеликой развертки поверхности вращения, позволяющий измерять телесные углы [7]. Доказана возможность извлечения квадратного корня из отрицательных чисел. Создана теория векторного исчисления на обычной плоскости. Сложение синусоид опробовано в теоретической электротехнике.

Далее приведем методики решения некоторых инженерных задач.

Решение алгебраических уравнений. Решим систему трех уравнений первой степени с тремя неизвестными.

$$\begin{cases} x + y + z = 83 \\ x - y + z = 28 \\ -x + y + z = 69 \end{cases}$$

Представим заданные плоскости в виде следов, по точкам схода на осях координат (рис. 2). Графическую визуализацию решения осуществим традиционным

для начертательной геометрии методом, за исключением того, что построения выполнены средствами редактора КОМПАС-3D. В качестве примечания отметим, что использована система обозначений принятая в [8].

Используем оригинальную методику решения, изложенную в [2].

По точке пересечения горизонтальных следов плоскостей P и Q построена линия их пересечения. Ею является фронталь MN .

Искомая точка пересечения (A) плоскости R с MN вычислена с помощью вспомогательной плоскости S .

Ответ. $x = 12,259036$; $y = 27,500000$; $z = 43,240964$.

Анализируя данную методику, отметим, что без использования кропотливых математических вычислений получен ответ с шестью значащими цифрами после запятой.

Решение стереометрических задач геометрии. Применение компьютерной графики позволяет обогатить методику решения подобных задач путем получения дополнительных сведений, недоступных традиционных методическим вариантам.

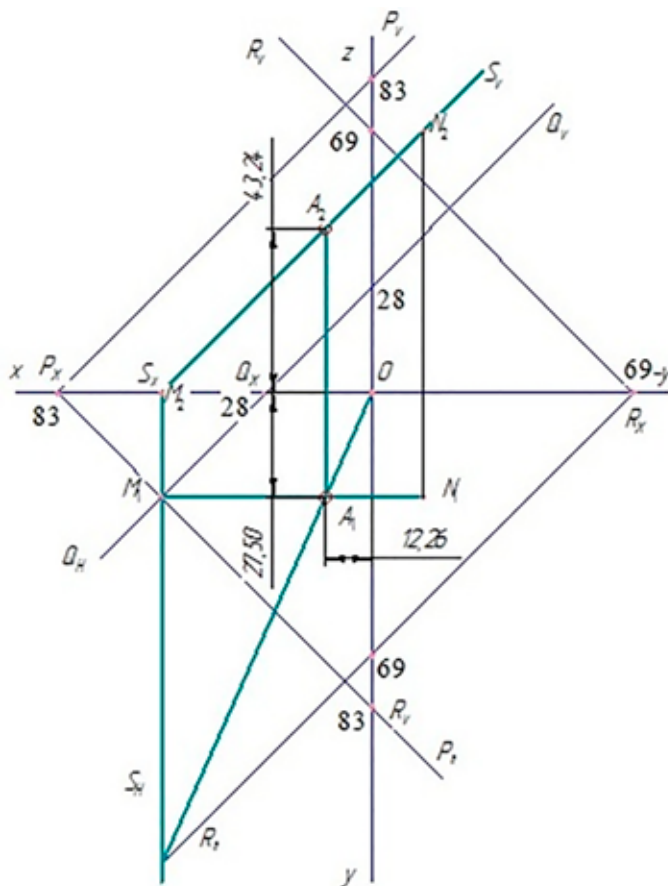


Рис. 2. Графическое решение системы уравнений

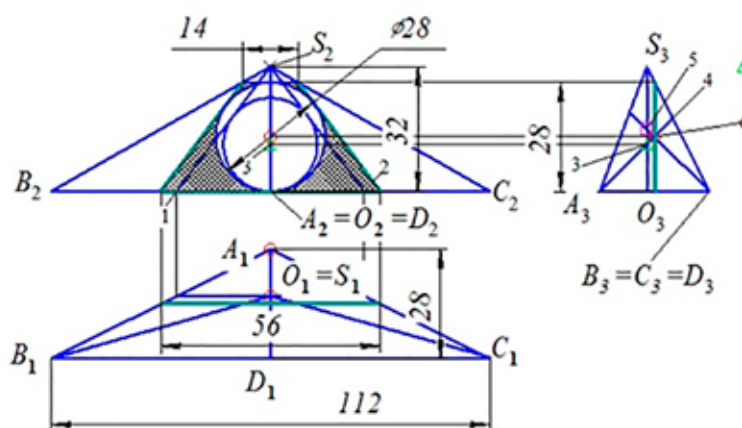


Рис. 3. Графическое решение задачи

Задача (по мотивам задачи 403 [2, с. 128]). Дана пирамида $SADCD$ (рис. 3), в которой вершина S проецируется в точку O на основании, делящую AD в отношении $AO:OD = 3:4$, что является нетрадиционным для НГ. Пирамиду расечь плоскостью, перпендикулярной к AD так, чтобы получилась трапеция, в которую вписана окружность. Вычислить параметры трапеции, диаметр и центр окружности, а также координаты точек ее касания с трапецией. Примечание. Последние требования являются новинкой излагаемой методики.

Методические указания. Из курса геометрии известно, что геометрическим местом центров окружностей, касающихся граней трехгранного угла, является отрезок, исходящий из его вершины и центр любой окружности, вписанной в равнобедренный треугольник, лежащий в плоскости, перпендикулярной одной из его граней.

С другой стороны центр искомой окружности, касающейся граней двугранного угла, лежит в плоскости, проходящей через BC и середину высоты пирамиды.

Точка их пересечения является искомой. Схема решения.

1. Через вершину S проведена фронтальная плоскость $S12$. С использованием компьютерной команды *Окружность касательная трех отрезков* построена вписанная окружность. Ее диаметр 24, а центр (точка 3) помечен точкой в виде треугольника.

2. На профильной проекции через точки A и 3 построен отрезок $A4$.

3. Построена точка 5 – середина высоты SO .

4. На профильной проекции через точки D и 5 построен профильный след искомой плоскости.

5. Построена точка пересечения 6 (помечена кружком) пересечения линий $A4$ и $D5$.

6. На профильной и горизонтальной проекциях построены следы фронтальной плоскости, проходящей через точку 6 (помечены утолщенными отрезками).

7. С помощью линий связи на фронтальной плоскости построена искомая трапеция (заштрихована).

8. С помощью компьютерной программы в трапецию вписана окружность.

9. На рис. 3 показаны некоторые измеренные параметры, число которых при необходимости можно увеличить простым компьютерным измерением. Площадь трапеции составляет 980 квадратных единиц (мм).

Анализируя приведенную методику, отметим сочетание в ней разных учебных дисциплин. Это стереометрия: методы сечения пирамиды. Начертательная геометрия: рассмотрение объекта с разных сторон (три проекции). Компьютерная графика: окружность, касающаяся трапеции, измерение площади.

Геометрическая кристаллография. Геометрические образы вычислительной графики не привязаны ни к какой области знаний, поэтому применим их к сугубо научной теме. Это строение атома или кристаллография. К ней относятся задачи, касающиеся внешнего вида кристаллов или их внутреннего строения (кристаллическая решетка, упаковка шаров).

При этом отметим методическую новизну количественного исследования координат отдельных точек поверхности сферы.

Упаковка шаров (по мотивам задачи 759 [2, с. 246]).

Задача. На дне кубического ящика, внутреннее ребро которого равно 80 мм, вплотную лежат четыре одинаковых шара.

Определить величину диаметра шара, лежащего на дне и касающегося этих ша-

ров, диаметра шара лежащего на этих шарах и касающегося крышки, а также (новизна) координаты всех точек касания шаров, приняв за начало отсчета центр дна ящика.

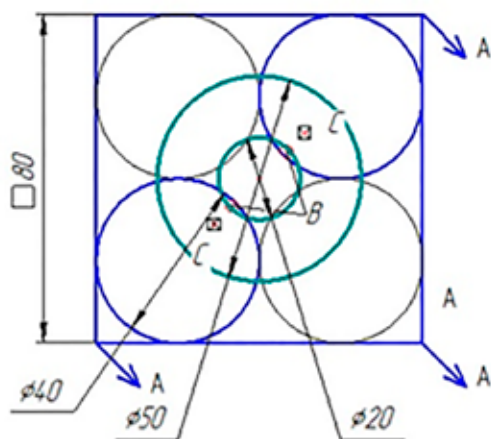


Рис. 4. Графическое условие задачи

Методически в данном случае помимо начертательной геометрии необходимо использовать теорию координационных сфер, используемой в кристаллографии.

Ее суть состоит в том, что центры трех шаров образуют треугольник. Центр опи-

санной вокруг них сферы является центром искомого шара. Особенность методики в том, что иногда третий шар необходимо добавлять.

На рис. 4 показано исходное условие задачи и вид сверху на выполненное решение. Искомые шары показаны утолщенной линией.

Основные построения показаны на рис. 5, на котором показано сечение ящика диагональной плоскостью. С методической точки зрения отметим еще одну особенность графического метода. Здесь каждое действие визуализировано типом и цветом элемента.

Для построения координационных сфер к дну и крышке привязаны дополнительные шары диаметром 40 (штриховая основная нестандартная линия). Найденные методами компьютерной графики координационные сферы, касающиеся трех шаров каждая численно равны (радиус) 50 и 65 единиц.

Искомые точки касания сфер помечены кружком (малая сфера) и квадратом (большая сфера). Численные размеры точек касания от дна показаны на чертеже. Традиционные методы начертательной геометрии позволяют вычислить координаты и других точек соприкосновения.

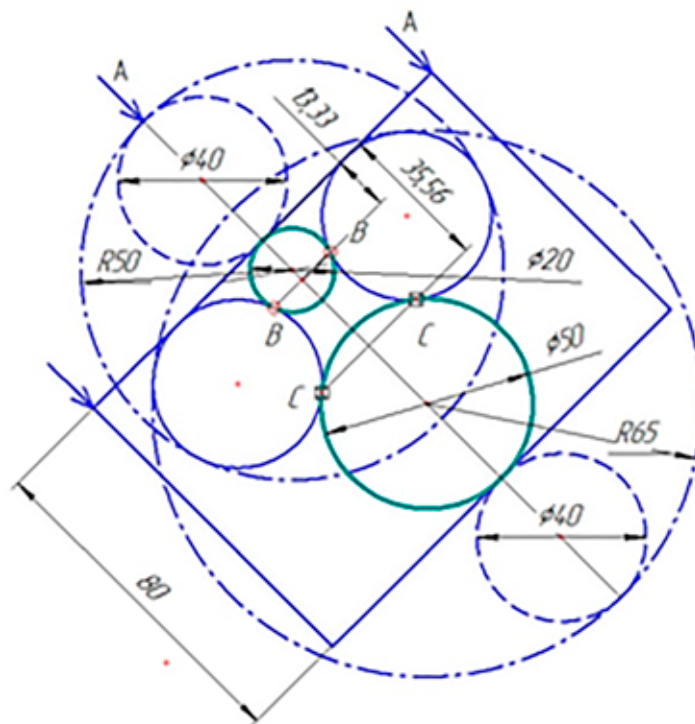


Рис. 5. Метод координационных сфер

Заключение

Используя геометрическую интерпретацию, методы начертательной геометрии пригодны для решения задач в разных областях знаний.

В первую очередь это учебные дисциплины математического цикла. Среди них аналитическая геометрия, стереометрия, алгебра и др. Реальные формы геометрических тел – идеальная основа применения методов начертательной геометрии. В методической литературе приводятся варианты задач из областей машиностроения, технологии обработки металлов, образования форм металлорежущих инструментов и др.

Универсальность графических методик позволяет использовать их и в научных изысканиях и, в частности, в физико-химическом анализе, металлографии, геометрической кристаллографии и др.

Далее отметим методическую уникальность геометрических решений. Во-первых, это логичность. Построить, пусть по строгим правилам НГ, точку пересечения трех плоскостей значительно проще, чем выполнить десятки математических манипуляций.

Во-вторых, это достоверность. Для подтверждения ответа достаточно измерить координаты пусть даже десятка точек.

Однако начертательная геометрия главное, но не единственное методическое достижение. Она, как и математика, должна получать убедительный количественный результат. Единственный способ достижения этого – использование графического редактора, математический аппарат которого позволяет получить результат практически с любым числом знаков.

Кроме того, компьютерная программа по сравнению с карандашным решением, предлагает специфические возможности, расширяя класс решаемых задач. В данном случае можно говорить о новом, графическом, способе доказательства нового метода.

Суть его состоит в том, что если при сложных преобразованиях чертежа по правилам начертательной геометрии ответом является заранее предполагаемая точка и прием подтвержден многократно, то метод можно считать доказанным. В частности, этот вариант использован при разработке методов ортогонального проецирования на наклонную плоскость [9].

Наконец, главная методическая находка данной работы состоит в сочетании разных дисциплин: начертательная геометрия, стереометрия и компьютерная графика, показанная выше при исследовании пирамиды.

Список литературы

1. Савельев Ю.А., Черкасова Е.Ю. Вычислительная графика в решении нетрадиционных задач // Геометрия и графика. 2020. Т. 8. № 1 С. 33–44. DOI: 10.12737/2308-4898-2020-33-44.
2. Траутман Н.Ф. Сборник задач по начертательной геометрии. М.: Машгиз, 1953. 279 с.
3. Вяткина С.Г., Туркина Л.В. Решение задач по начертательной геометрии с применением трехмерного моделирования в системе Компас-3D V17 // Современные наукоемкие технологии. 2020. № 4–2. С. 277–282.
4. Пьянкова Ж.А. Возможности графического редактора «Компас 3D» при формировании компетенций студентов в процессе обучения геометро-графическим дисциплинам // Вестник КГПУ им. В.П. Астафьева. 2016. № 3 (37). С. 95–99.
5. Панчук К.Л., Любчинов Е.В. Циклографическая интерпретация и компьютерное решение одной системы алгебраических уравнений // Геометрия и графика. 2019. Т. 7. № 3. С. 3–14. DOI: 10.12737/article_5dce5e528e4301.77886978.
6. Савельев Ю.А., Бабич Е.В. Графическая тригонометрия в модернизации существующих и проектировании новых машин и механизмов // Инновационный транспорт. 2017. № 31 (23). С. 55–62.
7. Савельев Ю.А., Черкасова Е.Ю. Количественное измерение телесных углов // Вестник УрГУПС. 2015. № 4 (28). С. 32–42.
8. Сальков Н.А. Геометрическая составляющая технических инноваций // Геометрия и графика. 2018. Т. 6. № 2. С. 85–93. DOI: 10.12737/article_5b559a548fa209.41386317.
9. Черкасова Е.Ю. Обоснование нового метода косоугольного проецирования в начертательной геометрии // Информатика, вычислительная техника и инженерное образование. ЮФУ. 2019. № 2 (35). URL: <http://www/ivtio.sfedu.ru>.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧЕНИЯ СПЛАВА МАНГАНОФЕРРОСИЛИКОХРОМА ИЗ ПЫЛЕЙ ФЕРРОСПЛАВНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Шевко В.М., Бадикова А.Д., Тулеев М.А.

Южно-Казахстанский университет им. М. Ауэзова, Шымкент, e-mail: sunstroke_91@mail.ru

В статье приводятся результаты исследований получения сплава, содержащего марганец, кремний, железо и хром, – манганферросиликохрома – из пылей производства ферросиликомарганца и пылей производства углеродистого феррохрома. Приводятся результаты термодинамического моделирования исследований по влиянию температуры, количества углерода и железа на получение из смеси пылей сплава манганферросиликохрома. Исследования проведены с использованием программного комплекса HSC-6.0 (Outokumpu), основанного на принципе минимума энергии Гиббса, методом рототабельного планирования второго порядка (планы Бокса–Хантера). На основании полученных результатов установлено, что при температуре 1700–1900 °С в присутствии 20 % железа увеличение количества углерода от 48 % до 64 % повышает извлечение Si и Mn в сплав, что составляет 64,1 % по кремнию и 93,6 % по марганцу. Хром полностью переходит в сплав при 1400 °С; в интервале 1700–1900 °С при 48 % углерода C_{Mn} составляет 22,9–24,1 %, при 64 % углерода C_{Mn} – 23,8–24,1 %. Сплав при 1900 °С и 64 % углерода содержал 28,1 % Cr, 23,8 % Mn, 21,5 % Fe, 19,5 % Si. В температурном интервале 1873–1900 °С в присутствии 47,5–50 % железа содержание C_{Si} изменяется от 18 % до 18,5 %, C_{Mn} – от 18,8 % до 19,4 %, и C_{Cr} – от 20,2 % до 21 %. Выплавка сплава манганферросиликохрома должна проводиться в температурной области 1873–1900 °С в присутствии 47,5–50 % железа и 64 % углерода от массы смесей пыли.

Ключевые слова: пыль, феррохром, ферросиликомарганец, термодинамическое моделирование, манганферросиликохром

POSSIBILITY OF PRODUCING MANGANO FERROSILICOCHROME ALLOY FROM FERROALLOY DUST

Shevko V.M., Badikova A.D., Tuleev M.A.

M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, e-mail: sunstroke_91@mail.ru

The results of studies of obtaining an alloy containing manganese, silicon, iron, and chromium-manganferrosilicochromium from dusts of ferrosilicomanganese production and dusts of carbon ferrochrome production are presented in the article. The results of thermodynamic modeling of studies on the effect of temperature, the amount of carbon and iron on the production of a manganferrosilicochrome alloy from a dust mixture are presented. The studies were carried out using the HSC-6.0 (Outokumpu) software package based on the Gibbs minimum energy principle and the second order rotatable planning method (Box–Hunter plans). Based on the results obtained, it was found that at the temperature of 1700–1900 °C in the presence of 20 % iron, an increase in the amount of carbon from 48 % to 64 % increases the extraction of Si and Mn into the alloy, amounting to 64.1 % for silicon and 93.6 % for manganese. Chromium completely transforms into an alloy at 1400 °C; in the range 1700–1900 °C at 48 % carbon C_{Mn} is 22.9–24.1 %, at 64 % carbon C_{Mn} – 23.8–24.1 %. The alloy at 1900 °C and 64 % carbon contained 28.1 % Cr, 23.8 % Mn, 21.5 % Fe, 19.5 % Si. In the temperature range 1885–1900 °C in the presence of 47.5–50 % iron, C_{Si} changes from 18 % to 18.4 %, C_{Mn} – from 18.8 % to 19.4 %, and C_{Cr} – from 20.2 % to 21 %. Smelting of an alloy – manganferrosilicochrome should be carried out in the temperature range 1873–1900 °C in the presence of 47.5–50 % iron and 64 % carbon by weight of dust mixtures.

Keywords: dust, ferrochrome, ferrosilicomanganese, thermodynamic modeling, manganferrosilicochrome

В машиностроении применяются многочисленные детали и изделия из стали марки 30ХГСА. Для выплавки этой стали, содержащей по [1] 0,8–1,1 % Mn, 0,9–1,2 % Si, 0,8–1,0 % Cr, используются несколько видов ферросплавов и металлы, например ферросплавы ФСХ33, СМn17, ФХ800, ФС75, марганец Мр1 [2]. Легирующие добавки предварительно измельчаются и вводятся в ковш в определенной последовательности с учетом углерода (например, 10–20 % Mn, 15–25 % Si). Упростить процесс легирования можно, если сократить количество вводимых добавок за счет ферросплава, содержащего несколько легирующих элементов. В статье приводятся результаты исследова-

ний получения сплава, содержащего марганец, кремний, железо и хром, – манганферросиликохрома – из пылей производства ферросиликомарганца ТОО «Таразский металлургический завод» и пылей производства углеродистого феррохрома Актюбинского завода ферросплавов – филиала АО «ТНК «Казхром»». Результаты исследований подобной работы в литературе не описаны. Так, на Актюбинском заводе ферросплавов перерабатывают аспирационные пыли газоочисток путем брикетирования с получением брэксов (брикетов экструзионных) с последующим вовлечением их в производственный цикл (за 2020 г. из пыли с газоочистительных установок получено

63 тыс. т брэксов [3]). С целью переработки пыли аспирационных установок Актюбинского завода ферросплавов или реализации их как готового продукта на ТОО «НИИЦ ERG» проводят исследования повышения эффективности их окускования – брикетирования с применением микроармирования полипропиленовым волокном совместно с жидким стеклом [4]. Также на предприятии пыль феррохрома используют при изготовлении огнеупорных материалов с последующим применением их в качестве футеровки печей [5]. Перерабатывают пыль не только Актюбинского завода, но и пыль производства феррохрома Аксуского завода ферросплавов, которой образуется более 25 000 т в год [6]. Пыль газоочистных установок Аксуского завода ферросплавов содержит до 30 % ведущего элемента и является сырьем для агломерационного цеха завода (в 2019 г. произведено около 250 тыс. т агломерата, который снова возвращается в технологический процесс [7]). Пыль сухих газоочисток от выплавки ферросиликомарганца Таразского металлургического завода на 98–99 % представлена мелкой фракцией (0,063 мм), а содержание марганца в ней доходит до 20 % [8]. Такую пыль возможно перерабатывать брикетированием совместно с некондиционной (мелкой по фракции) марганцевой рудой для дальнейшего использования при производстве стандартных марок ферросиликомарганца. В Химико-металлургическом институте им. Ж. Абишева (г. Караганда) проводятся исследования по переработке таких пылей гидрометаллургическим методом, основанным на водном выщелачивании сернистым газом [9].

