

**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 = 0,564

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,312

№ 1 2022

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 = 0,564.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,312.

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 Е.Н. Доронкина

Корректор Е.С. Галенкина, Н.А. Дудкина

Подписано в печать – 31.01.2022

Дата выхода номера – 28.02.2022

Формат 60x90 1/8

Типография

ООО НИЦ «Академия Естествознания»

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

Распространение по свободной цене

Усл. печ. л. 10

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2022/1

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬИ**

- ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОЧНЫХ НАГРУЗОК НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ФУТБОЛИСТОВ-ПОДРОСТКОВ
Алиев И.С. 7
- МНОГОФАКТОРНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОПТИМАЛЬНЫХ ДИАПАЗОНОВ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ, АКТИВИЗИРУЮЩИХ РОСТ ДРОЖЖЕЙ
Ананьева Е.П., Богданова О.Ю., Гурина С.В. 12

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**СТАТЬИ**

- МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОМ РАССТОЯНИИ ОТ ИСТОЧНИКА ЗАПАХА
Иванова С.В., Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Сковронская С.А. 18
- ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ДИНАМИКИ ЭКСПРЕССИИ КАСПАЗЫ-3 И БЕЛКА P53 МНОГОЯДЕРНЫМИ МАКРОФАГАМИ БЦЖ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МЫШЕЙ
Ильин Д.А. 30
- КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЕВОГО МАСЛА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ
Мусаев А.Т., Ахметова Г.Д., Султанова Э.И., Сисенгалиев Е.К., Сегизбаева У.Д., Нугманова Д.А., Лулаева Э.С-Э., Индершиев В.А., Халиханов А.Т., Сейдахмет А.А. 35
- ФАРМАКОКИНЕТИКА ОКСИЭТИЛАММОНИЯ МЕТИЛФЕНОКСИАЦЕТАТА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ
Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Шабров В.Н., Петрова Л.М., Кабанова И.А., Кабанов Д.О., Малыгин А.Ю., Жеребцова О.Н., Овечкина Н.А. 40

ОБЗОРЫ

- БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ
Петров Ю.А., Палиева Н.В., Вафина А.Р. 46
- ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ И ИХ ПРИЧИНЫ
Томнюк Н.Д., Муниин А.М., Брюханов Н.Е., Гапоненко В.О., Данилина Е.П. 51

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬИ**

- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТЕННЫ С УЛЬТРАКОРОТКОЙ БАЗОЙ БЕЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛНЫХ ФАЗ
Носов А.В., Орлов А.Г., Мурашов А.С., Тихонова Н.Ф. 56
- ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПАССАЖИРСКОГО КАТЕРНОГО ПИРСА НА ОКРУЖАЮЩУЮ ПРИРОДНУЮ СРЕДУ
Цыганков Д.А. 64

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬЯ**

ВЫСЫПАНИЕ ЧАСТИЦ РАДИАЦИОННЫХ ПОЯСОВ ЗЕМЛИ
И АТМОСФЕРНЫЕ ВИХРЕВЫЕ СТРУКТУРЫ

Ижовкина Н.И., Артеха С.Н., Ерохин Н.С., Михайловская Л.А. 70

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬЯ**

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Эрмекова Д.У., Исмаилов И.З., Сабирова Т.С., Мурзабаева Э.Б. 76

CONTENTS
BIOLOGICAL SCIENCES
ARTICLES

- THE INFLUENCE OF TRAINING LOADS ON THE BIOCHEMICAL INDICATORS
OF THE ADAPTATION PROCESS IN ADOLESCENT FOOTBALL PLAYERS
Aliev I.S. 7
- A MULTIFACTORIAL EXPERIMENT IN DETERMINING THE OPTIMAL RANGES
OF MICROWAVE RADIATION THAT ACTIVATE YEAST GROWTH
Ananeva E.P., Bogdanova O.Yu., Gurina S.V. 12

MEDICAL SCIENCES
ARTICLES

- MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS AND ADAPTIVE CAPABILITIES
IN CHILDREN LIVING AT DIFFERENT DISTANCES FROM THE SOURCE OF ODOUR
Ivanova S.V., Meshkov N.A., Valtseva E.A., Skovronskaya S.A. 18
- IN VITRO* STUDY OF THE DYNAMICS OF EXPRESSION OF CASPASE-3
AND P53 PROTEIN BY MULTINUCLEATED MACROPHAGES
OF BCG-INFECTED MICE
Ilin D.A. 30
- CLINICAL EVALUATION OF SOYBEAN OIL IN THERAPY
OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN
*Musaev A.T., Akhmetova G.D., Sultanova E.I., Sisengaliev E.K., Segizbaeva U.D.,
Nugmanova D.A., Lulaeva E.S-E., Indershiey V.A., Khalikhanov A.T., Seydakhmet A.A.* 35
- PHARMACOKINETICS OF OXYETHYLAMMONIUM METHYLPHENOXYACETATE
IN HEALTHY VOLUNTEERS
*Shitov L.N., Dzhurko Yu.A., Shabrov V.N., Petrova L.M., Kabanova I.A.,
Kabanov D.O., Malygin A.Yu., Zhrebtsova O.N., Ovechkina N.A.* 40
- REVIEWS**
- PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Petrov Yu.A., Palieva N.V., Vafina A.R. 46
- MEDICAL ERRORS END THEIR CAUSES
Tomnyuk N.D., Munin A.M., Bryukhanov N.E., Gaponenko V.O., Danilina E.P. 51

TECHNICAL SCIENCES
ARTICLES

- USE OF UKB ANTENNA WITHOUT DETERMINING TOTAL PHASES
Nosov A.V., Orlov A.G., Murashov A.S., Tikhonova N.F. 56
- ASSESSMENT OF THE ENVIRONMENTAL IMPACT
OF THE PASSENGER BOAT PIER RECONSTRUCTION
Tsygankov D.A. 64

PHYSICAL AND MATHEMATICAL SCIENCES**ARTICLES**

PRECIPITATION OF PARTICLES FROM THE EARTH RADIATION BELTS
AND ATMOSPHERIC VORTEX STRUCTURES

Izhovkina N.I., Artekha S.N., Erokhin N.S., Mikhaylovskaya L.A. 70

PHARMACEUTICAL SCIENCES**ARTICLES**

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF NON-STEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USE IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Ermekova D.U., Ismailov I.Z., Sabirova T.S., Murzabaeva E.B. 76

СТАТЬИ

УДК 796.01:577.01

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОЧНЫХ НАГРУЗОК НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ФУТБОЛИСТОВ-ПОДРОСТКОВ

Алиев И.С.

*Азербайджанская государственная академия физической культуры и спорта,
Баку, e-mail: ilgar.aliyev@sport.edu.az*

Под действием интенсивных физических нагрузок в организме усиливаются энергетические процессы, увеличивается количество транспортируемого в организм кислорода. Как и в случае большинства факторов окислительного стресса, основной акцент в работе заключается в том, что существует сильная взаимосвязь между адаптивными процессами, которые происходят в организме в результате воздействия тренировочных нагрузок, увеличиваются продукты перекисного окисления липидов и влияют на рабочие мышцы тела. Показано, что большое диагностическое значение имеет определение характера изменений показателей ПОЛ при адаптивных физических нагрузках и при адаптивных реакциях, поскольку использование современных неинвазивных, безболезненных и удобных методов дает возможность для оценки тренировочного процесса. Биохимический анализ слюны также позволяет оценить уровень адаптации и проводить более обширные исследования. Были изучены биохимические изменения в течение процесса перекисного окисления липидов с анализом содержания продуктов этой реакции в слюне, происходящие под влиянием физических нагрузок у подростков-футболистов 10–15 лет в разных возрастных группах. Также в слюне у испытуемых исследовалась активность таких ферментов, как каталаза и α -амилаза, являющихся индикаторами стрессорных влияний на организм.

Ключевые слова: тренировочные нагрузки, подростки-футболисты, слюна, перекисное окисление липидов, каталаза, α -амилаза

THE INFLUENCE OF TRAINING LOADS ON THE BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE ADAPTATION PROCESS IN ADOLESCENT FOOTBALL PLAYERS

Aliiev I.S.