Цель исследования: определение влияния температуры, количества углерода и железа на получение из смеси пылей производства ферросиликомарганца и феррохрома сплава манганферросиликохрома.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены с использованием программного комплекса HSC-6.0 (Outokumpu)[10], основанного на принципе минимума энергии Гиббса, методом рототабельного планирования второго порядка (планы Бокса–Хантера). Для расчета равновесной степени распределения элементов между веществами ($\alpha_{\text{э}}$, %) нами был разработан алгоритм [11], в соответствии с которым при использовании данных о количественном распределении веществ, полученных при помощи программного модуля Equilibrium Compositions комплекса HSC-5.1, равновесная степень распределения элементов ($\alpha_{\text{э}}$, %) рассчитывается из от-

ношения массы элемента (кг) в продукте ($G_{\text{эл(пр)}}$) к массе элемента (кг) в исходной системе ($G_{\text{эл(исх)}}$) по формуле:

$$\alpha_{\text{э}} = \frac{G_{\text{эл(пр)}}}{G_{\text{эл(исх)}}} \cdot 100. \quad (1)$$

Расчет массы элемента (эл) в исходной смеси ($G_{\text{эл(исх)}}$) производится по формуле:

$$G_{\text{эл(исх)}} = \frac{x A_{\text{эл}}}{M_i} \cdot G_i, \quad (2)$$

где $A_{\text{эл}}$ – атомная масса элемента в исходном веществе, M_i – молекулярная масса исходного вещества, G_i – масса исходного вещества кг, x – число кило-атомов элемента в исходном веществе.

Масса элемента в продуктах взаимодействия, ($G_{\text{эл(пр)}}$ кг) рассчитывалась по формуле:

$$G_{\text{эл(пр)}} = \frac{n A_{\text{эл}}}{M_{i(\text{пр})}} \cdot G_{i(\text{пр})}, \quad (3)$$

где $A_{\text{эл}}$ – атомная масса элемента вещества в продукте, $M_{i(\text{пр})}$ – молекулярная масса вещества продукта, $G_{i(\text{пр})}$ – масса вещества в продукте, кг, n – число кило-атомов элемента вещества в продукте.

После нахождения $G_{\text{эл(пр)}}$ и $G_{\text{эл(исх)}}$ расчет равновесной степени распределения элемента по веществам проводится по формуле (3). Определялось влияние температуры, количества углерода, количества железа на образование ферросплава и содержание в нем кремния, хрома, марганца.

Объектом исследований явились пыль получения ферросиликомарганца ТОО «Таразский металлургический завод» электротермического с содержанием: 53,3 % MnO, 24,0 % SiO₂, 5,4 % MgO, 9,6 % CaO, 3,8 % Al₂O₃, 1,5 % Fe₂O₃, 1,8 % ZnO, 0,6 % PbO, и пыль производства феррохрома Актюбинского завода ферросплавов (филиала АО «ТНК «Казхром»») с содержанием 21–35 % Cr₂O₃, 6–20 % SiO₂, 14–31 % MgO, 3,7–5,7 % Al₂O₃, 7–9 % FeO, 0,6–7,4 % CaO, 3–6 % C, 0,3–1 % S. Массовое отношение пыли феррохрома к пыли ферросиликомарганца составляло 2:1.

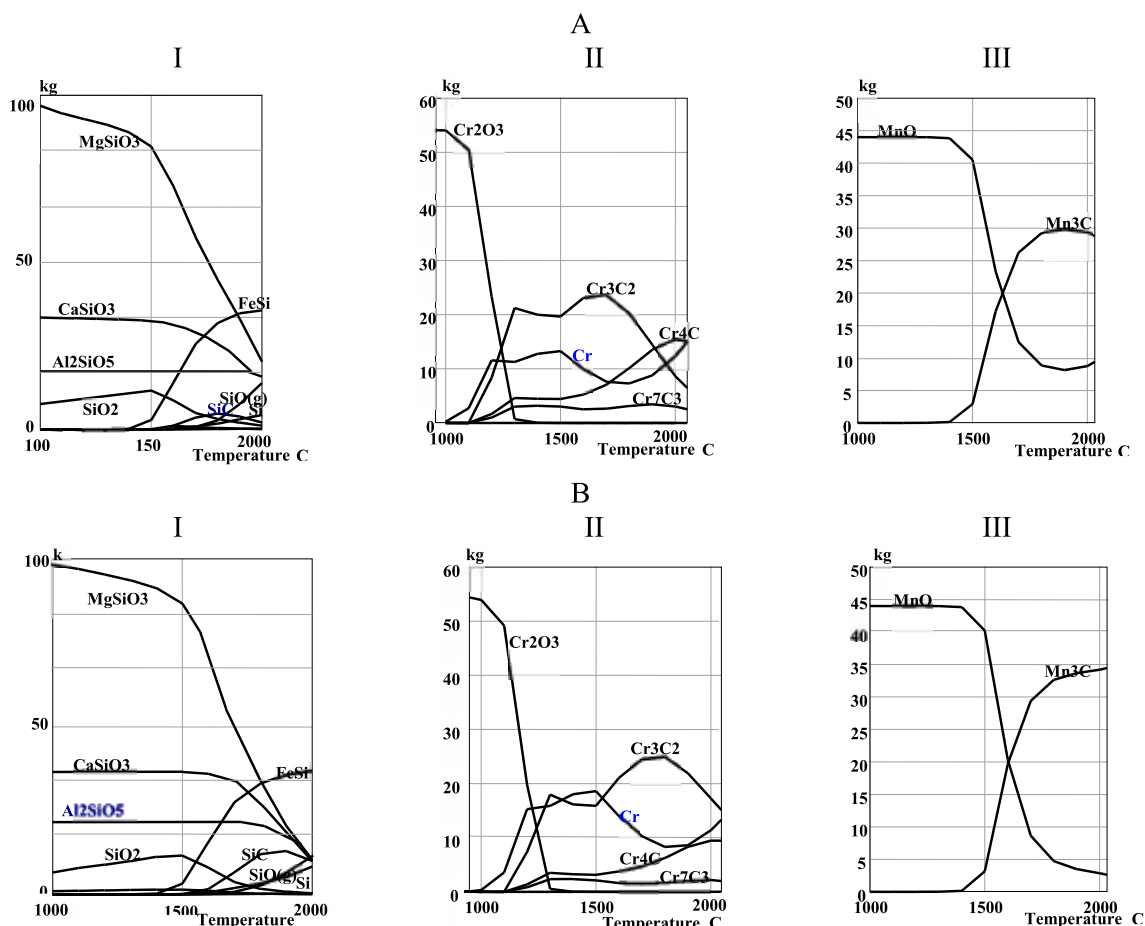
Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показано влияние температуры и углерода (при 48 % и 64 % от массы пыли) на количественное распределение Si, Mn и Cr при 20 % Fe от массы пыли. Видно, что хром в системе присутствует в виде карбидов (Cr₇C₃, Cr₄C, Cr₃C₂) и элементного хрома. Начало восстановления Cr₂O₃ отмечается при 900 °С, а оконча-

ние – при 1400 °С. В технологической области 1700–1900 °С основными хромсодержащими веществами являются Cr_3C_2 , Cr и Cr_4C . Восстановление марганца начинается при 1400 °С. Основным продуктом восстановления служит Mn_3C . Продуктами восстановления SiO_2 являются FeSi , SiC , Si ($T \geq 1400$ °С) и SiO ($T \geq 1500$ °С).

На рис. 2 (I, II) показано влияние температуры и количества углерода на равновесную степень извлечения в ферросплав кремния (в виде суммы FeSi , SiC , Si), хрома (в виде суммы Cr_3C_2 , Cr_7C_3 , Cr_4C , Cr) и марганца (в виде Mn_3C). Видно, что в технологической области 1700–1900 °С в присутствии 20% железа увеличение количества углерода от 48% до 64% повышает извлечение Si и Mn в сплав, составляя 64,1% по крем-

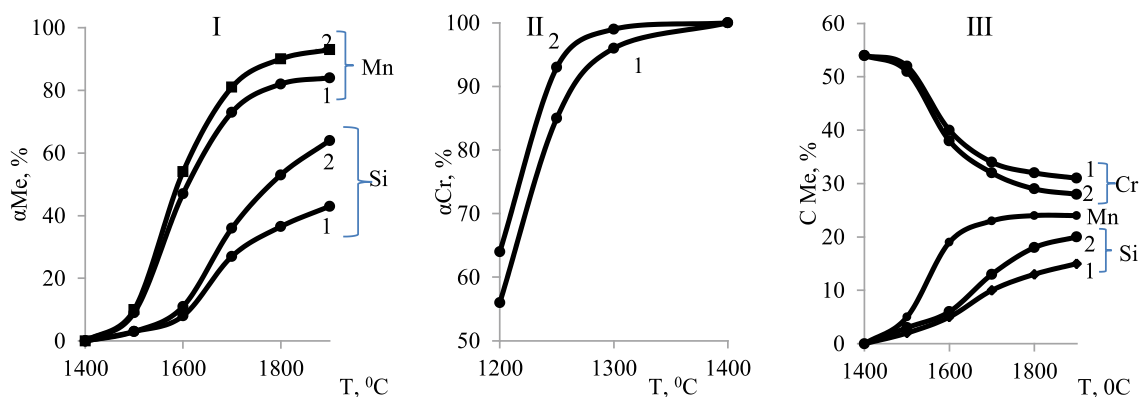
нию и 93,6% по марганцу. Хром полностью переходит в сплав при 1400 °С. Причем при $T > 1300$ °С количество углерода практически не влияет на этот процесс. Из рисунка 2(III) следует, что увеличение температуры от 1400 °С до 1900 °С и содержания углерода от 48% до 64% приводит к повышению концентрации кремния и уменьшению содержания хрома в сплаве, что связано с развитием кремневосстановительных процессов. На концентрацию марганца в сплаве количество углерода практически не влияет. Например, в температурном интервале 1700–1900 °С при 48% углерода она составляет 22,9–24,1%, при 64% углерода – 23,8–24,1%. Сплав при 1900 °С и 64% углерода содержал 28,1% Cr , 23,8% Mn , 21,5% Fe , 19,5% Si .



A – 48% углерода, B – 64% углерода

I – кремнийсодержащие вещества, II – хромсодержащие вещества,
III – марганецсодержащие вещества

Рис. 1. Влияние температуры и количества углерода на количественное распределение веществ в системе смесь пылей – C-Fe



1 – 48 % углерода, 2 – 64 % углерода

Рис. 2. Влияние температуры и количества углерода на равновесную степень извлечения металлов в сплав (I, II) и на концентрацию металлов в сплаве (III)

Таблица 1

Матрица планирования и результаты исследований по влиянию температуры и количества углерода (% от массы смеси пылей) на степень извлечения в ферросплавы металлов и их содержание в сплаве

№	Переменные				$\alpha_{Si}, \%$	$\alpha_{Mn}, \%$	$C_{Si}, \%$	$C_{Cr}, \%$
	Кодированный вид		Натуральный вид					
	X1	X2	T,°C	C, %				
1	+1	+1	1856	61,7	21,3	63,3	8,7	37,2
2	−1	+1	1644	61,7	25,0	85,2	15,4	31,5
3	+1	-1	1856	50,3	43,0	67,5	9,8	36,0
4	−1	−1	1644	50,3	55,3	89,0	17,8	29,1
5	+1,41	0	1900	56,0	45,0	88,8	19,6	30,0
6	−1,41	0	1600	56,0	32,0	51,3	7,1	39,7
7	0	+1,41	1750	64,0	52,5	85,0	15,7	30,4
8	0	−1,41	1750	48,0	14,0	77,4	12,0	33,8
9	0	0	1750	56,0	38,0	82,0	13,7	32,1
10	0	0	1750	56,0	38,1	81,0	13,4	31,9
11	0	0	1750	56,0	38,6	81,3	14,0	31,7
12	0	0	1750	56,0	37,9	82,8	14,1	32,1
13	0	0	1750	56,0	37,8	83,0	13,3	32,4

В табл. 1 приведена матрица проведенных дальнейших исследований с использованием рототабельного планирования второго порядка (планы Бокса–Хантера) [12] по влиянию температуры (T, °C), количества углерода (C, % от массы пыли) на техноло-

гические параметры: степень извлечения металлов в сплав ($\alpha_{Me}, \%$) и содержание в нем Si, Mn, Cr.

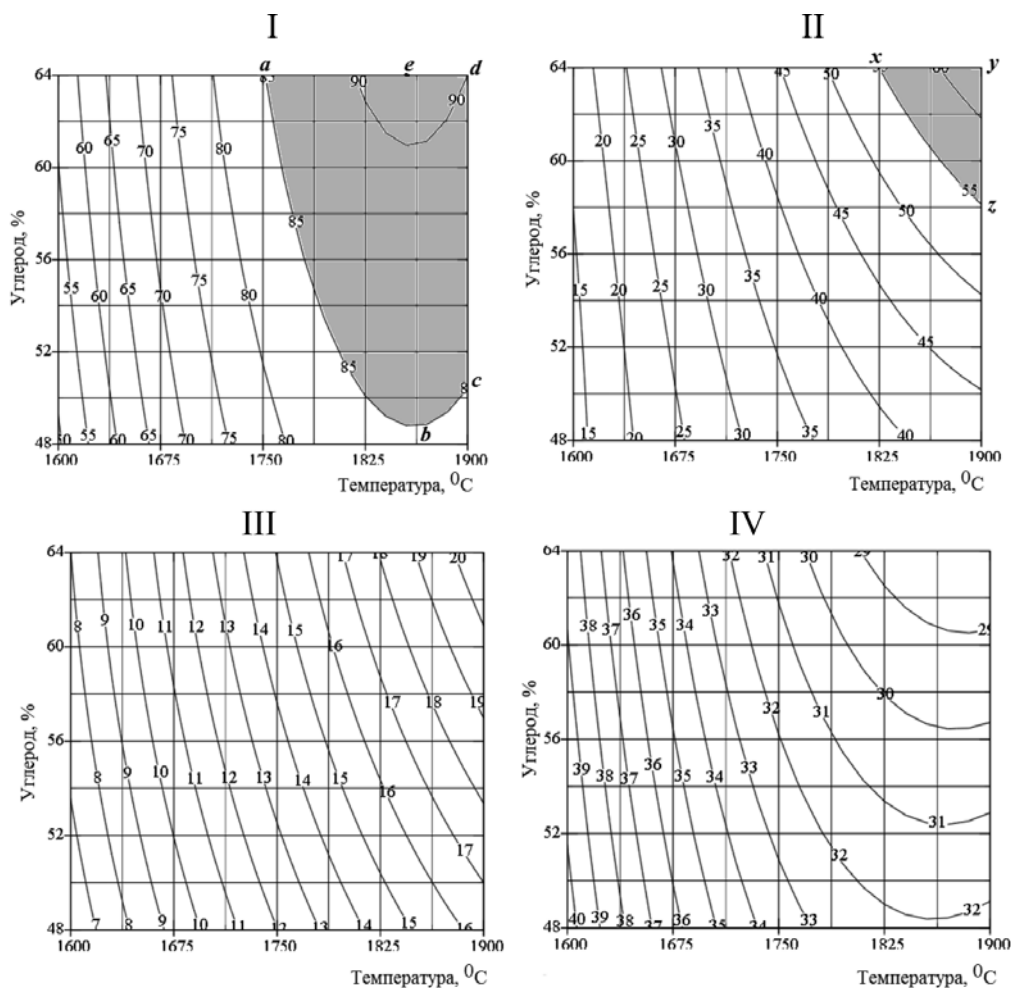
На основании результатов, показанных в табл. 1 по методике [12], получили следующие адекватные уравнения регрессии:

$$\alpha_{Si} = -487,69 + 0,657 \cdot T - 6,43 \cdot Y - 2,088 \cdot 10^{-4} \cdot T^2 + 8,556 \cdot 10^{-3} \cdot Y^2 + 3,558 \cdot 10^{-3} \cdot T \cdot Y; \quad (4)$$

$$\alpha_{Mn} = -1769,418 + 1,938 \cdot T + 1,576 \cdot Y - 5,187 \cdot 10^{-4} \cdot T^2 - 7,817 \cdot 10^{-3} \cdot Y^2 - 1,656 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot Y; \quad (5)$$

$$C_{Si} = -113,86 + 11,511 \cdot 10^{-2} \cdot T - 42,606 \cdot 10^{-2} \cdot Y - 3,058 \cdot 10^{-5} \cdot T^2 - 2,893 \cdot 10^{-3} \cdot Y^2 + 5,379 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot Y; \quad (6)$$

$$C_{Cr} = -431,565 - 43,892 \cdot 10^{-2} \cdot T + 60,179 \cdot 10^{-2} \cdot Y + 1,244 \cdot 10^{-4} \cdot T^2 + 7,386 \cdot 10^{-4} \cdot Y^2 - 4,965 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot Y. \quad (7)$$



Цифры на линиях – технологические параметры, %

Рис. 3. Влияние температуры и количества углерода на степень извлечения марганца в ферросплав (I), кремния в ферросплав (II), концентрацию в сплаве кремния (III), хрома (IV)

На основании уравнений по [13] построены плоскостные изображения зависимостей $\alpha_{Si} = f(T, Y)$, $\alpha_{Mn} = f(T, Y)$, $C_{Si} = f(T, Y)$, $C_{Cr} = f(T, Y)$ (рис. 3).

Исследования по извлечению Cr в сплав и концентрации металлов в сплаве при 1600–1900 °C не проводились ввиду того, что при температуре ≥ 1400 °C хром полностью переходит в сплав, а концентрация Mn в сплаве практически не зависит от количества углерода. Из приведенного на рисунке 4 материала следует, что степени извлечения Mn в сплав от 85% до 91,6% можно достичь в области *abcde*, Si в сплав от 55% до 63,3% – в области *хуз*. В температурном интервале 1825–1900 °C в присутствии 60–64% углерода концентрация хрома будет составлять 29,6–28,4%, кремния – 18–20,4% марганца – 24%. Видно, что разница концентраций Cr и Si составля-

ет 11,6–10,2%, а хрома с марганцем – 6,0–3,6%. Поэтому такой сплав не является моносплавом (по Si, Mn, Cr). Для получения легированной стали марки 30ХГСА, в которой концентрация кремния, марганца, хрома примерно равна и составляет 0,9–1,2% Si, 0,8–1,1% Mn, 0,8–1,1% Cr. Следовательно, к полученному сплаву необходима подшихтовка кремнийсодержащего ферросплава, например ФС75 или ФС90.

Дальнейшие исследования были проведены для определения возможности получения из смеси пылей ферросплава с небольшой разницей концентрации Si, Mn и Cr. Было исследовано влияние температуры и количества железа на извлечение металлов в сплав и содержание в нем Si, Mn, Cr при 64% углерода от массы смеси пылей. В табл. 2 приведены матрица и результаты исследований.