Azerbaijan State Academy of Physical Culture and Sport, Baku, e-mail: ilgar.aliyev@sport.edu.az

Under the influence of intensifying physical loads, energy processes in the body intensify, and the amount of oxygen transported to the body increases. As with most oxidative stress factors, the main focus of the article is that there is a strong relationship between the changes in the products of oxidation of lipids in the skeletal muscles of the body and the adaptation processes that occur in the body as a result of regular exercise loads. It has been shown that it is of great diagnostic importance to determine the nature of LPO changes in adaptive physical loads in adaptive reactions, as the use of modern non-invasive, painless and convenient methods in the use of modern functional and laboratory analysis is accelerated. Based on the biochemical analysis of saliva, it also allows to assess the capacity of the adaptation levels and to conduct more extensive studies. In this regard, the biochemical changes in the amount of LPO products used in the physical loads of 10-15 years old footballers in different age groups have been investigated. Biochemical changes in the course of the lipid peroxidation process were studied with the analysis of the content of the products of this reaction in saliva, occurring under the influence of physical training in adolescents- footballers 10-15 years old in different age groups. Also, the activity of enzymes such as catalase and α -amylase, which are indicators of stress effects on the body, was studied in the saliva of participants of the experiment.

Keywords: training loads, adolescents-footballers, saliva, lipid peroxidation, catalase, α -amylase

В современной спортивной подготовке детей и подростков в условиях непрерывно нарастающих по объему и интенсивности физических нагрузок очень важно изучить особенности адаптации развивающегося организма к данному фактору. На этом этапе развития функциональные основы практически всех физиологических систем организма подвергаются изменениям. Очевидно, что морфофункциональные перестройки в организме не могут происходить с такой же быстротой, с какой изменяются структура и характер тренировочных и соревновательных нагрузок. Это проти-

воречие диктует необходимость выбора условий тренировочного процесса с учетом возрастного развития функциональных и адаптивных возможностей организма [1, 2].

Одним из главных вопросов в решении этой сложной задачи является поиск таких показателей, которые могли бы своевременно сигнализировать об утомлении организма, о перенапряжении регуляторных систем. Ранним проявлением несоответствия между функционально-адаптивными возможностями и прилагаемыми физическими нагрузками могут быть ме-

табolicеские изменения в биологических жидкостях, в частности в слюне, которая в то же время является объектом неинвазивного исследования [3–5].

В последние годы изучение роли свободнорадикальных процессов в мышечной деятельности, участия антиоксидантной системы защиты в них, в первую очередь её ферментного составляющего, все больше привлекает внимание исследователей, так как адаптация мышц к физическим нагрузкам, по-видимому, происходит при непосредственном участии этой системы. Физические нагрузки сопровождаются усиленным потреблением кислорода, который необходим для повышенного энергообеспечения организма. В то же время высокие концентрации O_2 в клетках создают опасность для жизнедеятельности клеток; увеличивается вероятность образования высокорекреационных соединений кислорода, которые в конечном итоге приводят к образованию свободных радикалов [6, 7].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ), протекающее в биологических мембранах, является классическим примером свободнорадикальных процессов в организме [6]. Следует отметить, что реакции ПОЛ в клетках протекают постоянно и находятся под прямым контролем регуляторных систем, в том числе и системы антиоксидантной защиты [8, 9]. В физиологических процессах продукты ПОЛ участвуют в регуляции функций биологических мембран и обновлении их химического состава. По нашему мнению, соотношением уровней процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты можно охарактеризовать морфофункциональный гомеостаз развивающегося организма при воздействии внешних факторов, в том числе и регулярных физических нагрузок [10]. Этот подход может позволить выявлять несоответствие в темпах развития функционально-адаптивных возможностей у подростков, занимающихся игровыми видами спорта, в нашем исследовании футболом. Футбол, с одной стороны, является популярным среди детей и подростков, с другой – он представляет собой уникальную модель двигательной деятельности, где успешность выполнения определяется текущим функциональным состоянием двух основных систем – сердечно-сосудистой и центральной нервной [1].

Основной целью данного исследования было изучение влияния футбольных тренировок на динамику интенсивности процесса перекисного окисления липидов и активности каталазы и α -амилазы в слюне подростков различных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 3 группы подростков-футболистов (мальчиков) в возрасте 10–11, 12–13 и 14–15 лет. В 1-й возрастной группе (I-ЭГ) подростки имели стаж занятий футболом 1–2 года (16 чел.), во 2-й возрастной группе (II-ЭГ) – 3–4 года (15 чел.). В 3-ю возрастную группу (III-ЭГ) были отобраны спортсмены-разрядники, занимающиеся футболом в течение 5–6 лет (12 чел.). 3 контрольные группы по 12 чел. составлялись из школьников соответствующих возрастов, которые активно не занимались спортом (I-КГ, II-КГ, III-КГ). Общее число испытуемых составило 79 подростков 10–15 лет.

Для биохимической оценки адаптационных изменений в организме под влиянием тренировочных нагрузок отслеживали уровень процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов каталазы и α -амилазы в слюне испытуемых. Состояние перекисного окисления липидов оценивали по количеству первичных (гидропероксид-диеновые конъюгаты) и вторичных (кетодиены и их ассоциированные триены) продуктов в гептан-изопропаноловых экстрактах слюны с использованием методики И.А. Волчегорского и др. [11]. Результаты спектрофотометрических измерений выражали в виде индекса окисления (единицы окислительного индекса), для чего рассчитывали соотношения оптических плотностей E232/E220 и E278/E220, которые отражают относительный уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой (гептан-1, гептан-2) и изопропаноловой (изопропанол-1, изопропанол-2) фазах соответственно.

Активность каталазы определяли методом, основанным на образовании окрашенного в желтый цвет комплекса не разрушенной в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония. Для этого 25 мкл слюны смешивали с 2 мл 0,03% перекиси водорода. Через 10 мин добавляли 2 мл 2% раствора молибдата аммония, чтобы остановить реакцию. Параллельно проводили контрольный эксперимент без присутствия фермента. Используя значение молярной постоянной комплекса $22,2 \times 10^3 \text{ см}^{-1}$, рассчитывалась активность фермента по разнице оптической плотности результатов контрольных и экспериментальных исследований (методика описана в статье Н.С. Мамонтовой, Е.И. Белобородова, Л.И. Тюкалова, 1994).

Результаты исследования обрабатывали параметрически, с использованием t-критерия Стьюдента, разности между

средними по группам считали достоверными при $p < 0,05$; результаты измерений представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

В статье представлены результаты по изучению уровня процессов ПОЛ и активности каталазы и α -амилазы в слюне футболистов-подростков и подростков, не занимающихся футболом, до и после тренировок.

Надо отметить, что активация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем под действием факторов внешней среды, в том числе и физических нагрузок, увеличивает уровень продуктов ПОЛ в клетках и тканях [3, 8, 10].

В ответ на физическую нагрузку стрессовая реакция сопровождается активацией различных типов стресс-лимитирующих систем. Метаболиты, ограничивающие стресс, включают классические гормоны, нейротрансмиттеры и различные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, α -амилазу). Каталаза немедленно снижает количество радикалов в крови, выполняет защитную функцию, расщепляя перекись водорода и предотвращая ее накопление в крови.

Активность каталазы и α -амилазы в слюне, содержание продуктов ПОЛ (некоторые продукты нейтральных липидов и фосфолипидов) определяли для изучения хода биохимических изменений в организме под влиянием физических нагрузок. В таблице представлена динамика биохимиче-

ских показателей слюны, характеризующих активность неспецифической антиоксидантной защиты у спортсменов-подростков и протекание перекисного окисления липидов в организме.

Сравнительный анализ результатов неинвазивного биохимического анализа слюны у спортсменов-подростков и неспортсменов показал, что содержание первичных и вторичных липоксидных продуктов, растворимых в гептане (ПОЛ-гептан-1 и ПОЛ-гептан-2), достоверно отличаются ($p \leq 0,05$) в возрастной группе 10–11 лет; у спортсменов-подростков фракция гептан-1 на 10,9%; фракция гептан-2 на 17,9% выше, чем у неспортсменов. В остальных возрастных группах продукты ПОЛ, растворимые в гептане, достоверно не дифференцировались. Это можно объяснить тем, что на ранних этапах физических тренировок продукты ПОЛ накапливаются в слюне под воздействием физических нагрузок. Содержание первичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ (ПОЛ-изопропанол-1) оказалось достоверно выше ($p \leq 0,05$) на 23,1% у спортсменов возрастной группы 10–11 лет, чем у их сверстников, не занимающихся спортом. В возрастной же группе 12–13 лет содержание фракции изопропанол-1 было достоверно выше ($p \leq 0,05$) у неспортсменов.

Обнаружено, что у 14–15-летних футболистов фракция изопропанол-1 по содержанию на 6,1% превышает уровень у контрольных подростков. Изопропанолрастворимые вторичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ-изопропанол-2) не показали достоверных различий ни в одной из исследуемых групп подростков.