Таблица 2

Матрица планирования и результаты исследований по влиянию температуры и количества железа (% от массы смеси пылей) на степень извлечения в ферросплавы металлов и содержание их в сплаве

№	Переменные				$\alpha_{Si}, \%$	$\alpha_{Mn}, \%$	$C_{Si}, \%$	$C_{Mn}, \%$	$C_{Cr}, \%$
	Кодированный вид		Натуральный вид						
	X1	X2	T,°C	Fe, %					
1	+1	+1	1856	45.6	25,6	65,2	9,5	20,4	34,2
2	−1	+1	1644	45.6	59,6	91,8	18,6	23,0	27,0
3	+1	−1	1856	24.4	28,3	58,3	8,8	16,0	25,3
4	−1	−1	1644	24.4	63,0	87,5	17,5	19,4	21,6
5	+1,41	0	1900	35,0	66,6	91,4	18,5	21,6	24,0
6	−1,41	0	1600	35,0	17,5	47,5	6,8	15,7	32,6
7	0	+1,41	1750	50,0	48,0	78,0	14,6	18,1	21,0
8	0	−1,41	1750	20,0	43,1	86,2	15,2	23,5	31,1
9	0	0	1750	35,0	45,3	81,6	13,8	19,8	25,5
10	0	0	1750	35,0	45,8	82,0	14,0	20,3	26,0
11	0	0	1750	35,0	46,0	82,5	14,2	20,7	26,2
12	0	0	1750	35,0	46,6	82,7	14,6	21,4	26,8
13	0	0	1750	35,0	46,9	83,3	14,9	21,5	27,3

Уравнения регрессии, полученные на основании данных табл. 2, имеют вид:

$$\alpha_{Si} = -764,78 + 76,08 \cdot 10^{-2} \cdot T + 0,914 \cdot 10^{-2} \cdot Fe - 1,725 \cdot 10^{-4} \cdot T^2 - 1,816 \cdot 10^{-3} \cdot Fe^2 + 1,55 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot Fe; \quad (8)$$

$$\alpha_{Mn} = -1876,549 + 2,129 \cdot T - 1,166 \cdot Fe - 5,74 \cdot 10^{-4} \cdot T^2 - 1,59 \cdot 10^{-3} \cdot Fe^2 + 5,76 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot Fe; \quad (9)$$

$$C_{Si} = -292,852 + 31,21 \cdot 10^{-2} \cdot T - 35,55 \cdot 10^{-3} \cdot Fe - 76,73 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 22,78 \cdot 10^{-4} \cdot Fe^2 + 88,66 \cdot 10^{-6} \cdot T \cdot Fe; \quad (10)$$

$$C_{Mn} = -275,58 + 33,56 \cdot 10^{-2} \cdot T - 50,96 \cdot 10^{-2} \cdot Fe - 92,85 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 + 21,36 \cdot 10^{-5} \cdot Fe^2 + 17,73 \cdot 10^{-5} \cdot T \cdot Fe; \quad (11)$$

$$C_{Cr} = -382,969 - 34,23 \cdot 10^{-2} \cdot T - 1,566 \cdot Fe - 17,17 \cdot 10^{-4} \cdot Fe^2 + 8,24 \cdot 10^{-5} \cdot T^2 + 7,714 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot Fe. \quad (12)$$

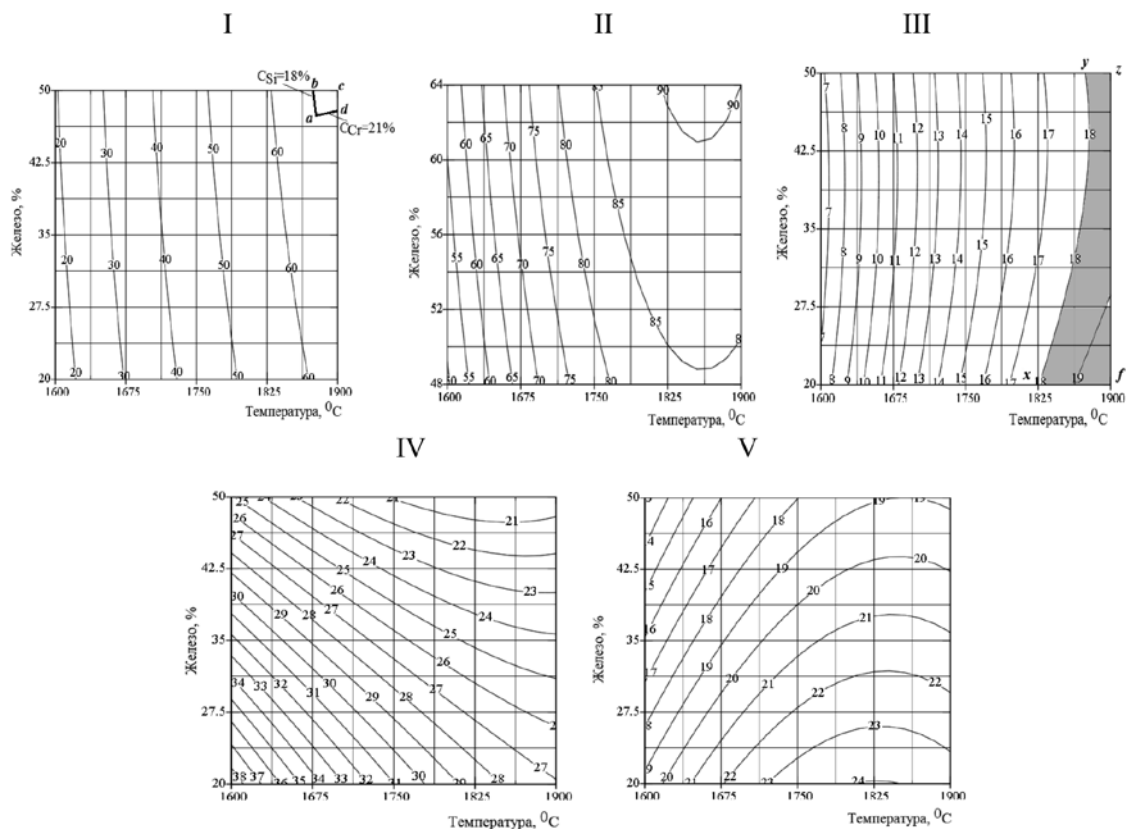
На рис. 4 показано влияние температуры и количества железа на степень извлечения металлов и концентрацию кремния, марганца, хрома в сплаве.

Из рис. 4 видно, что по мере увеличения степени извлечения в сплав металлы образуют ряд: Si, Mn, Cr (извлечение Cr в сплав при 1500 °C составляет $\geq 99,6\%$). Поэтому оптимизацию процесса необходимо проводить с учетом максимального извлечения Si в сплав (т.е. при $\alpha_{Si} \geq 60\%$). При постоянном количестве железа повышение температуры приводит к увеличению концентрации Si, Mn и к уменьшению концентрации Cr. При постоянной температуре концентрация Mn и Cr снижается при повышении количества железа. Концентрация Si в сплаве $> 18\%$ (18–19,7%) отмечается в температурной области 1825–1900 °C и 20–50% Fe (область *хуэ*).

На рис. 5 показаны совмещенная информация о влиянии температуры и коли-

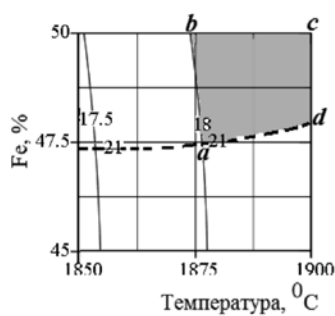
чества железа на концентрацию металлов в сплаве (при условии их приблизительного равенства) и степень извлечения Si в сплаве $\geq 60\%$. В табл. 3 приведены технологические параметры в области *abcd*. Из табл. 3 видно, что содержание C_{Si} изменяется от 18% до 18,5%, C_{Mn} – от 18,8% до 19,4%, и C_{Cr} – от 20,2% до 21%.

В соответствии с [1], сталь марки 30ХГСА содержит примерно одинаковое количество Mn, Si, Cr (соответственно 0,8–1,0%, 0,9–1,2%, 0,8–1,1%). При среднем содержании 0,9% Mn, 1,05% Si, 0,95% Cr относительная разница концентраций ($\Delta c, \%$) составляет: $(1,05 - 0,9) / 0,9 \cdot 100 = 16,6\%$. В нашем случае $\Delta c \leq 16,6\%$ находится в области *abcd* (10,8–16,6%). Поэтому выплавка мanganоферросиликохрома должна проводиться в температурной области 1873–1900 °C в присутствии 47,5–50% железа и 64% углерода от массы смесей пыли.



Цифры на линиях – технологические параметры, %

Рис. 4. Влияние температуры и количества железа на степень перехода кремния в ферросплав (I), марганца в ферросплав (II), концентрацию в сплаве кремния (III), хрома (IV) и марганца (V)



(—) – C_{Si} , %; (---) – C_{Cr} , %

Рис. 5. Совмещенная информация о влиянии температуры и железа на концентрацию металлов в сплаве

Таблица 3

Значения технологических параметров в крайних точках области abcd рис. 5

Точка на рис. 5	Параметры								
	T, °C	Fe, %	α_{Si} , %	α_{Cr} , %	α_{Mn} , %	C_{Si} , %	C_{Mn} , %	C_{Cr} , %	* Δc , %
a	1885	47,5	60,0	99,8	86,4	18,0	19,4	21,0	16,6
b	1873	50,0	60,0	99,7	85,6	18,0	19,0	20,2	12,2
c	1900	50,0	69,4	99,6	86,9	18,5	18,8	20,5	10,8
d	1900	48,0	69,0	99,8	87,8	18,4	19,2	21,0	14,1

*) Δc – относительная разница концентраций металлов в сплаве, %.

Заключение

На основании полученных результатов термодинамического моделирования по получению из смеси пылей производства ферросиликомарганца и феррохрома сплава мanganоферросиликохрома можно сделать следующие выводы:

– при температуре 1700–1900 °С в присутствии 20 % железа увеличение количества углерода от 48 % до 64 % повышает извлечение Si и Mn в сплав, что составляет 64,1 % по кремнию и 93,6 % по марганцу. Хром полностью переходит в сплав при 1400 °С; в интервале 1700–1900 °С при 48 % углерода содержание C_{Mn} составляет 22,9–24,1 %, при 64 % углерода C_{Mn} – 23,8–24,1 %. Сплав при 1900 °С и 64 % углерода содержал 28,1 % Cr, 23,8 % Mn, 21,5 % Fe, 19,5 % Si;

– в температурном интервале 1873–1900 °С в присутствии 47,5–50 % железа содержание C_{Si} изменяется от 18 % до 18,5 %, C_{Mn} – от 18,8 % до 19,4 % и C_{Cr} – от 20,2 % до 21 %. Выплавка сплава мanganоферросиликохрома должна проводиться в температурной области 1873–1900 °С в присутствии 47,5–50 % железа и 64 % углерода от массы смесей пыли.

Список литературы

1. ГОСТ 4543-2016. Металлопродукция из конструкционной легированной стали. Технические условия. М.: Стандартинформ, 2019. 53 с.
2. Кохидзе В.Р., Ибрагимов Е.А. Особенности технологии выплавки стали марки 30ХГСА // Прогрессивные технологии и экономика в машиностроении : сборник трудов XII Всероссийской научно-практической конференции для студентов и учащейся молодежи (Юрга, 8–10 апреля 2021 г.). Томск: ТПУ, 2021. С. 22–24.
3. На Актюбинском заводе ферросплавов наращивают производство брикетов из пыли [Электронный ресурс]. URL: <https://exk.kz/news/4834/na-aktiubinskom-zavodie-ferrosplavov-narashchivaiut-proizvodstvo-briketov-iz-pyli> (дата обращения: 04.05.2021).
4. Досекенов М. С., Алмагамбетов М.С., Улмаганбетов Н.А. Метод окускования пыли от производства феррохрома // Пылегазоочистка. 2019. № 18. С. 42–44.
5. Избембетов Д.Д., Амангельдиев Н.М., Зупаров Н.С. Разработка технологии производства огнеупорных изделий из рукавной пыли и шлаков высокоуглеродистого феррохрома // Теория и технология металлургического производства. 2015. № 2(17). С. 56–60.
6. Жунусова А.К., Мамонов А.Р., Жунусов А.К. Переработка аспирационной пыли феррохрома // Наука и техника Казахстана. 2016. № 3–4. С. 66–70.
7. Почти миллион тонн хромового шлака переработал Аксуский завод ферросплавов за прошлый год. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.erg.kz/ru/news/1294> (дата обращения: 05.05.2021).
8. Толымбекова Л.Б. Использование пыли сухих газоочисток производства ферросиликомарганца // Conduct of modern science: материалы XI международной научно-практической конференции (Sheffield, 30 ноября – 07 декабря, 2015). 443(27).
9. Исабаев С.М., Кузгибекова Х.М., Жинова Е.В., Жилина И.М., Жамухаметова А.Т. Гидрометаллургическая переработка некондиционного марганецсодержащего сырья с получением высококачественных продуктов // Комплексное использование минерального сырья. 2018. № 4. С. 166–172. DOI: 10.31643/2018/6445.43.
10. Roine A., Mansikka J., Kotiranta T., Bjorklund P., Lamberg P. HSC Chemistry 6.0 User's Guide, Outotec Research Oy, 2006.
11. Шевко В.М., Сержанов Г.М., Каратаева Г.Е., Аманов Д.Д. Расчет равновесного распределения элементов применительно к программному комплексу HSC-5.1. Программа для ЭВМ // Свидетельство РК №1501 от 29 января 2019 г.
12. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Методы оптимизации эксперимента в химической промышленности. М.: Высшая школа, 1985. 327 с.
13. Очков В.Ф. Mathcad 14 для студентов, инженеров и конструкторов. СПб: БХВ-Петербург, 2009. 512 с.

УДК 621.78.011:621.81

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРОЧНЯЮЩЕЙ ТЕРМОЦИКЛИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ЭВТЕКТОИДНОЙ СТАЛИ

Шматов А.А.*Белорусский национальный технический университет, Минск, e-mail: shmatovalexander@gmail.com*

Настоящая статья посвящена компьютерному и математическому моделированию структурно-фазовых превращений процесса упрочняющей термоциклической обработки (УТЦО) эвтектоидной стали У8 путем решения уравнения Фоккера – Планка при условии нанокластерного образования зернистого цементита Fe_3C во время многократного неравновесного распада γ -твердого раствора перед проведением закалки. Для этого с помощью специального программного комплекса проведены квантово-химические расчеты концентрации углерода и цементита в стальной матрице, а также определены размеры нанокластеров Fe_3C в зависимости от числа термоциклов. Установлено, что в результате предварительного термоциклирования стали У8 формируется композиционная структура, состоящая из двух видов зерен: с высокой и низкой концентрацией углерода. Поскольку эта композиционная структура фиксируется при закалке и имеет мартенситную природу, то в одних мартенситных зернах твердость и хрупкость повышаются, а в других зернах – снижаются. С помощью теории эффективной среды и статистических методов рассчитаны показатели механических свойств стали У8, подвергнутой УТЦО. Сравнительный анализ показал, что расчетная зависимость твердости и ударной вязкости стали У8 от числа циклов УТЦО носит такой же экстремальный характер, как и в реальном процессе УТЦО, а разница расчетных и реальных значений указанных свойств стали составляет от 5 до 30%.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, упрочняющая термоциклическая обработка, композиционная структура, эвтектоидная сталь

COMPUTER MODELING OF THE STRENGTHENING THERMOCYCLIC TREATMENT OF EUTECTOID STEEL

Shmatov A.A.*Belarusian National Technical University, Minsk, e-mail: shmatovalexander@gmail.com*

This article is devoted to computer and mathematical modeling of the structural-phase transformations of the strengthening thermocyclic treatment (STCT) of the eutectoid steel У8 by solving the Fokker-Planck equation under the condition of nanocluster formation of granular cementite Fe_3C during multiple nonequilibrium decomposition of the γ -solid solution before quenching. For this, using a special software package, quantum-chemical calculations of the concentration of carbon and cementite in the steel matrix were carried out, and the sizes of Fe_3C nanoclusters were determined depending on the number of thermal cycles. It was found that as a result of preliminary thermal cycling of steel У8, a composite structure is formed, consisting of two types of grains: with a high and low carbon concentration. Since this composite structure is fixed during quenching and has a martensitic nature, in some martensite grains the hardness and brittleness increase, while in other grains it decreases. With the help of the effective medium theory and statistical methods, the indicators of the mechanical properties of steel У8 subjected to STCT are calculated. Comparative analysis showed that the calculated dependence of the hardness and impact toughness of steel У8 on the number of STCT cycles is of the same extreme nature as in the real STCT process, and the difference between the calculated and real values of these steel properties is from 5 to 30%.

Keywords: computer modeling, strengthening thermocyclic treatment, composite structure, eutectoid steel

Для оценки возможности композиционного построения структуры в инструментальной стали при упрочняющей термоциклической обработке (УТЦО) в настоящей работе впервые проведено физико-математическое и компьютерное моделирование процесса упрочняющей термоциклической обработки эвтектоидной стали У8 путем решения нелинейного уравнения Фоккера – Планка с использованием данных работ [1–3].

*Физическая и математическая модели
упрочняющей термоциклической
обработки эвтектоидной стали*

Для построения физической модели и математического описания процесса

УТЦО условно принято нанокластерное образование [1] зернистого цементита Fe_3C на предварительных перед закалкой стадиях неравновесного распада γ -твердого раствора в условиях незавершенных циклических твердофазных $\alpha \leftrightarrow \gamma$ превращений стали У8. Поэтому для упрощения моделирования термоциклической обработки (ТЦО) принято считать, что основной стадией формирования термоциклированной (ТЦ) структуры (рис. 1) является процесс распада аустенита с образованием глобулярного цементита Fe_3C . На рис. 2 представлен фрагмент модельного зерна с нанокластерами Fe_3C до и после ТЦО эвтектоидной стали. Как видно, момент времени t_0 соответствует структуре фрагмента зерна с двумя ис-

ходными нанокластерами Fe_3C до термообработки стали, а проведение ТЦО в период $t_0 + \Delta t$ приводит к зародышеобразованию трех новых нанокластеров Fe_3C , а также росту всех (новых и исходных) нанокластеров Fe_3C за счет диффузии атомов углерода из железоуглеродистой ($\text{Fe} + \text{C}$) матрицы в процессе распада γ -твердого раствора.

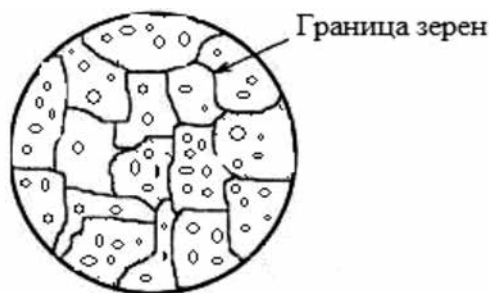


Рис. 1. Модельное представление структуры стали У8 после ТЦО

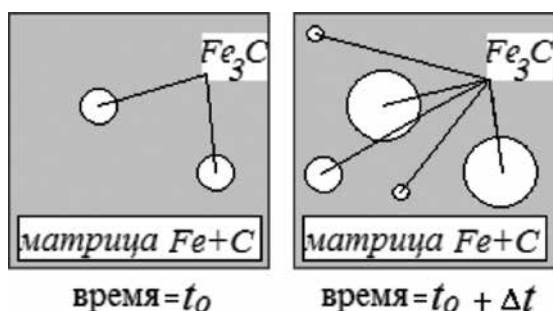


Рис. 2. Модельное представление фрагмента отдельного зерна стали У8 до и после ТЦО

При ТЦ нагреве стали происходит обратный процесс растворения в аустените нанокластеров Fe_3C . Рост или растворение нанокластеров Fe_3C приводит к изменению концентрации атомов углерода в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице зерна. Таким образом, в каждый момент времени t при ТЦО стали, предшествующей ее закалке на мартенсит, модельное зерно стали характеризуется следующими параметрами:

- концентрацией $N(t)$ нанокластеров Fe_3C ;
- радиусом $R(t)$ нанокластера Fe_3C ;
- концентрацией углерода $C(t)$ в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице для данного зерна;
- функцией распределения $F(R, t)$ нанокластеров по их радиусу в данный момент времени.

Зная функцию распределения $F(R, t)$, можно рассчитать число нанокластеров Fe_3C в зерне стали $N(t)$, а также концентрацию атомов углерода $C(t)$ в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице

зерна стали после ТЦО на данный момент времени [2, 3] следующим образом:

$$N(t) = \int_0^{\infty} F(R, t) dR, \quad (1)$$

$$C(t) = C_0(t=0) - \int_0^{\infty} \frac{4\pi R^3}{3 \cdot v} \cdot F(R, t) dR, \quad (2)$$

где v – объём, приходящийся на один атом углерода C в фазе Fe_3C ; $C(t=0)$ – концентрация атомов углерода в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице (рис. 2) до проведения ТЦО эвтектоидной стали.

Изменение функции распределения нанокластеров со временем на диффузионной стадии роста и растворения фазы Fe_3C было получено путем решения нелинейного уравнения Фоккера – Планка [2, 3], которое для изучаемой системы с нанокластерами фазы Fe_3C (см. рис. 2) имеет следующий вид:

$$\frac{\partial F(R, t)}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial R} J(R, t), \quad (3)$$

где $J(R, t)$ представляется [2, 3] следующим образом:

$$J(R, t) = -B(R, t) \frac{\partial F(R, t)}{\partial R} + A(R, t) \cdot F(R, t). \quad (4)$$

Функция $A(R, t)$ определяется скоростью изменения эффективного радиуса нанокластера фазы Fe_3C и имеет следующий вид:

$$A(R, t) = \frac{dR}{dt} = \frac{D_0 v_0}{R} [C(t) - C_0^{if}(R)], \quad (5)$$

где D_0 – коэффициент диффузии атомов углерода в кристаллической решетке железа;

$C_0^{if}(R)$ – концентрация углерода на границе растущего нанокластера Fe_3C , определялась по следующей формуле:

$$C_0^{if}(R) = C_0^{eq} \exp\left(\frac{2\sigma v_0}{kTR}\right), \quad (6)$$

где C_0^{eq} – равновесная растворимость углерода в кристалле железа при данной температуре; k – постоянная Больцмана; T – абсолютная температура; σ – эффективная энергия единицы поверхности нанокластера Fe_3C в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице; v_0 – объём, приходящийся на один атом углерода в фазе Fe_3C .

Задача построения функции распределения $F(R, t)$ для численного моделирования процесса ТЦО была решена с помощью метода DAF (distributed approximating functional), основным свойством которого явля-

ется возможность аналитического представления производных с помощью значений функции, заданных на дискретной сетке. В настоящей работе используется представление DAF через полиномы Эрмита.

Для решения уравнения Фоккера – Планка использовали физико-химические параметры (таблица), которые были определены с помощью квантово-химических расчетов [1, 4].

Для решения уравнения Фоккера – Планка задаются следующие начальные условия:

1) функция распределения $F(R, 0)$ нанокластеров Fe_3C в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице до ТЦО стали У8;

2) концентрация $N_0(R, t=0)$ и радиус $R_0(t=0)$ нанокластеров Fe_3C до ТЦО стали У8;

3) концентрация атомов углерода $C_0(t=0)$ в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице до ТЦО стали У8.

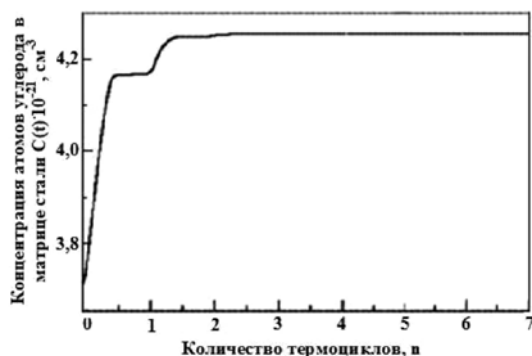
В конечном итоге с помощью уравнения Фоккера – Планка рассчитаны структурные параметры эвтектоидной стали во всех циклах проведения ТЦО.

Построение композиционной структуры термоциклированной стали в результате компьютерного моделирования

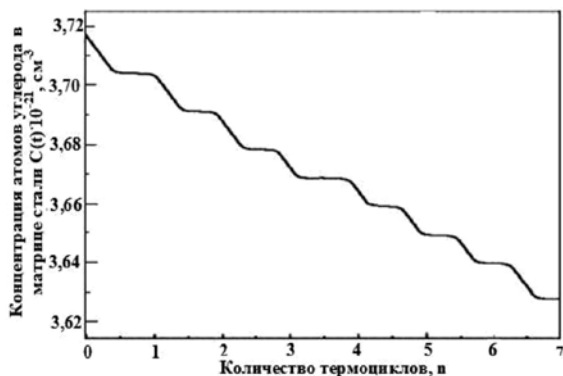
Компьютерное моделирование изучаемого процесса УТЦО осуществляли с помощью специальной программы, которая позволила в графическом виде представить результаты квантово-химических расчетов концентрации углерода и цементита в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице стали, а также радиуса нанокластеров цементита Fe_3C в зависимости от числа циклов ТЦО, проходящей до проведения окончательной операции заковки стали. Анализ результатов при разных начальных структурных параметрах концентрации N_0 и среднего радиуса R_0 нанокластеров Fe_3C показал, что с увеличением числа термоциклов ТЦО эвтектоидной стали формируются две группы зерен; в одних зернах $\text{Fe} + \text{C}$ матрицы концентрация углерода $C(t)$ возрастает (рис. 3, а), а в других зернах – уменьшается (рис. 3, б).

Расчетные параметры для решения уравнения Фоккера – Планка

Параметр	Значение
D – коэффициент диффузии атомов углерода в $\alpha\text{-Fe}$	$D_0 = 0,62 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2/\text{с}; \Delta E = 0,86 \text{ эВ}$
D – коэффициент диффузии атомов углерода в $\gamma\text{-Fe}$	$D_0 = 0,49 \text{ см}^2/\text{с}; \Delta E = 1,6 \text{ эВ}$
C_0^{eq} – равновесная растворимость углерода в кристалле железа при данной температуре	0,025% C в $\alpha\text{-Fe}$; 2,14% C в $\gamma\text{-Fe}$
σ – эффективная энергия единицы поверхности нанокластера Fe_3C в $\text{Fe} + \text{C}$ матрице	2,0–2,5 Дж/м ²
v_0 – объем, приходящийся на один атом углерода в новой фазе Fe_3C	$3,86 \cdot 10^{-23} \text{ м}^3$



а



б

Рис. 3. Зависимость концентрации углерода $C(t)$ в железоуглеродистой матрице в зависимости от числа циклов ТЦО эвтектоидной стали:

а – $N_0 = 1 \cdot 10^{13} \text{ см}^{-3}$; $R_{sr} = 8 \cdot 10^{-8} \text{ см}$; б – $N_0 = 5 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-3}$; $R_{sr} = 8 \cdot 10^{-8} \text{ см}$

1. Первая группа включает в себя кристаллиты, в которых по мере увеличения числа термоциклов концентрация углерода возрастает, а концентрация нанокластеров цементитной фазы в стали уменьшается за счет растворения более крупных и образования более мелких включений цементита в Fe + C матрице [5]. Поэтому зерна первого типа все больше легируются углеродом в процессе прохождения ТЦО. А когда в Fe + C матрице большинство цементитных включений растворится, объемная доля зерен первого типа увеличится, а структура стали станет более однородной. Так как твердость стали зависит от содержания углерода в Fe + C матрице, можно предположить, что для зерен первой группы характерен рост их твердости, что после закалки делает сталь более твердой.

2. Вторая группа включает в себя кристаллиты, в которых в ходе термоциклирования концентрация углерода уменьшается, а концентрация нанокластеров цементитной фазы в стали не меняется, в то время как средний радиус цементитных включений увеличивается за счет роста старых и зародышеобразования новых включений цементита при диффузионном притоке углерода из Fe + C матрицы [5]. В результате ТЦО зерна второго типа становятся менее легированными углеродом с развитой зернограницной поверхностью и более пластичными. Поэтому можно предположить,

что зерна второй группы обеспечат после закалки стали более высокие показатели пластичности и ударной вязкости.

В результате анализа отмечено, что при термоциклировании стали конкурируют два взаимно противоположных процесса: растворение цементитных фаз, с одной стороны; укрупнение и зародышеобразование включений цементита, – с другой, в результате чего после проведения ТЦО эвтектоидной стали формируется композиционная структура, состоящая из двух видов зерен с большой и малой концентрациями углерода. Модельный образец такой структуры представлен на рис. 4. Поскольку такая композиционная структура фиксируется при закалке и имеет мартенситную природу, показатели твердости и хрупкости у одних мартенситных зерен повышаются, а у других – снижаются.



Рис. 4. Модель структуры стали, состоящей из двух типов зерен

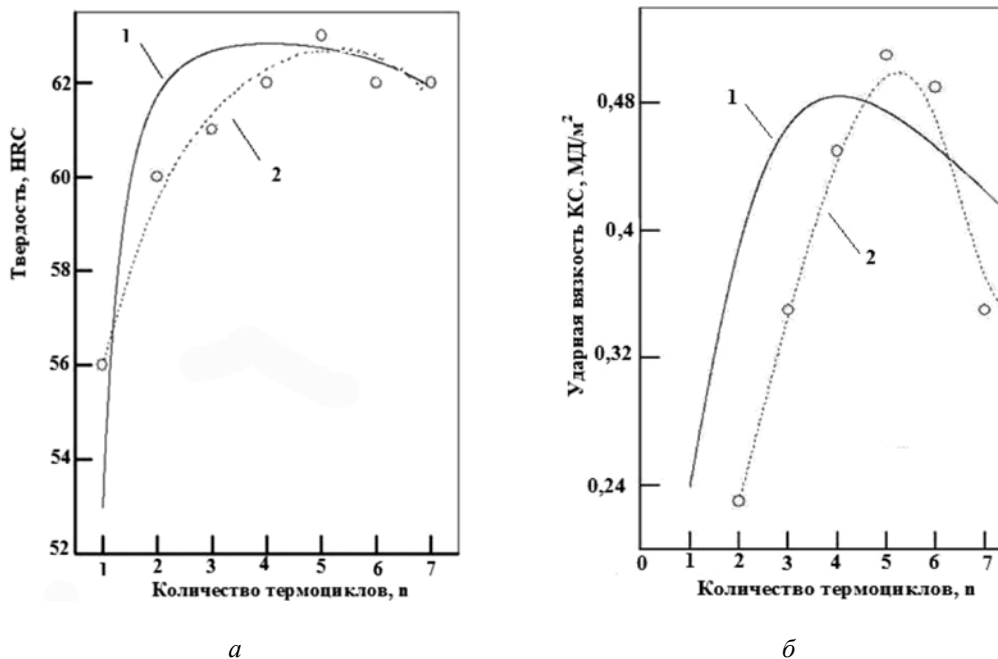


Рис. 5. Расчетная и экспериментальная зависимости твердости (а) и ударной вязкости (б) стали У8 от числа циклов упрочняющей термоциклической обработки:
1 – расчетные данные, 2 – экспериментальные данные

С помощью теории эффективной среды и статистических методов расчета [6, 7] выведены формулы для определения эффективных параметров твердости HRC и ударной вязкости КС, которые учитывают значения HRC, КС в соответствии с относительным объемом каждого из двух типов зерен, имеющих разное содержание углерода. В результате получены расчетные значения эффективной твердости и ударной вязкости эвтектоидной стали У8 в зависимости от количества циклов УТЦО.

Графическая интерпретация расчетных и экспериментальных значений твердости и ударной вязкости эвтектоидной стали, подвергнутой УТЦО, представлена на рис. 5. Сравнительный анализ показал, что расчетная зависимость эффективной твердости и ударной вязкости стали У8 от числа циклов УТЦО носит экстремальный характер, такой же как в реальном процессе УТЦО (рис. 5), а разница расчетных и реальных значений твердости и ударной вязкости эвтектоидной стали У8 в оптимальной области варьируется от 5 до 30 %.

Заключение

1. Проведенное квантово-химическое моделирование процесса УТЦО эвтектоидной стали научно доказало возможность формирования дискретной по углероду композиционной структуры, рационально сочетающей высокие показатели прочностных

и пластичных свойств термоциклически обработанной стали.

2. С помощью математических методов расчета установлено скачкообразное повышение твердости и ударной вязкости стали У8 в зависимости от числа циклов УТЦО; такой же характер экстремальной зависимости получен в результате экспериментальных исследований влияния количества циклов процесса УТЦО на указанные механические свойства эвтектоидной стали.

Список литературы

1. Chiou Wun C. Jr., Carter Emily A. Structure and stability of Fe₃C-cementite surfaces from first principles. *Surface Science*. 2003. Vol. 530. P. 87–100.
2. Валл А.Н., Растегин А.Э., Перевалова И.А. Физическая кинетика. Иркутск: Изд-во ИГУ, 2014. 103 с.
3. Босов А.Д., Орлов Ю.Н. Эмпирическое уравнение Фоккера – Планка для нестационарных временных рядов // Препринт ИПМ им. М.В. Келдыша РАН. 2013. № 3. 30 с.
4. Игнатов С.К. Квантово-химическое моделирование атомно-молекулярных процессов. Нижний Новгород: Изд-во НГУ, 2019. 94 с.
5. Шматов А.А. Научные и технологические основы термохимических и термоциклических методов упрочняющей обработки металлообрабатывающих инструментов: дис. ... докт. техн. наук: 05.16.01 и 05.02.07. Минск, 2020. 344 с.
6. Апресян Л.А., Власов Д.В., Задорин Д.А., Красовский В.И. О модели эффективной среды для частиц со сложной структурой // Журнал технической физики. 2017. Т. 87. С. 76–78.
7. Стаценко А.С., Пархачёв А.Н. Определение механических характеристик образцов упрочненных статико-импульсной обработкой // Современные наукоемкие технологии. 2014. № 5 (2). С. 10–17.

СТАТЬИ

УДК 532.516

О «ЛЕВИТАЦИИ» ЖИДКОСТИ

Сенницкий В.Л.^{1,2}

¹Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН, Новосибирск;

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, e-mail: sennitskii@yandex.ru

В работе рассмотрена новая задача о течении вязкой жидкости в поле силы тяжести. Жидкость контактирует с двумя вертикальными твердыми стенками. Границы стенок проницаемы для жидкости. На жидкость оказываются периодические по времени воздействия, не имеющие выделенного направления в пространстве. Постановка задачи включает в себя уравнение Навье–Стокса, уравнение неразрывности и условия на твердых границах жидкости (на границах стенок). Установлено наличие ряда новых эффектов необычного, парадоксального поведения жидкости. В частности, обнаружен эффект «левитации» жидкости, состоящий в том, что находящаяся в поле силы тяжести жидкость (в отсутствие какой-либо опоры, на фоне колебаний) неподвижна, находится в состоянии покоя. Представленным в работе характеризуется развитие систематически ведущегося изучения необычной, парадоксальной динамики гидромеханических систем при периодических по времени воздействиях. Выполненные в данном направлении исследования позволили достичь существенного прогресса в понимании особенностей динамики гидромеханических систем, в выявлении новых гидромеханических эффектов. К настоящему времени, в частности, обнаружены эффекты парадоксального поведения твердого включения в вибрирующей жидкости, «самопроизвольного» перехода твердого включения в колеблющейся жидкости в положение с заданной ориентацией в пространстве, преимущественно однонаправленного вращения жидкости со свободной границей; определены содержательные различия в колебаниях жидкости (произведено разделение колебаний жидкости на однородные и неоднородные, введены коэффициенты неоднородности колебаний жидкости); теоретически и экспериментально доказано существование явления преимущественно однонаправленного движения сжимаемых включений в вибрирующей жидкости. Представленное в работе может служить основой для проведения исследований, направленных на экспериментальное обнаружение выявленных теоретически новых гидромеханических эффектов, в частности, эффекта «левитации» жидкости.

Ключевые слова: вязкая жидкость, поле силы тяжести, периодические по времени воздействия не имеющие выделенного направления в пространстве, новые гидромеханические эффекты

ON THE “LEVITATION” OF A LIQUID

Sennitskii V.L.^{1,2}

¹Lavrentiev Institute of Hydrodynamics SB RAS, Novosibirsk;

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, e-mail: sennitskii@yandex.ru

In the work the new problem is considered on the flow of a viscous liquid in a gravity field. The liquid contacts with two vertical solid walls. The boundaries of the walls are permeable for the liquid. The liquid is exerted by periodical in time influences having no predominant direction in space. The formulation of the problem includes the equation of Navier–Stokes, the equation of a continuity and the conditions at the solid boundaries of the liquid (at the boundaries of the walls). A series of new effects of unusual, paradoxical behavior of the liquid is discovered. In particular the effect of the “levitation” of a liquid is revealed which consists in that a liquid being in a gravity field (in the absence of any support, at a background of oscillations) is fixed, keeps the state of a rest. The presented work characterizes the development of the systematically realizing study of the unusual, paradoxical dynamics of hydro-mechanical systems under periodical in time influences. The investigations fulfilled in this direction permitted to reach an essential progress in the comprehension of peculiarities of the dynamics of hydro-mechanical systems, in the detection of new hydro-mechanical effects. To the present in particular the effects have been revealed of the paradoxical behavior of a solid inclusion in a vibrating liquid, of the “self-realized” transition of a solid inclusion in an oscillating liquid to the position of a prescribed orientation in space, of the predominantly unidirectional rotation of a liquid with a free boundary; the important distinctions have been determined for the oscillations of a liquid (the division of liquid oscillations in uniform and non-uniform oscillations has been done; the coefficients of the non-uniformity of liquid oscillations have been introduced); the existence of the phenomenon of the predominantly unidirectional motion of compressible inclusions in a vibrating liquid has been proved theoretically and experimentally. The presented work can be the base for the implementation of the investigations directed to the experimental detection of the new hydro-mechanical effects revealed theoretically, in particular the effect of the “levitation” of a liquid.

Keywords: viscous liquid, gravity field, periodical in time influences having no predominant direction in space, new hydro-mechanical effects

Среди многочисленных направлений в современной механике жидкости [1-3] присутствует успешно развивающееся актуальное направление, образованное исследованиями необычной, парадоксальной динамики гидромеханических систем [4].

Примером неординарного поведения гидромеханической системы может служить эффект, состоящий в том, что в поле силы тяжести твердое включение в жидкости, плотность которого отлична от плотности жидкости, при периодических по време-

ни (колебательных, вибрационных) воздействиях, в среднем по времени (на фоне колебаний), не всплывает и не тонет – «левитирует», находится в состоянии «левитации» [5, 6]. В настоящей работе выявлены новые гидромеханические эффекты, в частности, обнаружен эффект «левитации» жидкости. Предметом изучения является новая задача о течении вязкой жидкости в поле силы тяжести при периодических по времени воздействиях. Жидкость контактирует с вертикальными твердыми стенками Ξ_1, Ξ_2 . Границы стенок проницаемы для жидкости. Стенка Ξ_1 совершает заданные периодические поступательные колебания вдоль осей X, Y , стенка Ξ_2 – вдоль оси Y инерциальной прямоугольной системы координат X, Y, Z . Стенка Ξ_1 ограничена плоскостью $X = A$, стенка Ξ_2 – плоскостью $X = L$ ($L > A$ – постоянная). Жидкость заполняет область Ω ($A < X < L, -\infty < Y < \infty, -\infty < Z < \infty$), втекает в область Ω и вытекает из нее через границы стенок.

Целью работы является определение движения жидкости.

Постановка и решение задачи

Пусть t – время; T – период колебаний стенок Ξ_1, Ξ_2 ; $\tau = t / T$; $x = X / L$; $y = Y / L$; $z = Z / L$; $A = \tilde{A} \sin 2\pi\tau$ ($\tilde{A} > 0$ – постоянная); $a = A / L$; $\varepsilon = \tilde{A} / L$; $\mathbf{e}_x = \{1, 0, 0\}$; $\mathbf{e}_y = \{0, 1, 0\}$; $(dA / dt)\mathbf{e}_x + U_1\mathbf{e}_y$ – скорость стенки (границы стенки) Ξ_1 ; $u_1 = TU_1 / L = \tilde{u}_1 \sin(2\pi\tau + \alpha_1)$ ($\tilde{u}_1 \geq 0$, α_1 – параметры); $U_2\mathbf{e}_y$ – скорость стенки (границы стенки) Ξ_2 ; $u_2 = TU_2 / L = \tilde{u}_2 \sin(2\pi\tau + \alpha_2)$ ($\tilde{u}_2 \geq 0$, α_2 – параметры); $Q\mathbf{e}_x + U_1\mathbf{e}_y$ – скорость жидкости на границе стенки Ξ_1 ; $Q\mathbf{e}_x + U_2\mathbf{e}_y$ – скорость жидкости на границе стенки Ξ_2 ; $q = TQ / L = \varepsilon \tilde{q} \sin(2\pi\tau + \varphi)$

($\tilde{q} \geq 0$, φ – параметры); $\mathbf{g} = -g\mathbf{e}_y$ – ускорение свободного падения ($g > 0$ – постоянная); $\varkappa = gT^2 / \tilde{A}$; $\rho, \nu, \mathbf{V}$ – соответственно плотность, кинематический коэффициент вязкости и скорость жидкости; $\mathbf{v} = T\mathbf{V} / L = v_x(x, \tau)\mathbf{e}_x + v_y(x, \tau)\mathbf{e}_y$; P – давление в жидкости; $P = T^2 P' / (\rho L^2) = p(x, \tau)$; $Re = L^2 / (\nu T)$ – число Рейнольдса.

Постановка задачи включает в себя уравнение Навье–Стокса, уравнение неразрывности и условия, которые должны выполняться на границах стенок Ξ_1, Ξ_2 :

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \tau} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} = -\nabla p + \frac{1}{Re} \Delta \mathbf{v} - \varepsilon \mathbf{x} \mathbf{e}_y \text{ в } \Omega; \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \text{ в } \Omega; \quad (2)$$

$$\mathbf{v} = q\mathbf{e}_x + u_1\mathbf{e}_y \text{ при } x = a; \quad (3)$$

$$\mathbf{v} = q\mathbf{e}_x + u_2\mathbf{e}_y \text{ при } x = 1. \quad (4)$$

Из (2) – (4) следует

$$v_x = q \text{ для } a \leq x \leq 1. \quad (5)$$

Согласно (1), (3) – (5) имеем

$$P = -2\pi\varepsilon \tilde{q} [\cos(2\pi\tau + \varphi)]x + p' \text{ в } \Omega; \quad (6)$$

(p' – функция τ)

$$\frac{\partial v_y}{\partial \tau} + q \frac{\partial v_y}{\partial x} = \frac{1}{Re} \frac{\partial^2 v_y}{\partial x^2} - \varepsilon x \text{ в } \Omega; \quad (7)$$

$$v_y = u_1 \text{ при } x = a; \quad (8)$$

$$v_y = u_2 \text{ при } x = 1; \quad (9)$$

Будем рассматривать задачу (7) – (9) при малых по сравнению с единицей значениях ε . Предположим, что

$$v_y \sim v_0 + \varepsilon v_1 \text{ при } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (10)$$

Используя (7) – (10), в ε^N –приближении ($N = 0, 1$) получим

$$\frac{\partial v_N}{\partial \tau} + N\tilde{q}[\sin(2\pi\tau + \varphi)] \frac{\partial v_0}{\partial x} = \frac{1}{Re} \frac{\partial^2 v_N}{\partial x^2} - N\varkappa \text{ в } \Omega; \quad (11)$$

$$v_N = (1 - N) u_1 - N(\sin 2\pi\tau) \frac{\partial v_0}{\partial x} \text{ при } x = 0; \quad (12)$$

$$v_N = (1 - N) u_2 \text{ при } x = 1, \quad (13)$$

где $\bar{\Omega}$ – область $0 < x < 1, -\infty < y < \infty, -\infty < z < \infty$.