Показатели биохимического анализа слюны футболистов-подростков и подростков, не занимающихся спортом ($M \pm m$)

Показатели биохимического анализа	I-КГ (n = 12)	I-ЭГ (n = 16)	II-КГ (n = 12)	II-ЭГ (n = 15)	III-КГ (n = 12)	III-ЭГ (n = 12)
Продукт ПОЛ, гептан-1	0,172 ± 0,030 100%	0,190 ± 0,016 ⁺ 100%	0,183 ± 0,020 107,2%	0,184 ± 0,020 97%	179 ± 0,011 105,9%	0,181 ± 0,011 107,1%
Продукт ПОЛ, гептан-2	0,120 ± 0,095 100%	0,144 ± 0,060 ⁺ 100%	0,124 ± 0,027 102,4%	0,138 ± 0,035 100%	0,128 ± 0,035 100%	0,134 ± 0,032 100%
Продукт ПОЛ, изопропанол-1	0,450 ± 0,032 100%	0,560 ± 0,025 ⁺⁺ 100%	0,514 ± 0,060 115%	0,547 ± 0,016 ⁺ 98%	0,516 ± 0,077 100%	0,542 ± 0,022 ⁺ 100%
Продукт ПОЛ, изопропанол-2	0,310 ± 0,045 100%	0,311 ± 0,072 100%	0,313 ± 0,024 100%	0,313 ± 0,014 100%	0,325 ± 0,98 100%	0,305 ± 0,35 98%
Каталаза, нмоль/мг/мин	140 ± 3,20 100%	138,97 ± 2,20 100%	144,94 ± 0,035 103%	147,39 ± 20,50 ⁺⁺ 106%	140,45 ± 1,46 101%	153,68 ⁺⁺⁺ ± 2,30 107%
α -амилаза, нмоль/мг/мин	455 ± 2,60 100%	456,95 ± 1,65 100%	451,36 ± 2,10 98,5%	462,45 ⁺⁺⁺ ± 3,15 101%	459,99 ± 2,23 100,5%	466,97 ± 3,34 102,2% ⁺⁺⁺

Примечание. ⁺ – $p \leq 0,05$, ⁺⁺ – $p \leq 0,01$ – достоверные изменения у спортсменов по сравнению с контрольной группой. * – $p \leq 0,05$, * – $p \leq 0,01$ – достоверные изменения по сравнению с группой I.

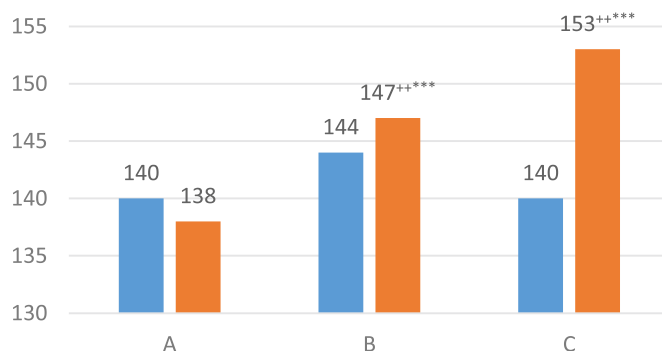
Футбольные тренировки также влияют на динамику активности каталазы и α -амилазы в слюне подростков. Как антиоксидантный фермент, каталаза катализирует расщепление перекиси водорода, выполняет очень важную функцию в крови. Сравнительный анализ активности фермента каталазы в слюне у спортсменов-подростков и их сверстников, не занимающихся спортом, показал, что активность фермента у испытуемых в возрастных группах 12–13 и 14–15 лет выше чем у подростков, не занимающихся спортом, соответственно на 2,2% и 9%.

Активность фермента α -амилазы на 2,3% выше у 12–13-летних футболистов и на 1,7% выше у 14–15-летних по сравнению с неспортсменами.