Пусть $N = 0$. Задача (11) – (13) имеет решение

$$v_0 = \text{Imag} \left[\frac{\tilde{u}_1 e^{i\alpha_1} \text{sh} \lambda (1 - x) + \tilde{u}_2 e^{i\alpha_2} \text{sh} \lambda x}{\text{sh} \lambda} e^{2\pi i \tau} \right] \text{ для } 0 \leq x \leq 1. \quad (14)$$

Здесь $\lambda = (1 + i) \sqrt{\pi Re}$.

Пусть $N = 1$. Из (11) – (13) следует

$$\tilde{q} \langle [\sin(2\pi\tau + \varphi)] \frac{\partial v_0}{\partial x} \rangle = \frac{1}{\text{Re}} \frac{d^2 \bar{v}}{dx^2} - \kappa \text{ в } \Omega; \quad (15)$$

$$\bar{v} = - \langle (\sin 2\pi\tau) \frac{\partial v_0}{\partial x} \rangle \text{ при } x = 0; \quad (16)$$

$$\bar{v} = 0 \text{ при } x = 1, \quad (17)$$

где $\langle \dots \rangle = \int_{\tau}^{\tau+1} \dots d\tau'$; $\bar{v} = v_1$.

Задача (11) – (13) имеет решение

$$v_1 = \bar{v} + \text{Real}(\tilde{v} e^{4\pi i \tau}) \quad (18)$$

($\tilde{v}$ – функция x).

Используя (14) – (17), найдем

$$\begin{aligned} \bar{v} = & -\frac{1}{2} \kappa \text{Re } x(1-x) + \\ & + \frac{1}{2} \text{Real} \left\{ \frac{\lambda}{\text{sh}\lambda} [\tilde{u}_1 e^{i\alpha_1} \text{ch}\lambda - \tilde{u}_2 e^{i\alpha_2}] \right\} (1-x) + \\ & + \frac{1}{2} \text{Real} \left\{ \frac{\text{Re } \tilde{q} e^{-i\varphi}}{\lambda \text{sh}\lambda} [\tilde{u}_1 e^{i\alpha_1} ((\text{ch}\lambda)(1-x) + x - (\text{ch}\lambda(1-x))) - \right. \\ & \left. - \tilde{u}_2 e^{i\alpha_2} ((\text{ch}\lambda)x + 1 - x - (\text{ch}\lambda x))] \right\} \text{ для } 0 \leq x \leq 1 \end{aligned} \quad (19)$$

Формулами

$$v_y = v_0 + \varepsilon v_1 \quad (20)$$

и (5), (6), (14), (18), (19) определяется приближенное решение задачи (1) – (4). Это решение свидетельствует о наличии ряда необычных, качественно различных (происходящих на фоне колебаний) стационарных течений жидкости. В частности, согласно (19) при $\tilde{q} = 0$, $\tilde{u} = 0$;

$$\text{Real}(\Psi e^{i\alpha_1}) > 0; \quad (21)$$

$$\tilde{u}_1 > \frac{\kappa \text{Re}}{\text{Real}(\Psi e^{i\alpha_1})}$$

($\Psi = \lambda \text{cth } \lambda$) для $0 \leq x < 1$ имеем

$$\bar{v} > 0. \quad (22)$$

Соотношение (22) означает, что жидкость ведет себя парадоксально – на фоне колебаний совершает стационарное движение в направлении, противоположном направлению ускорения свободного падения (то есть «снизу вверх»).

Отметим, что условие (21) для любого значения $\text{Re} > 0$ выполняется, например, при $\alpha_1 = \pi / 4 - \arg \Psi$.

Обратимся к вопросу о среднем по времени течении жидкости при малых по сравнению с единицей значениях Re .

Пусть

$$\tilde{u}_1 \cos \alpha_1 - \tilde{u}_2 \cos \alpha_2 \neq 0. \quad (23)$$

Используя (5), (14), (18) – (20), (23), получим

$$\langle v \rangle \sim \frac{1}{2} \varepsilon (\tilde{u}_1 \cos \alpha_1 - \tilde{u}_2 \cos \alpha_2) (1-x) e_y \quad \text{при } \text{Re} \rightarrow 0. \quad (24)$$

Согласно (24) (на фоне колебаний) жидкость в области Ω

при $\tilde{u}_1 \cos \alpha_1 - \tilde{u}_2 \cos \alpha_2 < 0$ движется «сверху вниз»,

при $\tilde{u}_1 \cos \alpha_1 - \tilde{u}_2 \cos \alpha_2 > 0$ движется «снизу вверх».

Пусть

$$\tilde{u}_1 \cos \alpha_1 - \tilde{u}_2 \cos \alpha_2 = 0. \quad (25)$$

Используя (5), (14), (18) – (20), (25), получим

$$\langle v \rangle \sim \frac{1}{2} \varepsilon (A + Bx) (1-x) \text{Re } e_y \quad \text{при } \text{Re} \rightarrow 0. \quad (26)$$

Здесь

$$A = -\frac{\pi}{3}(2\tilde{u}_1 \sin \alpha_1 + \tilde{u}_2 \sin \alpha_2);$$

$$B = \frac{\tilde{q}}{2}[\tilde{u}_1 \cos(\alpha_1 - \varphi) - \tilde{u}_2 \cos(\alpha_2 - \varphi)] - \kappa.$$

Согласно (26) (на фоне колебаний) имеет место следующее. При $A \leq 0$, $B < 0$ и $A < 0$, $B \leq 0$ жидкость в области $\bar{\Omega}$ движется «сверху вниз»; при $A \geq 0$, $B > 0$ и $A > 0$, $B \geq 0$ жидкость в области $\bar{\Omega}$ движется «снизу вверх»; при $A > 0$, $B < 0$ и $-A/B < 1$ жидкость, занимающая слой $0 < x < A/B$, $-\infty < y < \infty$, $-\infty < z < \infty$ движется «снизу вверх», а жидкость, занимающая слой $-A/B < x < 1$, $-\infty < y < \infty$, $-\infty < z < \infty$ – «сверху вниз»; при $A > 0$, $B < 0$ и $-A/B \geq 1$ жидкость в области $\bar{\Omega}$ движется «снизу вверх»; при $A < 0$, $B > 0$ и $-A/B < 1$ жидкость, занимающая слой $0 < x < -A/B$, $-\infty < y < \infty$, $-\infty < z < \infty$, движется «сверху вниз», а жидкость, занимающая слой $-A/B < x < 1$, $-\infty < y < \infty$, $-\infty < z < \infty$ – «снизу вверх»; при $A < 0$, $B > 0$ и $-A/B \geq 1$ жидкость в области $\bar{\Omega}$ движется «сверху вниз»; при

$$A = 0, B = 0 \quad (27)$$

жидкость в области $\bar{\Omega}$ пребывает в состоянии «левитации» – находясь в поле силы тяжести, (на фоне колебаний) покоится. Отметим, что условия (25), (27) для любого значения $\kappa > 0$ выполняются, например, при

$$\begin{aligned} \tilde{q} &= 2\pi, \quad \varphi = \pi/2, \quad \tilde{u}_1 = \kappa/(3\pi), \\ \tilde{u}_2 &= 2\kappa/(3\pi), \quad \alpha_1 = \pi/2, \quad \alpha_2 = 3\pi/2. \end{aligned}$$

Заключение

Изучение представленной в настоящей работе новой задачи о течении вязкой жидкости в поле силы тяжести позволило выявить ряд новых эффектов необычного, парадоксального поведения жидкости. Данные эффекты имеют место при периодических по времени воздействиях, характеризующихся отсутствием выделенного направления в пространстве. Среди выявленных эффектов заслуживает быть отмеченным весьма «тонкий» эффект «левитации» жидкости, состоящий в том, что находящаяся в поле силы тяжести жидкость (без какой-либо опоры, на фоне колебаний) покоится, «левитирует».

Изложенное в настоящей работе может служить основой для проведения исследований, направленных на экспериментальное обнаружение выявленных теоретически новых гидромеханических эффектов, в частности, эффекта «левитации» жидкости.

Список литературы

1. Валуева Е.П., Пурдин М.С. Пульсирующее ламинарное течение в прямоугольном канале // Теплофизика и аэромеханика. 2015. Т. 22, № 6. С. 761-773.
2. Норкин М.В. Образование каверны при наклонном отрывном ударе кругового цилиндра под свободной поверхностью тяжелой жидкости // Сибирский журнал индустриальной математики. 2016. Т. 19, № 4. С. 81-92.
3. Георгиевский Д.В., Тлюстангелов Г.С. Оценки развития малых возмущений при радиальном растекании (стоке) вязкого кольца // Прикладная механика и техническая физика. 2017. Т. 58, № 4. С. 46 – 55.
4. Международная конференция «Лаврентьевские чтения по математике, механике и физике» (Россия, Новосибирск, 7–11 сентября 2020). Тезисы докладов. Новосибирск: Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН, 2020. 262 с.
5. Сенницкий В.Л. О движении кругового цилиндра в вибрирующей жидкости // Прикладная механика и техническая физика. 1985. № 5. С. 19-23.
6. Луговцов Б.А., Сенницкий В.Л. О движении тела в вибрирующей жидкости // Доклады АН СССР. 1986. Т. 289, № 2. С. 314-317.

СТАТЬИ

УДК 544.723

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ МЕДИ, НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА
ИЗ МОДЕЛЬНЫХ СУЛЬФАТНЫХ РАСТВОРОВ
В ДИНАМИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ**

Белова Т.П.

Научно-исследовательский геотехнологический центр Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИГТЦ ДВО РАН), Петропавловск-Камчатский, e-mail: tpbel@yandex.ru

В статье приводятся данные по сорбции катионов металлов из модельных сульфатных растворов, содержащих ионы меди, никеля и кобальта, при совместном присутствии в концентрациях 450 ± 50 мг/л по каждому компоненту. Методом нисходящего потока раствора через колонку с неподвижным слоем катионита КУ-2-8 исследованы сорбционные свойства катионита по отношению меди, никеля и кобальта. Для определения режима работы колонны и ее динамического отклика применяли метод выходных кривых. По кривым элюирования рассчитаны практическая максимальная сорбционная емкость и емкость до проскока для каждого компонента смеси. Оценена величина практической суммарной динамической обменной емкости водородной формы катионита в зависимости от высоты слоя сорбента. Практическое значение максимально достигнутой суммарной сорбционной емкости составило, мг-экв/г: 3,19, 3,15, 3,03 при высоте слоя сорбента 10, 20 и 30 см соответственно. При этом практическая максимальная сорбционная емкость по отдельным металлам составила, мг-экв/г: $\text{Cu}^{2+} - 0,919 \pm 0,036$; $\text{Ni}^{2+} - 1,019 \pm 0,035$; $\text{Co}^{2+} - 1,184 \pm 0,051$. Модель Томаса применима для описания процесса сорбции вплоть до полного насыщения сорбционной колонны. Рассчитаны значения коэффициента Томаса для меди, никеля и кобальта при сорбции из модельных растворов. Модель Адамса–Бохарта применима для описания процесса сорбции до степени заполнения колонны на 90 %. Скорости переноса ионов металлов из жидкой фазы в твердую, согласно модели BDST, при низких степенях насыщения характеризуются константой скорости K_a , равной $2,7 \times 10^{-3}$ л/мг-экв·мин. Значения константы скорости K_a уменьшаются по мере насыщения сорбционного слоя. Полученные данные позволяют прогнозировать форму выходных кривых и время службы колонны и могут быть использованы при масштабировании сорбционной установки.

Ключевые слова: сорбция, сорбционная емкость, медь, никель, кобальт, катионит КУ-2-8

**STUDY OF SORPTION OF COPPER, NICKEL AND COBALT
FROM MODEL SULPHATE SOLUTIONS IN A DYNAMIC MODE**

Belova T.P.

Research Geotechnological Center, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences (NGC FEB RAS), Petropavlovsk-Kamchatsky, e-mail: tpbel@yandex.ru

The article presents data on the sorption of metal cations from model sulfate solutions containing ions of copper, nickel and cobalt in their joint presence at a concentration of 450 ± 50 mg/l for each component. The sorption properties of the cationite in relation to copper, nickel and cobalt are investigated by the method of a descending flow of a solution through a column with a fixed bed of the cationite KU-2-8. To determine the column operating mode and its dynamic response the method of elution curves is used. The elution curves are used to calculate the practical maximum sorption capacity and the capacity before the breakthrough for each component of the mixture. The value of the cationite hydrogen form practical total dynamic exchange capacity in a dependence on the height of the sorbent layer is estimated. The practical value of the maximum achieved total sorption capacity is, meq/g: 3,19, 3,15, 3,03 at a sorbent layer height of 10, 20 and 30 cm, respectively. At the same time, the practical maximum sorption capacity for individual metals is, meq/g: $\text{Cu}^{2+} - 0,919 \pm 0,036$; $\text{Ni}^{2+} - 1,019 \pm 0,035$; $\text{Co}^{2+} - 1,184 \pm 0,051$. The Thomas model is applicable to describe the sorption process up to full saturation of the sorption column. The values of the Thomas coefficient for copper, nickel and cobalt during sorption from model solutions are calculated. The Adams-Bohart model is applicable to describe the sorption process up to a column filling of 90 %. According to the BDST model, the rate of transfer of metal ions from the liquid phase to the solid at low saturation degree is characterized by a rate constant K_a equal to $2,7 \cdot 10^{-3}$ l/meq·min. The values of the rate constant K_a decrease with the increase of sorption layer saturation degree. The data obtained make it possible to predict the shape of the elution curves and the column operating time and can be used when scaling the sorption plant.

Keywords: sorption, sorption capacity, copper, nickel, cobalt, cationite KU-2-8

В настоящее время существует острая необходимость разработки эффективных и экологически безопасных технологий переработки растворов цветных металлов, целью которых является получение высоко-рентабельного продукта. Повышение рентабельности возможно за счет комплексности использования природных ресурсов, разработки замкнутых технологических схем,

снижения экологических рисков в районах горно-обогатительных комбинатов. Для переработки сульфатных растворов цветных металлов используют сорбционные [1, 2] и экстракционные методы. Для сорбции применяют синтетические сильнокислотные [3, 4], слабокислотные [5], минеральные сорбенты [6] и биосорбенты [7, 8]. Многие исследователи изучали сорбцию

ионов тяжелых металлов с использованием сульфид-катионитов.

Ранее нами показано [2, 9], что концентрирование растворов цветных металлов может быть проведено сорбционным методом с использованием промышленного катионита КУ-2-8. Сорбционная переработка сульфатных растворов бактериально-химического выщелачивания кобальт-медно-никелевых руд представляет собой актуальную задачу ввиду сложности состава подобных растворов.

В производственных условиях наиболее целесообразно проводить адсорбцию в сорбционных колоннах в динамических условиях. Следовательно, существует необходимость изучения сорбционного процесса в динамических условиях на сорбционных колоннах. При фильтрации через сорбционную колонну эффективность сорбции зависит от состава раствора, концентрации, наличия в растворе конкурирующих ионов, скорости фильтрации, высоты сорбционного слоя и др.

Целями настоящей работы являются определение сорбционных характеристик сульфид-катионита по отношению к меди, никелю, кобальту в динамическом режиме, установление зависимости сорбции катионов меди, никеля и кобальта из модельных растворов от высоты поглощающего слоя.

Для описания динамики сорбции на колоннах с неподвижным слоем сорбента используют различные модели. Рабочие характеристики колонны с неподвижным слоем удобно описывать с помощью кривых проскока [6, 7, 9], которые получают путем построения графика зависимости отношения C_t/C_0 (где C_t и C_0 – концентрация ионов металла на выходе и входе из колонны соответственно) от объема или времени вытекающего потока. Форма выходной кривой и время проскока являются важными характеристиками для определения работы колонны и ее динамического отклика.

Модель Томаса основана на предположении, что процесс следует ленгмюровской кинетике адсорбции-десорбции без осевой дисперсии [7, 10]. Основным преимуществом этой модели является простота применения в прогнозировании кривых проскока в различных условиях эксплуатации. Уравнение модели имеет следующий вид:

$$\frac{C_t}{C_0} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{K_{Th}}{Q}(q_0 M - C_0 V)\right)}, \quad (1)$$

где K_{Th} – константа скорости Томаса, мл/мин·мг; q_0 – равновесная емкость адсорбента (мг/г); M – масса загрузки колонны, г;

Q – объемная скорость потока (мл/мин); V – объем раствора, прошедшего через колонну, мл.

Уравнение (1) имеет вид линейной зависимости в координатах $\ln\left(\frac{C_0}{C_t} - 1\right)$ от t , учитывая, что $V = Q \cdot t$:

$$\ln\left(\frac{C_0}{C_t} - 1\right) = \frac{K_{Th} q_0 M}{Q} - K_{Th} C_0 t. \quad (2)$$

Модель Адамса–Бохарта [7, 8] в основном используется для расчетов на начальном участке выходной кривой и описывается уравнением:

$$\frac{C_t}{C_0} = \exp\left(K_{AB} C_0 t - K_{AB} N_0 \frac{Z}{U}\right), \quad (3)$$

где K_{AB} – кинетический коэффициент Адамса–Бохарта, мл/мг·мин; Z – высота слоя сорбента в колонке, см; N_0 – объемная концентрация насыщения сорбента, мг/мл; U – линейная скорость, рассчитанная путем деления объемной скорости потока на площадь сечения колонки, см/мин.

Логарифмический вид уравнения (3):

$$\ln \frac{C_t}{C_0} = K_{AB} C_0 t - K_{AB} N_0 \frac{Z}{U}. \quad (4)$$

Расчет параметров уравнения Адамса–Бохарта проводят путем построения зависимости $\ln \frac{C_t}{C_0}$ от t методом линейной регрессии (4).

Зависимость времени службы от высоты слоя (**BDST-модель**) [10, 11] описывается модифицированной формой уравнения:

$$t = \frac{N_0 Z}{C_0 U_0} - \frac{1}{K_a C_0} \ln\left(\frac{C_0}{C_t} - 1\right), \quad (5)$$

где K_a – константа скорости в модели BDST (л/мг·мин), остальные значения параметров такие же, как и раньше. Расчет параметров производят графоаналитическим способом по зависимости t от Z .

Материалы и методы исследования

В работе использовали катионит КУ-2-8, который представляет собой сополимер стирола и дивинилбензола. В качестве функциональных групп в смоле присутствуют сульфогруппы $-\text{SO}_3\text{H}$. Смола КУ-2-8 имеет насыпную массу 0,75–0,90 т/м³. К достоинствам можно отнести высокую скорость обмена в связи с доступностью сульфогрупп,

к недостаткам – низкую избирательность сорбции. Подготовка катионита КУ-2-8 проведена по известной стандартной методике, ранее использованной нами [2, 9]. Сорбционная колонка представляла собой стеклянную трубку диаметром 10 мм, высота слоя сорбента в зависимости от опыта составляла 10, 20 и 30 см, элюирование проводили методом нисходящего потока, объемную скорость потока поддерживали на уровне 1,0 мл/мин. Растворы, выходящие из колонки, подвергали химическому анализу. Определение содержания меди, никеля и кобальта выполняли атомно-абсорбционным методом с атомизацией в ацетилено-воздушном пламени, на приборе *AAS-6300 Shimadzu* (Япония) по стандартным методикам. Измерение pH проводили с использованием иономеров «SevenCompact» фирмы «Mettler-Toledo Instrument (Shanghai) Co. Ltd» с универсальным электродом с точностью не ниже, чем $\pm 0,03$ ед. pH.

В работе использовали модельные растворы, которые готовили, растворяя точные навески солей цветных металлов: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а.); $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (х.ч.); $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а.).

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам экспериментальных исследований построены зависимости отношения текущей концентрации металлов (мг-экв/л) к начальной концентрации C_t/C_0 на выходе из колонки от времени (рис. 1). Расчет степени заполнения сорбента проводили, суммируя концентрации металлов в колонке в зависимости от времени (мг-экв/л).

Выходные кривые имеют S-образную форму. Практическое значение максимально достигнутой суммарной сорбционной емкости составило, мг-экв/г: 3,19, 3,15, 3,03 при высоте слоя сорбента 10, 20 и 30 см соответственно. При этом практическая максимальная сорбционная емкость по отдельным металлам составила, мг-экв/г: $\text{Cu}^{2+} - 0,919 \pm 0,036$; $\text{Ni}^{2+} - 1,019 \pm 0,035$; $\text{Co}^{2+} - 1,184 \pm 0,051$. Проскок ионов металлов наступает при 14%-ном насыщении колонки при высоте слоя сорбента 10 см, при увеличении высоты слоя сорбента до 20 см проскок наступает при 54 % насыщения. Максимальная степень насыщения до проскока 80% наблюдается при высоте слоя сорбента, равной 30 см. Наиболее информативной характеристикой, описывающей работу сорбционной колонны, является безразмерная величина, связывающая диаметр сечения колонки D и высоту слоя сорбента Z , применительно к растворам, содержащим медь, никель и кобальт в равных концентрациях на уровне 500 мг/л. Отношение D к Z должно быть не менее 25, тогда проскок наступает при 80 % насыщения.

Для расчета константы скорости сорбции Томаса (K_{Th} , мл/ мг мин) и максимальной равновесной емкости сорбента (q_0 , мг/г) построены графики (рис. 2) в координатах

$\ln\left(\frac{C_0}{C_t} - 1\right)$ от t согласно уравнению (2).

Расчет вели по регрессионным уравнениям. Высокие значения коэффициентов корреляции R^2 свидетельствуют о применимости модели Томсона для описания сорбции ионов металлов из модельных растворов с использованием сульфокатионита КУ-2-8.

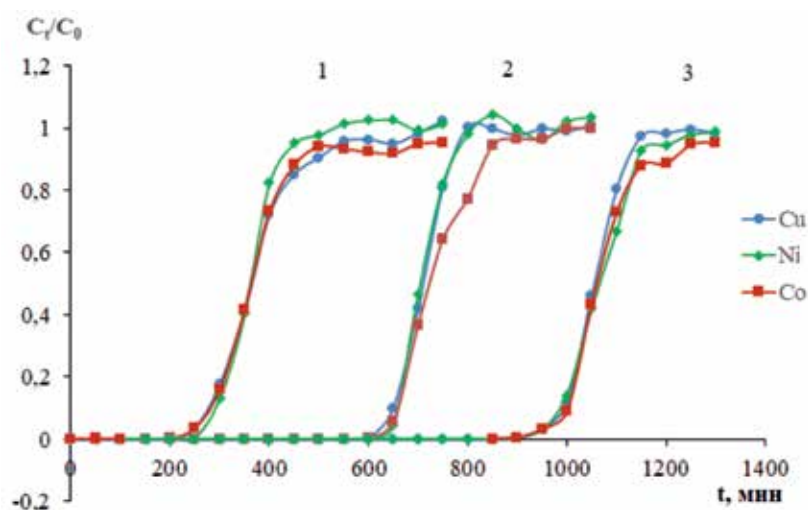


Рис. 1. График зависимости отношения концентраций ионов металлов C_t/C_0 от времени на выходе из колонок: 1 – высота слоя сорбента 10 см; 2 – 20 см; 3 – 30 см

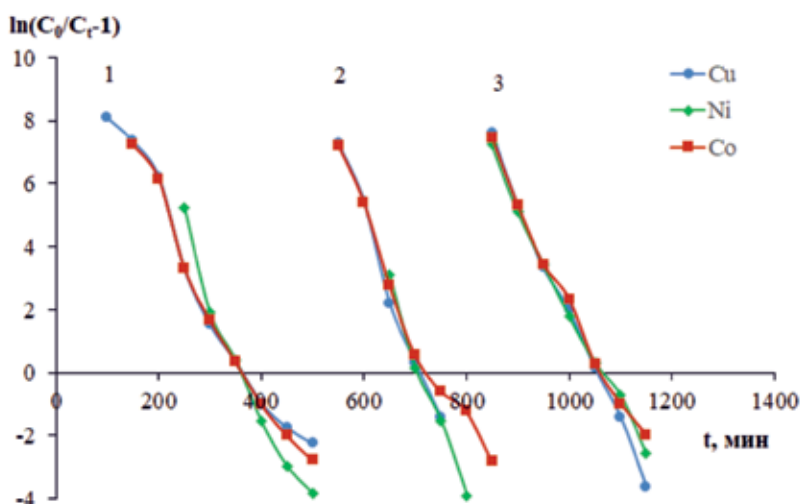


Рис. 2. Зависимость $\ln\left(\frac{C_0}{C_t}-1\right)$ от времени согласно модели Томаса (уравнение 2):
1 – высота слоя сорбента 10 см; 2 – 20 см; 3 – 30 см

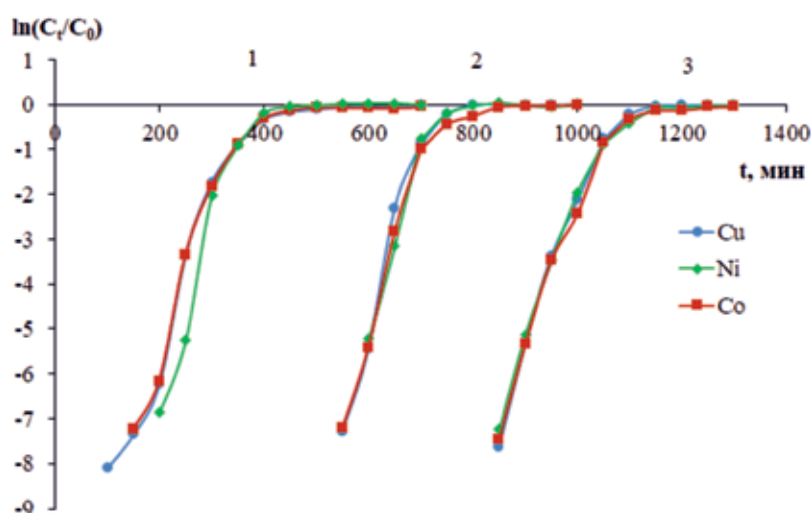


Рис. 3. Зависимость $\ln\frac{C_t}{C_0}$ от времени согласно модели Адамса-Бохарта (уравнение 4):
1 – высота слоя сорбента 10 см; 2 – 20 см; 3 – 30 см

Коэффициенты корреляции R^2 находятся на уровне 0,961–0,996 (таблица). Теоретически рассчитанная суммарная сорбционная емкость составляет 3,42, 3,39 и 3,04 мг-экв/г при высоте слоя сорбента 10, 20 и 30 см соответственно. Превышение суммарной теоретической сорбционной емкости находится на уровне 6,72% и 7,08% при высоте слоя сорбента 10 и 20 см, а при высоте слоя сорбента 30 см изменений не выявлено. Значения константы скорости Томаса (мл/мг мин) при высоте слоя 10 см для меди и никеля составляют 0,074–0,075, для кобальта – 0,60, при высоте слоя 20 см для меди и никеля K_{th} повыша-

ются до уровня 0,100–0,098, а для кобальта – до 0,067. При высоте слоя 30 см наблюдается снижение константы Томаса для меди и никеля и повышение для кобальта.

Для расчетов коэффициентов уравнения модели Адамса-Бохарта (3) построены графики зависимости $\ln\frac{C_t}{C_0}$ от времени (рис. 3). Расчеты вели методом линейной регрессии. Значения кинетического коэффициента K_{AB} (мл/мг·мин) и концентрации насыщения N_0 и коэффициенты корреляции представлены в таблице.

Из графика зависимости (рис. 3) следует, что модель Адамса-Бохарта может быть применена на участке графика, когда степень насыщения сорбента не превышает 90% насыщения. Значения кинетического коэффициента K_{AB} (мл/мг·мин) варьируют от 0,068 до 0,099 в зависимости от высоты слоя сорбента и природы катиона. Высокие коэффициенты корреляции позволяют сделать вывод о применимости модели Адамса-Бохарта для описания процессов сорбции меди, никеля и кобальта из смешанных растворов.

Для расчета времени службы сорбционной колонны от высоты слоя сорбента использовали модель BDST, уравнение 5. Зависимость t от Z представлена на рис. 4. Построение графика (рис. 4) и расчеты вели

по суммарной концентрации ионов металлов, равной 45,13 мг-экв/л.

Модель BDST – это упрощенная модель, которая не учитывает массоперенос внутри частицы и перенос во внешней пленке. Необходимыми допущениями явились условия эксперимента: постоянство суммарной концентрации ионов металлов на входе в колонну и скорости потока на протяжении всего времени работы. Константа скорости K_a , равная $2,7 \cdot 10^{-3}$ л/мг-экв·мин, характеризует скорость переноса ионов металлов из жидкой фазы в твердую. Значения константы скорости K_a уменьшаются по мере насыщения сорбционного слоя. Рассчитанные параметры позволяют произвести масштабирование колонны без дополнительного эксперимента.

Константы модели Томаса K_{Th} , модели Адамса-Бохарта K_{AB} , емкость сорбента q_0 , концентрация насыщения сорбента N_0 и коэффициенты корреляции

Компонент	Z, см	K_{Th} , мл/мг мин·	q_0 , мг/г	R^2	K_{AB} , мл/мг мин	N_0 , мг/мл	R^2
Cu	10	0,074	29,9	0,967	0,082	12,6	0,966
	20	0,100	32,1	0,988	0,099	14,2	0,981
	30	0,086	29,3	0,996	0,081	13,1	0,982
Ni	10	0,075	35,0	0,961	0,089	15,2	0,968
	20	0,098	32,8	0,989	0,097	14,6	0,999
	30	0,075	30,0	0,993	0,075	13,3	0,987
Co	10	0,060	37,7	0,972	0,068	16,0	0,970
	20	0,067	37,2	0,965	0,085	15,9	0,995
	30	0,070	32,3	0,988	0,071	14,3	0,986

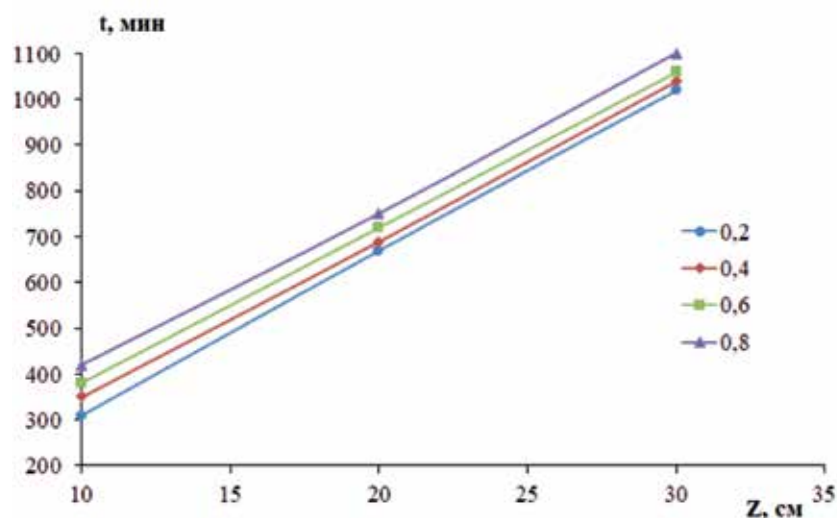


Рис. 4. Зависимость времени службы сорбционной колонны от высоты поглощающего слоя: 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 отношение C/C_0

Заключение

В результате экспериментального исследования сорбции ионов меди, никеля и кобальта из модельных растворов при совместном присутствии в концентрациях на уровне 450 ± 50 мг/л по каждому катиону установлено, что проскок катионов наступает при 14 %-ном насыщении сорбента при высоте слоя 10 см, при 54 %-ном насыщении при высоте слоя 20 см и 80 %-ном насыщении при высоте слоя 30 см.

Модель Томаса применима для описания процесса сорбции вплоть до полного насыщения сорбционной колонны. Рассчитаны значения коэффициента Томаса для меди, никеля и кобальта при сорбции из модельных растворов, содержащих одновременно катионы меди, никеля и кобальта. Модель Адамса–Бохарта применима для описания процесса сорбции до степени заполнения колонны на 90 %.

Скорости переноса ионов металлов из жидкой фазы в твердую, согласно модели BDST, при низких степенях насыщения характеризуются константой скорости K_a , равной $2,7 \cdot 10^{-3}$ л/мг-экв·мин. Значения константы скорости K_a уменьшаются по мере насыщения сорбционного слоя. Полученные данные позволяют прогнозировать форму выходных кривых и время службы колонны и могут быть использованы при масштабировании сорбционной установки.

Автор выражает благодарность за проведение аналитических исследований сотрудникам НИГТЦ ДВО РАН: ведущему инженеру Т.И. Ратчиной и инженеру А.А. Ряховской.

Список литературы

1. Koliehova A., Trokhymenko H., Magas N. Extraction of Cu^{2+} , Zn^{2+} and Ni^{2+} cations from industrial wastewater by ionite KU-2-8. Ecology and environmental technology, 2019. № 5/3(49). P. 22–27.
2. Белова Т.П., Ершова Л.С. Сорбция цветных металлов из продуктивных растворов БХВ катионитом КУ-2-8 // Естественные и технические науки. 2018. № 4 (118). С. 98–102.
3. Makoskaya O.Yu., Kostromin K.S., Bryantseva N.I. Hydrometallurgical Technology for Processing of Galvanic Sludges. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 969. 2020. 6 p.
4. Байгозин Д.В., Калинкина Л.М., Митилинеос А.Г., Кынин А.Т. Конкурентная сорбция катионов меди (II) и свинца (II) на синтетических волокнистых и гранулированных ионообменных материалах // Сорбционные и хроматографические процессы. 2014. Т. 14. Вып. 3. С. 502–510.
5. Тимофеев К.Л., Усольцев А.В., Краюхин С.А., Мальцев Г.И. Кинетика сорбции ионов индия и цинка слабокислотными катионитами // Сорбционные и хроматографические процессы. 2015. Т. 15. Вып. 5. С. 720–729.
6. Белова Т.П. Кинетика сорбции ионов меди, никеля и кобальта при совместном присутствии из водных растворов цеолитами // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. Т. 18. № 3. С. 324–331.
7. Zümriye Aksu, Ferda Gönen. Biosorption of phenol by immobilized activated sludge in a continuous packed bed: prediction of breakthrough curves. Process Biochemistry. 2004. Vol. 39. P. 599–613.
8. Runping Han, Dandan Ding, Yanfang Xu, Weihua Zou, Yuanfeng Wang, Yufei Li, Lina Zou. Use of rice husk for the adsorption of congo red from aqueous solution in column mode. Bioresource Technology. 2008. Vol. 99. P. 2938–2946.
9. Белова Т.П. Сорбция ионов железа, никеля, меди и кобальта из растворов бактериально-химического выщелачивания кобальт-медно-никелевых руд // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). 2020. № S46. С. 87–98.
10. Alyüz B., Veli S. Kinetics and equilibrium studies for the removal of nickel and zinc from aqueous solutions by ion exchange resins. J. Hazard. Mater. 2009. Vol. 167. P. 482–488.
11. El-Naggar M.R., Ibrahim H.A., El-Kamash A.M. Sorptive Removal of Cesium and Cobalt Ions in a Fixed bed Column Using Lewatit S100 Cation Exchange Resin. Arab Journal of Nuclear Science and Applications. 2014. Vol. 47(2). P. 77–93.

УДК 544.165

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ QSAR МОДЕЛИ СУБСТРАТНОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К Р-ГЛИКОПРОТЕИНУ НА БАЗЕ СПЕКТРА МЕЖАТОМНЫХ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

¹Раздольский А.Н., ¹Григорьев В.Ю., ¹Ярков А.В., ²Григорьева Л.Д.,
¹Страхова Н.Н., ¹Казаченко В.П., ¹Раевская, О.Е., Раевский О.А.

¹Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, e-mail: rasd@ipac.ac.ru;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

С использованием статистических методов линейного дискриминантного анализа, случайного леса, опорных векторов и дескрипторов на базе спектров межатомных внутримолекулярных взаимодействий (СМБВ) сконструирована 21 классификационная модель субстратной активности 125 молекул по отношению к Р-гликопротеину. Классификационные модели позволяют априори отделять соединения с субстратной активностью по отношению к Р-гликопротеину от соединений, не обладающих такой активностью. При расчете дескрипторов учитывались электростатические, ван-дер-ваальсовы взаимодействия и взаимодействия по типу водородной связи. Диапазон учитываемых в моделях межатомных внутримолекулярных расстояний составлял от 0 до 20 ангстрем для каждой молекулы. Проведено сравнение классификационных моделей, построенных на базе дескрипторов СМБВ, и моделей на основе дескрипторов, рассчитанных с помощью компьютерной программы HYBOT и фрактальных дескрипторов. Показаны преимущества моделей на базе СМБВ. Лучшие две модели, обладающие удовлетворительными статистическими характеристиками и ясной физико-химической интерпретацией, были рекомендованы к практическому использованию для непосредственного отнесения веществ к одному из классов субстрат/несубстрат к Р-гликопротеину, а также для анализа пространственной структуры молекул и генерирования гипотез при поиске новых субстратов к Р-гликопротеину.

Ключевые слова: QSAR, ГЭБ, Р-гликопротеин, MOLTRA, HYBOT

CLASSIFICATION QSAR MODELS OF SUBSTRATE ACTIVITY OF CHEMICAL RELATIVE TO P-GLYCOPROTEIN BASED ON THE SPECTRUM OF INTERATOMIC INTRAMOLECULAR INTERACTION

¹Rasdotskiy A.N., ¹Grigorev V.Yu., ¹Yarkov A.V., ²Grigoreva L.D.,
¹Strakhova N.N., ¹Kazachenko V.P., ¹Raevskaya O.E., Raevskiy O.A.

¹Institute of Physiologically Active Compounds of Russian Academy of Sciences,
Chernogolovka, e-mail: rasd@ipac.ac.ru;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow

21 classification models of substrate activity of 125 molecules with respect to P-glycoprotein have been constructed using statistical methods of linear discriminant analysis, random forest, support vector machine and descriptors based on spectra of interatomic intramolecular interactions (SIH). Classification models allow a priori to separate compounds with substrate activity in relation to P-glycoprotein from compounds that do not have such activity. In calculating the descriptors, the electrostatic, van der Waals and hydrogen bond interactions were taken into account. The range of interatomic intramolecular distances taken into account in the models was from 0 to 20 angstroms for each molecule. A comparison was made between classification models based on SIH descriptors and models based on descriptors calculated using the HYBOT computer program and fractal descriptors. The benefits of SIH-based models are shown. The best two models with satisfactory statistical characteristics and clear physicochemical interpretation were recommended for practical use for the direct assignment of substances to one of the substrate / non-substrate classes to P-glycoprotein, as well as for the analysis of the spatial structure of molecules and generation of hypotheses in the search for new substrates for P-glycoprotein.

Keywords: QSAR, BBB, P-glycoprotein, MOLTRA, HYBOT

Важной проблемой в поиске лекарств, действующих на мишени в пределах центральной нервной системы (ЦНС), является оценка возможности проникновения соединений через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Этому процессу препятствует взаимодействие веществ с Р-гликопротеином (Р-gp), который является существенной частью ГЭБ. Этот трансмембранный белок выталкивает чужеродные вещества, ток-

сины, а также лекарственные препараты за пределы ЦНС, обеспечивая тем самым стабильность среды. Однако некоторые молекулы могут модифицировать работу Р-gp, блокируя или существенно снижая его активность. Создание QSAR (Количественная Связь Структура Активность) моделей целенаправленного воздействия веществ на активность Р-гликопротеина является задачей многих исследований в области ком-

пьютерного поиска новых лекарственных препаратов [1]. При этом имеющиеся модели всё ещё не обладают высокой точностью, трудны в интерпретации, не в полной мере учитывают физико-химические свойства атомов, особенно в части их способности к образованию водородных связей, а также особенности пространственного строения молекул.

В нашей лаборатории работы по компьютерному моделированию проникновения веществ из кровотока в мозг ведутся с 2011 г. В результате был создан ряд моделей проницаемости веществ через гематоэнцефалический барьер, базирующихся на различных QSAR методах.

Настоящее исследование посвящено созданию классификационных моделей субстратной специфичности веществ по отношению к Р-гликопротеину на базе новых пространственных (3D) дескрипторов и известных математических методов: линейного дискриминантного анализа (LDA), случайного леса (RF) и опорных векторов (SVM).

Материалы и методы исследования

Выборка соединений была сформирована на основе данных работы [2]. Для этого было отобрано 125 неионизированных (при pH = 7,0) молекул. В табл. 1 приведены вещества и их субстратная активность по отношению к Р-гликопротеину.

В качестве меры субстратной активности веществ были использованы величины ER (Efflux ratio), которые представляют собой отношение коэффициентов проницаемости соединений через клеточную мембрану в двух противоположных направлениях. Чем выше ER, тем выше концентрация вещества за пределами ЦНС. Все соединения были поделены на два класса. К первому классу (условно несубстраты) отнесли соединения с ER меньше 2. Ко второму классу (субстраты) были отнесены вещества с ER равным или превышающим 2. Таким образом, была сформирована выборка, состоящая из 69 несубстратов и 56 субстратов (табл. 1).

Для каждой молекулы был проведен полный конформационный анализ с использованием программы Cache Worksystem Pro 6.0 [3] (процедура Conflex). Использовали метод молекулярной механики в параметризации MM2 с порогом выхода из итерационного процесса минимизации энергии в 0,01 ккал/моль. Пространственные структуры с минимальной энергией напряжения использовали далее в качестве наиболее вероятных структур.

В качестве дескрипторов применяли интегралы интенсивностей спектров межа-

томных внутримолекулярных взаимодействий (CMBV) в диапазоне от 0 до 20 ангстрем с шагом 0,2 ангстрема. Расчет CMBV осуществляли с помощью программы MOLTRA [4]. Алгоритм программы разработан на основе модификации функции радиального распределения [5]. Пример расчета CMBV представлен на рис. 1.

Каждый отдельный дескриптор представлял собой площадь прямоугольника с основанием 0,2 ангстрема (по оси абсцисс) и стороной (по оси ординат), равной величине интенсивности взаимодействия. Общее число дескрипторов на выбранном диапазоне составляло 100 для каждого типа взаимодействия. Учитывались следующие типы атом-атомных взаимодействий (AAB): 1) взаимодействие атомов – доноров водородной связи (dd); 2) взаимодействие атомов – акцепторов водородной связи (aa); 3) взаимодействие атомов – доноров с атомами – акцепторами Н-связи (da); 4) взаимодействие положительно заряженных атомов (pp); 5) взаимодействие отрицательно заряженных атомов (nn); 6) взаимодействие положительно и отрицательно заряженных атомов (pn); 7) стерическое (ван-дер-ваальсовое) взаимодействие атомов (vdw). Таким образом, индивидуальный дескриптор представлял собой сумму AAB определённого типа для всех атомных пар, находящихся на определённом расстоянии внутри молекулы. При отсутствии на данном расстоянии взаимодействующих пар атомов дескриптор был равен нулю.

Для бинарной классификации соединений (субстрат/несубстрат) применяли следующие методы машинного обучения: метод линейного дискриминантного анализа (LDA), метод случайного леса (RF) и метод опорных векторов (SVM). Линейный дискриминантный анализ проводили с использованием компьютерной программы SVD [6]. Для классификации на основе метода RF применяли программу rf5new [7] с исходными параметрами и числом деревьев, равным 100. Генерирование классификационных SVM моделей проводили с помощью компьютерной программы flssvm [8] на основе радиальной базисной функции.

Бинарные классификационные модели оценивали на основе следующих величин: TP – число правильно распознанных соединений, принадлежащих к первому классу, FN – число ошибочно распознанных соединений среди первого класса, TN – число правильно распознанных соединений, принадлежащих ко второму классу и FP – число ошибочно распознанных соединений среди второго класса.

Таблица 1

Соединения и их субстратная активность (ER)

№	Соединение	ER	№	Соединение	ER	№	Соединение	ER
1	Caffeine	0.6	43	Bromazepam	1.2	85	Lovastatinacid	3.2
2	Testosterone	0.7	44	Nitrazepam	1.2	86	Mitoxantrone	3.4
3	Diazepam	0.7	45	Pyridostigmine	1.2	87	Bromocriptine	3.5
4	Methotrexate	0.7	46	Nifedipine	1.3	88	Cimetidine	3.5
5	Indomethacin	0.7	47	Amitriptyline	1.3	89	Reserpine	3.7
6	Antipyrine	0.8	48	Clemastine	1.3	90	Prednisone	3.8
7	Haloperidol	0.8	49	Solifenacin	1.3	91	Prazosin	3.8
8	Desipramine	0.8	50	Clemastine	1.3	92	Darifenacin	4.0
9	Selegiline	0.8	51	Clonazepam	1.3	93	Lopinavir	4.9
10	Lidocaine	0.8	52	Ropinirole	1.3	94	Aprepitant	5.5
11	Amantadine	0.9	53	Sumatriptan	1.4	95	Prednisolone	5.8
12	Carbamazepine	0.9	54	Loratadine	1.4	96	Vincristine	6.3
13	Diphenhydramine	0.9	55	Alprazolam	1.4	97	Apomorphine	6.9
14	Lamotrigine	0.9	56	Zaleplon	1.4	98	Sertraline	7.4
15	Buspirone	0.9	57	Oxcarbazepine	1.4	99	Loperamide	9.0
16	Nordazepam	0.9	58	Reboxetine	1.4	100	Desloratadine	9.1
17	Mannitol	0.9	59	Cyclobenzaprine	1.4	101	Doxorubicin	9.2
18	Enoxacin	0.9	60	Tolterodine	1.4	102	Digoxin	10.6
19	Ciprofloxacin	0.9	61	Tiagabine	1.5	103	Clomipramine	10.9
20	Zolpidem	1.0	62	Riluzole	1.5	104	Dexamethasone	12.4
21	Zonisamide	1.0	63	Diltiazem	1.6	105	Daunorubicin	14.2
22	Meprobamate	1.0	64	Fluvoxamine	1.7	106	Cabergoline	14.3
23	Galantamine	1.0	65	Nalbuphine	1.7	107	Methylprednisolone	14.7
24	Nortriptyline	1.0	66	Risperidone	1.8	108	Colchicine	15.0
25	Phenytoin	1.0	67	Duloxetine	1.8	109	Nelfinavir	15.6
26	Flumazenil	1.0	68	Quetiapine	1.8	110	Quinidine	16.8
27	Naltrexone	1.0	69	Pravastatinacid	1.9	111	Etoposide	18.8
28	Clonidine	1.0	70	Simvastatinacid	2.0	112	Indinavir	22.5
29	Rivastigmine	1.0	71	Olanzapine	2.0	113	Dipyridamole	22.7
30	Ropivacaine	1.0	72	Neostigmine	2.0	114	Erythromycin	24.7
31	Ketoconazole	1.0	73	Escitalopram	2.0	115	Amprenavir	27.4
32	Ramelteon	1.0	74	Ranitidine	2.1	116	Clarithromycin	31.3
33	Imipramine	1.1	75	Astemizole	2.2	117	Eletriptan	32.9
34	Maprotiline	1.1	76	Ziprasidone	2.3	118	Ximelagatran	33.0
35	Topiramate	1.1	77	Chlorpromazine	2.4	119	Vinblastine	37.3
36	Rosuvastatin	1.1	78	Zolmitriptan	2.5	120	Ritonavir	38.8
37	Nalmefene	1.1	79	Atomoxetine	2.5	121	Domperidone	47.0
38	Metoclopramide	1.1	80	Clozapine	2.5	122	Paclitaxel	75.1
39	Sulfasalazine	1.1	81	Trimethoprim	2.8	123	Hoechst 33342	92.4
40	Tacrine	1.1	82	Methysergide	3.1	124	Rhodamine 123	115.0
41	Doxepin	1.2	83	Paroxetine	3.1	125	Saquinavir	162.9
42	Promazine	1.2	84	Famciclovir	3.2			

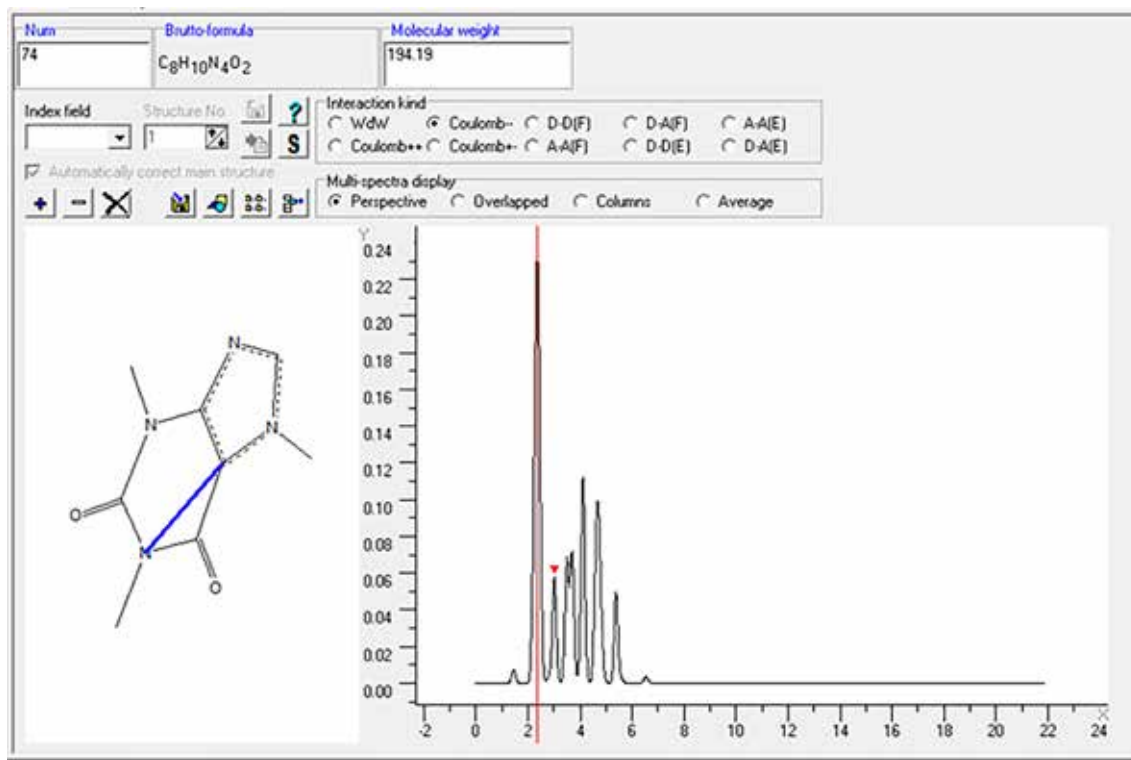


Рис. 1. Спектр межатомных внутримолекулярных взаимодействий отрицательно заряженных атомов кофеина

С использованием величин TP, FN, TN и FP рассчитывали следующие статистики: чувствительность $SN = TP / (TP + FN)$; специфичность $SP = TN / (TN + FP)$; общую точность

$AC = (TP + TN) / (TP + FN + TN + FP)$ и коэффициент корреляции Мэтьюза: $MCC = (TP * TN - FP * FN) / ((TP + FP) * (TP + FN) * (TN + FP) * (TN + FN))^{0.5}$.

Тестирование полученных классификационных моделей проводили с помощью внутренней и внешней валидации. Для внутренней валидации использовали метод перекрестного контроля с выбором по пять. В методе RF аналогичную роль выполняла процедура OOB (out-of-bag). Для проведения внешнего тестирования общая выборка (125 соединений) была случайным образом разбита на обучающий ряд (100 соединений) и тестовый ряд (25 соединений).

С целью уменьшения размерности пространства дескрипторы анализировали на основе алгоритма [9] с применением в качестве граничного значения величины коэффициента линейной парной корреляции, равной 0.8–0.9. В результате удалось сократить размер пространства со 100 до 12–61 дескриптора. Дальнейший отбор дескрипторов в классификационные модели осуществляли с использованием метода полного перебора комбинаций из 3–4-х дескрипторов. В каче-

стве критерия отбора применяли модифицированную сбалансированную точность $MBA = w1 * (SN + SP) / 2 + w2 * (1 - \text{abs}(SN - SP) / 2)$, где весовые коэффициенты $w1$ и $w2$ были равны 0,5.

Для оценки области применимости (AD) QSAR моделей использовали интервальный X-метод, суть которого состоит в определении попадания дескрипторов соединений тестовой выборки в соответствующие интервалы переменных для соединений обучающей выборки.

Результаты исследований и их обсуждение

В табл. 2 представлены характеристики моделей бинарной классификации, построенные на базе дескрипторов CMBV.

Полученные данные свидетельствуют о том, что две модели (15, 21) имеют удовлетворительные ($SN \geq 0,75$, $SP \geq 0,75$ при внутренней и внешней валидации), статистические параметры, а три модели (3, 6, 12) – «почти» удовлетворительные. Обращает на себя внимание тот факт, что все вышеперечисленные модели созданы с использованием метода SVM. Очевидно, что по сравнению с другими методами (LDA, RF) он является наиболее адекватным.

Таблица 2

Классификационные модели субстратной активности молекул по отношению к Р-гликопротеину, рассчитанные на основе СМВВ дескрипторов

№	Тип	Метод	Дескрипторы	Кросс-валидация (n = 100)				Тестовая выборка (n = 25)			
				SN	SP	AC	MCC	SN	SP	AC	MCC
1	aa	LDA	17; 26; 28	0,836	0,578	0,720	0,432	0,929	0,455	0,720	0,445
2	aa	RF	7; 13; 44	0,782	0,711	0,750	0,494	0,714	0,727	0,720	0,439
3	aa	SVM	38; 51; 60	0,782	0,756	0,770	0,536	0,857	0,727	0,800	0,592
4	da	LDA	7; 25; 55	0,927	0,577	0,770	0,548	0,857	0,545	0,720	0,428
5	da	RF	27; 30; 70	0,727	0,733	0,730	0,459	0,929	0,636	0,800	0,601
6	da	SVM	28; 33; 42	0,782	0,800	0,790	0,579	0,929	0,727	0,840	0,678
7	dd	LDA	18; 34; 44	0,964	0,311	0,670	0,373	1,000	0,182	0,640	0,333
8	dd	RF	21; 31; 42	0,945	0,422	0,710	0,442	0,857	0,273	0,600	0,161
9	dd	SVM	12; 33; 36	0,618	0,578	0,600	0,195	1,000	0,091	0,600	0,230
10	vdw	LDA	9; 11; 12	0,855	0,689	0,780	0,554	0,786	0,273	0,560	0,068
11	vdw	RF	4; 6; 45	0,818	0,756	0,790	0,575	0,786	0,455	0,640	0,256
12	vdw	SVM	10; 45; 69	0,800	0,711	0,760	0,514	0,786	0,818	0,800	0,600
13	nn	LDA	19; 24; 38	0,909	0,600	0,770	0,543	0,929	0,364	0,680	0,363
14	nn	RF	24; 26; 30	0,836	0,733	0,790	0,574	0,929	0,545	0,760	0,524
15	nn	SVM	18; 38; 52	0,782	0,756	0,770	0,536	0,929	0,818	0,880	0,757
16	pp	LDA	7; 8; 11	0,855	0,578	0,730	0,454	0,929	0,364	0,680	0,363
17	pp	RF	10; 11; 66	0,818	0,667	0,750	0,492	0,786	0,545	0,680	0,342
18	pp	SVM	14; 17; 48	0,727	0,733	0,730	0,459	0,714	0,727	0,720	0,439
19	pn	LDA	6; 19; 72	0,900	0,600	0,770	0,543	0,786	0,364	0,600	0,165
20	pn	RF	8; 26; 42	0,836	0,756	0,800	0,595	0,786	0,545	0,680	0,342
21	pn	SVM	28; 30; 48	0,764	0,756	0,760	0,518	0,786	0,818	0,800	0,600

Примечание. Тип: а – акцептор, d – донор, vdw – ван-дер-ваальсовое взаимодействие, p – положительный заряд, n – отрицательный заряд. Номер дескриптора СМВВ соответствует расстоянию между атомами. Для получения расстояния нужно номер дескриптора умножить на 2 и разделить на 10. Например: 19 соответствует диапазону ($19 \cdot 2 = 38$, $38/10 = 3,8$) = 3,8 – 3,6 ангстрема.

В отмеченных классификационных моделях используется 5 из 7 типов ААВ. Относительно низкая селективность этих типов свидетельствует о том, что информация, необходимая для конструирования QSAR моделей, достаточно равномерно распределена среди дескрипторов СМВВ. Что касается самих дескрипторов, то можно сделать вывод о том, что большая часть из них (11 из 15) попадают в интервал расстояний 5.4–10.2 Å (рис. 2), что соответствует области несвязанных атомов.

Важным фактором, определяющим адекватность статистических QSAR зависимостей, является учет их AD [10]. Принимая это во внимание, на основе моделей 3, 6, 12, 15, 21 была проведена оценка их новых статистических параметров с использованием тестовой выборки (табл. 3).

Таблица 3

Статистические характеристики классификационных моделей (тестовая выборка) с учетом области применимости

№	n	SN	SP	AC	MCC
6	24	0,929	0,700	0,833	0,657
12	24	0,786	0,800	0,792	0,580
21	24	0,786	0,800	0,792	0,580

В результате было установлено, что число соединений в тестовой выборке, которые соответствуют AD, уменьшается на единицу (с 25 до 24) в трех случаях из пяти (табл. 3). Это, очевидно, обусловлено случайным выбором молекул в тестовую выборку, что не гарантирует их попадания в AD.

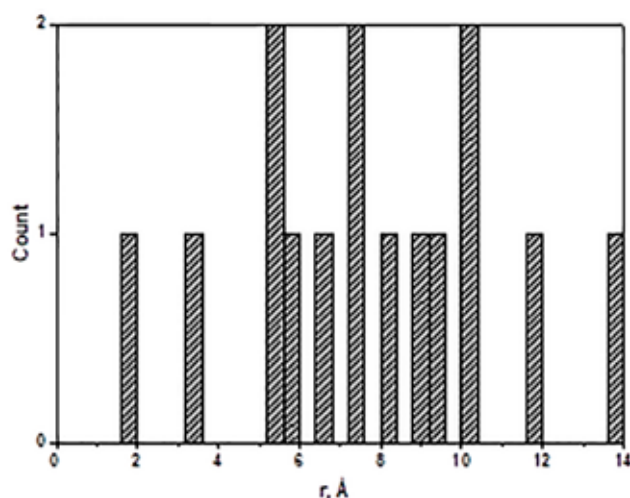


Рис. 2. Гистограмма межатомных расстояний для дескрипторов CMBV

Таблица 4

Классификационные модели субстратной активности молекул по отношению к Р-гликопротеину, рассчитанные на основе HVBOT и фрактальных дескрипторов

Метод	Дескрипторы	Кросс-валидация (n = 100)				Тестовая выборка (n = 25)			
		SN	SP	AC	MCC	SN	SP	AC	MCC
LDA	$PSA_{ed}; D_{val}; D_{unb}^*$	0,818	0,778	0,800	0,596	0,857	0,727	0,800	0,592
RF	$maxC_a; maxC_d; maxC_a; PSA_e$	0,800	0,756	0,780	0,556	0,857	0,818	0,840	0,675
SVM	$maxC_a; maxC_d; PSA_e; D_{val}; D_{unb}$	0,764	0,800	0,780	0,561	0,857	0,727	0,800	0,592

Примечание. PSA_{ed} – ван-дер-ваальсова поверхность, пропорциональная донорным энтальпийным дескрипторам; D_{val} – валентный фрактальный дескриптор; D_{unb}^* – фрактальная плотность несвязанных атомов; $maxC_a$ – максимальный акцепторный свободноэнергетический дескриптор; $maxC_d$ – максимальный донорный свободноэнергетический дескриптор; PSA_e – ван-дер-ваальсова поверхность, пропорциональная сумме донорных и акцепторных энтальпийных дескрипторов; D_{unb} – несвязанный фрактальный дескриптор.

Интересно отметить, что это происходит за счет одного и того же соединения № 122. Наблюдаемое при этом снижение качества классификационных моделей является незначительным и связано, вероятно, в первую очередь с небольшим размером тестовой выборки.

В сравнительных целях были построены классификационные модели на базе дескрипторов компьютерной программы HVBOT [11] и ряда фрактальных дескрипторов [12]. Всего был рассчитан 41 дескриптор. После применения процедуры уменьшения пространства переменных, которая была ис-

пользована по отношению к CMBV дескрипторам, был получен ряд из 20 переменных. Методика построения моделей, а также обучающая и тестовая выборки были те же, что и для моделей на базе CMBV. Результаты представлены в табл. 4.

Полученные QSAR модели имеют сопоставимые классификационные характеристики с соответствующими величинами моделей 3, 6, 12, 15 и 21. В качестве структурных параметров во всех HVBOT моделях фигурируют дескрипторы Н-связи. Важная роль водородной связи в процессах взаимодействия химических соединений

с Р-гр неоднократно упоминалась ранее [13]. Интересно отметить появление в классификационных моделях фрактальных дескрипторов. Эти независимые переменные являются новыми, и их влияние на связывание химических соединений с Р-гр требует дальнейшего изучения. При этом следует подчеркнуть, что НУВОТ дескрипторы являются двумерными интегральными характеристиками. Это ограничивает их использование при анализе и генерации трехмерных структур в отличие от дескрипторов на основе СМВВ.

Заключение

Таким образом, с использованием методов линейного дискриминантного анализа, случайного леса, опорных векторов и дескрипторов на базе спектров межатомных внутримолекулярных взаимодействий сконструированы классификационные модели, позволяющие априори отделять соединения с субстратной активностью по отношению к Р-гликопротеину от соединений, не обладающих такой активностью. Лучшие две модели, обладающие удовлетворительными статистическими характеристиками и ясной физико-химической интерпретацией, могут быть рекомендованы к практическому использованию для непосредственного отнесения веществ к одному из классов субстрат/несубстрат к Р-гр, а также для анализа пространственной структуры молекул и генерирования гипотез при поиске новых субстратов к Р-гр. Проведено сравнение классификационных моделей, построенных на базе дескрипторов СМВВ, и моделей на базе дескрипторов, рассчитанных с помощью компьютерной программы НУВОТ. Показаны преимущества моделей на базе дескрипторов СМВВ.

Список литературы

1. Dyabina A.S., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S. (2016) Prediction of blood-brain barrier permeability of organic compounds. *Dokl // Biochem. Biophys.* 2016. V. 470 (1). P. 371-374. DOI: 10.1134/S1607672916050173.
2. Broccatelli F. QSAR models for P-glycoprotein transport based on a highly consistent data set // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. V. 52. P. 2462-2470. DOI: 10.1021/ci3002809.
3. Cache Worksystem Pro. Retrieved July 08. 2020. from <http://www.cacheresearch.com>.
4. Trepalin S.V., Razdolskii A.N., Raevskii O.A. Software package for computer-aided design of effective physiologically active compounds, based on two-dimensional and three-dimensional physicochemical descriptors // *Pharm. Chem. J.* 2000. V. 34 (12). P. 650-653. DOI: 10.1023/A:1010499601434.
5. Novikov V.P., Raevskii O.A. Representation of molecular structure in the form of a spectrum of interatomic distances for a study of the relationship of structure to biological activity // *Pharm. Chem. J.* 1982. V. 16 (5). P. 379-386. DOI: 10.1007/BF00762059.
6. Forsythe G.E., Malcolm M.A., Moler C.B. *Computer Methods for Mathematical Computations*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1977. 270 p.
7. rf5new. Retrieved July 08. 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc_examples/prog.f
8. flssvm. Retrieved July 08. 2020. from <https://sites.google.com/site/geophysicsai/home/>
9. Raevskiy O.A., Grigorev V.Y., Polyanczyk D.E., Raevskaya O.E., Dearden J.C. Six global and local QSPR models of aqueous solubility at pH=7.4 based on structural similarity and physicochemical descriptors // *SAR QSAR Environ. Res.* 2017. V. 28 (8). P. 661-676. DOI: 10.1080/1062936X.2017.1368704
10. Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, OECD Series on Testing and Assessment, 2014. No. 69. OECD Publishing, Paris. DOI: 10.1787/9789264085442-en.
11. HYBOT. Retrieved July 08. 2020. from <http://molpro.ipac.ac.ru/hybot.html>
12. Grigorev V.Yu., Grigoreva L.D. Calculation and properties of fractal descriptors for C_n-C_n alkanes. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2016. V. 71 (3). P. 199-204. DOI: 10.3103/S0027131416030056.
13. Chen C., Lee M.-H., Weng C.-F., Leong M.K. (2018) Theoretical prediction of the complex P-glycoprotein substrate efflux based on the novel hierarchical support vector regression scheme. *Molecules.* 2018. V. 23 P. 0 1820. DOI: 10.3390/molecules23071820.

УДК 547.491.6

НОВЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУЛЬФОНИЛАЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Сажина Е.Н.*ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»,
Нижний Новгород, e-mail: nntu@nntu.nnov.ru*

Исследованы реакции ряда 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидов с нуклеофильно активными реагентами – водой и аминами (пиперидин, морфолин). Найдены простые и эффективные способы получения N,N'-дизамещенных сульфониламочевин в результате гидролиза исходных субстратов и N,N'-диалкил-N'-(N'',N''-диалкиламидино-сульфонил)мочевин – в реакциях с аминами. Гидролиз проводился в водной среде, катализировался основаниями (карбонат натрия, гидроксид натрия), причем с увеличением электроноакцепторных свойств одного из заместителей 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксиды гидролизировались значительно легче. Реакция с аминами показала аналогичную закономерность. Вследствие большей нуклеофильности аминов по сравнению с водой, взаимодействие с аминами протекает намного активнее, и для 1,4,3,5-оксатиадиазиновых циклов с сильным электроноакцепторным заместителем реакция должна проводиться при умеренном охлаждении. Для подавления конкурирующей реакции гидролиза все реакции с аминами проводились в токе осушенного аргона. С учетом влияния электронных свойств заместителя в исходном гетероцикле опытным путем выявлены оптимальные условия проведения описанных превращений. Реакции протекают с высокой селективностью, продукты выделены с выходами, близкими к количественным. Испытания образцов синтезированных N,N'-дизамещенных сульфониламочевин и N,N'-диалкил-N'-(N'',N''-диалкиламидиносульфонил)мочевин показали их высокую бактерицидную активность. Кроме этого, образец замещенной амидиносульфонилмочевины обладает значительной фунгицидной активностью. Строение продуктов синтеза доказано методами ИК-спектроскопии, данными элементного анализа.

Ключевые слова: сульфониламочевины, сульфониламины, гетероциклические аддукты, биологическая активность

THE NEW WAYS OF SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SULFONYLAZOTE-CONTAINING COMPOUNDS

Sazhina E.N.*R.E. Alekseev Nizhny Novgorod State Technical University, Nizhny Novgorod, e-mail: nntu@nntu.nnov.ru*

The reactions of a number of 2,6-disubstituted 1,4,3,5-oxathiadiazine-4,4-dioxides with nucleophilic active reagents – water and amines (piperidine, morpholine) were studied. Simple and effective methods have been found for the preparation of N, N'-disubstituted sulfonylureas as a result of hydrolysis of the starting substrates and N, N'-dialkyl-N'-(N'',N''-dialkylamidinosulfonyl) ureas in reactions with amines. The hydrolysis was carried out in water, catalyzed by bases (sodium carbonate, sodium hydroxide), and with an increase in the electron-deficient properties of one substituents of the 1,4,3,5-oxathiadiazine-4,4-dioxides are much easier to hydrolyze. A similar regularities is demonstrated by the reaction with amines. Due to the higher nucleophilicity of amines compared to water, the interaction with amines is much more active, and for 1,4,3,5-oxathiadiazine cycles with a strong electron-accepting substituent, the reaction should be carried out under moderate cooling. To suppress the competing hydrolysis reaction, all reactions with amines were carried out in a flow of dried argon. Taking into account the influence of the electronic properties of the substituent in the initial heterocycle, the optimal conditions for carrying out the described transformations have been experimentally revealed. The reactions proceed with high selectivity, the products are isolated in yields close to quantitative. Tests of samples of synthesized N,N'-disubstituted sulfonylureas and N,N'-dialkyl-N'-(N'',N''-dialkylamidinosulfonyl) ureas showed their high bactericidal activity. Also, the substituted amidinosulfonylurea sample has significant fungicidal activity. The structure of the reaction products was proved by IR spectroscopy, elemental analysis data.

Keywords: sulfonylureas, sulfonylamidines, heterocyclic adducts, biological activity

Сульфонилазотсодержащие гетероциклы и ациклические соединения характеризуются высокой биологической активностью, широким спектром бактерицидного и фунгицидного действия, что обуславливает их применение в борьбе с патологическими микроорганизмами, болезнями растений и человека [1–3]. При этом синтезы подобных веществ сопряжены с использованием токсичных и дорогостоящих реагентов (сульфонилизоцианаты, арилсульфохлориды, замещенные сульфонилабензоаты и т.д.), неорганических и орга-

нических катализаторов (соли тяжелых металлов, циклические мостиковые амины, такие как 1,8-диазабицикло[5;4;0]-7-ундецен (DBU); 1,5-диазабицикло[4;3;0]нон-5-ен (DBN); 1,4-диазабицикло[2;2;2]октан (DBO) и др.).

Теоретически видится целесообразным конструирование сульфонилазотсодержащих структур путем непосредственного взаимодействия SO_3 с соединений, содержащих цианогруппу (нитрилов, тиоцианатов, цианоамидов). Однако известно, что таким способом направленные синтезы

сульфонилазотсодержащих продуктов заданного строения и состава осуществить затруднительно из-за низкой селективности реакций. В силу практической значимости сульфонилазотсодержащих препаратов поиск простых и эффективных путей их синтеза является актуальной задачей органической химии.

Исследования доказали, что связывание триоксида серы в комплексы и гетероциклические аддукты с нитрилами позволяет расширить синтетические возможности системы и избирательность превращений [4, 5].

Высокая биологическая активность, обусловленная специфическим действием отдельных структурных фрагментов природных и синтетических веществ, всегда представляет интерес для направленных путей синтеза соединений с заданными свойствами. Многообещающими структурами оказались в этом отношении 2,6-дизамещенные 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксиды (I). Ранее были показаны разнообразные и неожиданные пути их реагирования [4].

Поскольку бактерицидный эффект сульфониламидной, сульфониламидиновой групп неоднократно подтверждался [1–3], представляется интересным получение этих структур с заместителями, также обладающими потенциальной биологической активностью. Наиболее часто в природных и синтетических биологически активных соединениях встречается пиперидиновый, морфолиновый, пиперазиновый циклы, этим был обусловлен выбор реагентов для направленно получаемых веществ.

Цель исследования – изучение синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов (I) с целью получения биологически активных сульфонилазотсодержащих структур простым и удобным способом.

Материалы и методы исследования

В роли субстратов рассмотрен ряд 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов, имеющих пиперидиновый или морфолиновый заместитель в гетероцикле ($R^1 = C_6F_5$, CCl_3 , CBr_3 ; $NR_2 = N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4O$). В качестве реагентов для получения сульфонилмочевин и сульфониламидинов рассмотрены нуклеофилы – вода и амины (пиперидин, морфолин).

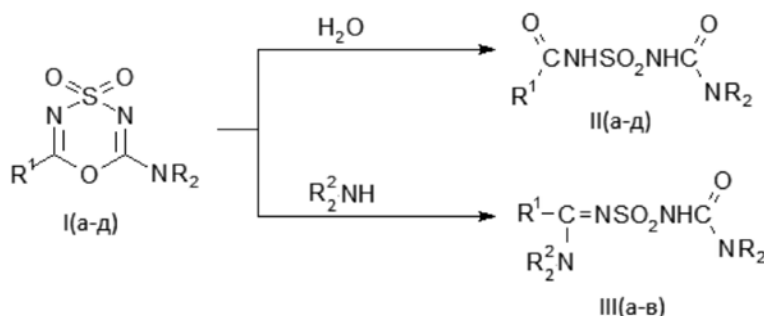
Индивидуальность полученных соединений и контроль степени протекания реакции контролировались методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254, элюент – ацетон-гексан, 1:1 (об.), проявление – парами йода.

Строение и состав полученных в работе соединений установлены с помощью ИК-спектроскопии и элементного анализа. ИК-спектры продуктов записаны на спектрофотометре Specord 80-M в масле.

Результаты исследования и их обсуждение

Дефицит электронной плотности при атоме углерода, связанном с электроноакцепторным заместителем R^1 в 1,4,3,5-оксатиадазиновом цикле (I), делает возможным его превращения в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Взаимодействие асимметричных диоксидов (I, а-д) с сильноакцепторным заместителем R^1 ($R^1 = CCl_3$, CBr_3 , C_6F_5) и пиперидиновым или морфолиновым заместителем R^2 ($R^2 = N(CH_2)_5$, $N(CH_2)_4O$) с водой и аминами протекает с раскрытием 1,4,3,5-оксатиадазинового цикла исходного субстрата и образованием N, N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II, а-д) и N, N'-диалкил-N''-(N'',N''-диалкиламидиносulfonyl)мочевин (III, а-в), соответственно.



- I, $R^1 = CCl_3$; $NR_2 = N(CH_2)_5$ (а); $R^1 = CCl_3$; $NR_2 = N(CH_2)_4O$ (б); $R^1 = CBr_3$; $NR_2 = N(CH_2)_5$ (в); $R^1 = CBr_3$; $NR_2 = N(CH_2)_4O$ (г); $R^1 = C_6F_5$; $NR_2 = N(CH_2)_5$ (д);
 II, $R^1 = CCl_3$; $NR_2 = N(CH_2)_5$ (а); $R^1 = CCl_3$; $NR_2 = N(CH_2)_4O$ (б); $R^1 = CBr_3$; $NR_2 = N(CH_2)_5$ (в); $R^1 = CBr_3$; $NR_2 = N(CH_2)_4O$ (г); $R^1 = C_6F_5$; $NR_2 = N(CH_2)_5$ (д);
 III, $R^1 = CCl_3$; $NR_2 = N(CH_2)_5$; $NR_2' = N(CH_2)_5$ (а); $R^1 = CBr_3$; $NR_2 = N(CH_2)_5$; $NR_2' = N(CH_2)_5$ (б); $R^1 = CCl_3$; $NR_2 = N(CH_2)_4O$; $NR_2' = N(CH_2)_4O$ (в).

Гидролиз катализировался основаниями, причем диоксиды (Ia) и (Iб), имеющие более акцепторный заместитель R^1 , гидролизировались легче, в более мягких условиях. Гидролитическое раскрытие указанных гетероциклов количественно протекает при комнатной температуре (20 °C) в 10%-ном водном растворе Na_2CO_3 . Образовавшиеся сульфонилмочевинны переводились в Н-форму и высаживались из водного раствора серной кислотой. Осадок отделялся фильтрованием и обрабатывался водой до нейтральной реакции.

Снижение акцепторных свойств заместителя R^1 в гетероцикле (I) требует более жестких условий для его раскрытия. Так, полный гидролиз диоксидов (Iв) и (Iг) до соответствующих N, N'-дизамещенных сульфонилмочевин (IIв) и (IIг) возможен при кратковременном нагревании до 50–60 °C в 30%-ном водном растворе NaOH. Диоксид (Id) вследствие некоторого донорного мезомерного эффекта заместителя $R^1 = C_6F_5$ удалось гидролизовать, повысив концентрацию водного раствора NaOH до 40 % и нагревая реакционную массу до 60 °C.

Выделение сульфонилмочевин (II, в-д) проводилось аналогично высаживанием из водного раствора серной кислотой, отделением продукта на фильтре с промыванием водой до нейтральной реакции.

Вследствие прикладного интереса к сульфониламидинным структурам следующей частью работы выбрано взаимодействие диоксидов (I) с аминами. Сообразно поставленной цели исследования – введение в структуру фрагментов, характеризующихся биологической активностью – в качестве аминных реагентов выбраны пиперидин и морфолин.

Нуклеофильные свойства пиперидина и морфолина значительно выше в сравнении с нуклеофильностью молекул воды, поэтому аминолиз 1,4,3,5-оксатиадизино-

вого цикла успешно проходит в интервале температур -20–20 °C с количественными выходами N, N'-диалкил-N''-(N'', N''-диалкиламидиносульфонил)мочевин (III). Реакционная способность диоксидов (I) в реакциях с аминами проявлялась аналогично гидролизу: диоксиды с более акцепторным заместителем $R^1 = CCl_3$ участвовали в аминолизе очень активно и для контролируемого проведения реакции требовалось охлаждение реакционной массы (-20–15 °C). Более стабильные диоксиды (Iв-д) реагировали с пиперидином и морфолином при комнатной температуре (20 °C).

Аминные реагенты брались для реакции в диоксидами (I) в эквимольных количествах и добавлялись к раствору диоксидов (I) в CH_2Cl_2 постепенным прикапыванием в атмосфере осушенного аргона для исключения побочного гидролитического разложения исходных гетероциклов. Продолжительность реакции, проводимой при охлаждении, составляла 60–65 минут и 30–35 минут – при комнатной температуре. По истечении реакции растворитель отгонялся, остаток обрабатывался гексаном.

Проведенные в ОБИ ННГУ (г. Нижний Новгород) предварительные испытания биологической активности образца N, N'-пентаметилен-N''-трихлорацетамидосульфониломочевин (IIа) выявили ее высокую бактерицидную активность.

Там же испытывался образец N, N'-пентаметилен-N''-(N'', N''-пентаметилен-трибром-ацетамидиносульфонил)мочевин (IIб). Показано, что образец проявляет высокую бактерицидную и фунгицидную активность, эффективно подавляет развитие возбудителей мучнистой росы, фитофтороза томатов и серой гнили бобовых культур.

Характеристики полученных соединений (II, а-д) и (III, а-в) приведены в табл. 1, данные элементного анализа – в табл. 2.

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и ИК-спектры N,N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II, а-д) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N''-диалкиламидиносульфонил)мочевин (III, а-в)

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °C	ИК-спектр, ν , cm^{-1}			
			SO ₂	C=N	C=O	N-H
IIa	98	121	1185, 1395	–	1690, 1750	3040, 3315
IIб	96	147	1185, 1390	–	1695, 1760	3035, 3290
IIв	96	124	1165, 1375	–	1695, 1750	3095, 3225
IIг	97	129	1190, 1370	–	1700, 1760	3100, 3300
IIд	99	126	1175, 1375	–	1700, 1755	3070, 3285
IIIa	99	67	1145, 1370	1625	1695	3200
IIIб	99	65	1135, 1360	1615	1685	3185
IIIв	99	141	1150, 1380	1630	1695	3225

Таблица 2

Данные элементного анализа N,N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II, а-д) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N'''-диалкиламидиноссульфонил)мочевин (III, а-в)

№ соединения	Найдено/вычислено, %						Формула
	Эквивалент нейтрализации	C	H	Hlg	N	S	
IIa	349,7 352,5	27,30 27,26	4,49 3,43	30,20 30,17	11,80 11,91	9,09 9,10	C ₈ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₄ S
IIб	355,5 354,5	23,75 23,79	2,80 2,84	29,91 29,98	11,74 11,85	9,02 9,05	C ₇ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₅ S
IIв	487,5 485,8	19,74 19,78	2,45 2,49	49,39 49,35	8,63 8,65	6,31 6,60	C ₈ H ₁₂ Br ₃ N ₃ O ₄ S
IIг	488,75 487,7	17,29 17,24	2,12 2,07	49,20 49,15	8,53 8,62	6,59 6,57	C ₇ H ₁₀ Br ₃ N ₃ O ₅ S
IIд	403,0 402,0	38,96 38,93	3,05 3,02	23,65 23,69	10,44 10,48	7,97 8,00	C ₁₃ H ₁₂ F ₅ N ₃ O ₄ S
IIIa	—	37,11 37,22	5,09 5,05	25,29 25,35	13,18 13,36	7,66 7,64	C ₁₃ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₃ S
IIIб	—	28,28 28,25	3,88 3,83	43,30 43,37	10,19 10,14	5,77 5,80	C ₁₃ H ₂₁ Br ₃ N ₄ O ₃ S
IIIв	—	31,17 31,20	4,10 4,05	25,19 25,11	13,20 13,23	7,59 7,57	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₅ S

Заключение

Работа является продолжением изучения синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов с целью получения биологически активных продуктов. Исследованы реакции диоксидов (I), содержащих пиперидиновый или морфолиновый заместитель в гетероцикле, с нуклеофильными реагентами – водой и аминами (пиперидин, морфолин). Найдены простые и эффективные пути синтеза N, N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N'''-диалкиламидиноссульфонил)мочевин (III).

Установлено, что с повышением акцепторных свойств одного из заместителей (R¹) в исходном диоксиде (I) гидролиз протекает существенно легче, а аминолиз – даже бурно, что требует проведения синтеза при умеренном охлаждении. С учетом влияния электронных свойств заместителя R¹ в работе опытным путем выявлены оптимальные условия проведения описанных превращений для серии диоксидов (I).

Синтетическая значимость разработанных методов получения сульфонилмочевин и амидиносульфонилмочевин с пиперидиновыми и морфолиновыми заместителями, кроме простоты проведения процессов синтеза и очистки полученных соединений, увеличивается вследствие высокой избирательности реакций. Про-

дукты выделены с выходами, близкими к количественным.

Предварительные исследования образцов N, N'-пентаметилен-N''-трихлорацетамид осульфонилмочевин и N, N'-пентаметилен-N''-(N'', N'''-пентаметилентрибромацетамид иносульфонил)мочевин показали высокую бактерицидную активность первого соединения и бактерицидную, а также высокую фунгицидную активность второй структуры. Полученные результаты представляют практическую значимость и являются основанием для продолжения работ в выбранном направлении.

Список литературы

1. Гулий О.И., Бунин В.Д., Ларионова О.С., Потемкина Е.Г., Игнатов О.В. Определения чувствительности микробных клеток к сульфаниламидным препаратам методом электрооптического анализа // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 3–4. С. 14–19.
2. Торопова Е.Ю., Казакова О.А., Пискарев В.В., Порсев И.Н., Христов Ю.А. Роль сортов и фунгицидов в контроле септориоза яровой пшеницы // Агрохимия. 2019. № 5. С. 66–75.
3. Thiadiazolyloxyphenylamidines and use thereof as fungicides // Патент 8334235 США. 2012.
4. Сажина Е.Н. Взаимодействие 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов с ароматическими и непредельными реагентами // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11–2. С. 253–257.
5. Мичурин А.А., Захаров Л.Н., Шишулина А.В., Уткина Е.Н. Синтез 2,4,6-тризамещенных 1,2,3,5-оксатиадазин-2-оксидов // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 1. С. 162.