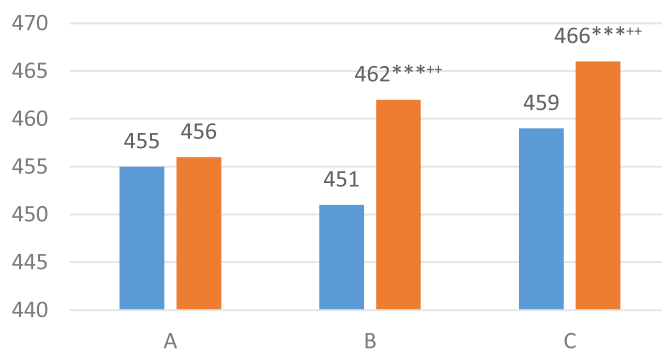
Анализ изменения активности антиоксидантного фермента каталазы у футболистов-подростков показал, что с учетом некоторого снижения активности у футболистов 10–11 лет адаптационные реакции этого фермента на физические нагрузки оказываются фазными в общей системе антиоксидантной защиты. Достоверное повышение

активности ферментов каталазы и α -амилазы ($p \leq 0,05$) наблюдалось у спортсменов 12–13 лет по сравнению с неспортсменами и составило около 3,7%. Достоверная динамика роста наблюдалась и у подростков 14–15 лет, который составил 6,9% (рисунок).

Адаптация организма к мышечной деятельности в процессе физических тренировок распространяется на все функциональные системы, отвечающие за двигательную активность [12, 13]. Как показывают наши исследования, система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» не остается на стороне. Данные этой системы в слюне подростков-спортсменов, относящиеся к изменениям под влиянием регулярных тренировочных нагрузок, можно рассматривать как адаптивные. Основные механизмы адаптивных изменений в этих системах идентичны биохимии адаптивных изменений в мышцах [8]. В основном это метаболиты, которые обеспечивают кислородом энергетические процессы, которые усиливаются во время мышечной активности и образуются в результате окисления.



(a)



(б)

Показатели активности каталазы (а) и α -амилазы (б) в слюне у футболистов-подростков и подростков, не занимающихся спортом. А – 10–11 лет, В – 12–13 лет, С – 14–15 лет.

*** – $p \leq 0,001$ – достоверность по сравнению со спортсменами группы А;

++ – $p \leq 0,01$ – достоверные изменения по сравнению с показателями соответствующей контрольной группы

Заключение

Таким образом, анализ биохимических показателей слюны футболистов-подростков показывает, что содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ существенно не уменьшается в ходе футбольных тренировок. Это указывает на то, что реакции организма на окислительный стресс, вызванный физическими нагрузками, становятся более эффективными. Кроме того, повышенная активность фермента каталазы подтверждает усиление антиоксидантной составляющей неспецифической защиты в организме футболистов-подростков. Положительные адаптационные изменения происходят из-за стрессорных воздействий физических нагрузок. Следует отметить, что положительные изменения, достигнутые в тренировочном процессе с футболистами, направлены на адаптацию антиоксидантной системы в их организме к тренировочной нагрузке.

Список литературы

1. Беленко И.С. Влияние занятий спортом на функциональное состояние нервной и дыхательной систем юных футболистов и баскетболистов 10–15 лет разных соматотипов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Майкоп, 2010. 26 с.
2. Алиев С.А., Алиев И.С., Алибекова С.С., Гаджиев А.М. Исследование адаптации функционального состояния кардиореспираторной системы 13–15-летних футболистов к физическим нагрузкам // Здоровье нации и совершенствование физкультурно-спортивного образования: труды I Международной научно-практической конференции (г. Харьков, Украина, 3–4 октября 2019 г.). Харьков, 2019. С. 64–67.
3. Barley O.R., Chapman D.W., Abbiss C.R. Reviewing the current methods of assessing hydration in athletes. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2020. Vol. 17. No. 52. DOI: 10.1186/s12970-020-00381-6.
4. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К., Массард Ж. Антиоксидантная активность смешанной слюны человека в норме // *Экология человека.* 2017. № 6. С. 36–40.
5. Тамбовцева Р.В. Влияние психологической установки на глюкоксидазную активность слюны юных спортсменов – легкоатлетов при выполнении тестовой нагрузки // *Теория и практика физической культуры и спорта.* 2019. № 5. С. 62–64.
6. Halliwell B., Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford University Press, 2015. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001.
7. Гунина Л.М. Окислительный стресс и адаптация: метаболические аспекты влияния физических нагрузок // *Наука в олимпийском спорте.* 2013. № 4. С. 19–25.
8. Гаджиев А.М., Алиев С.А., Гасанова А.К., Рзаев З.Б. Изучение супероксиддисмутазной активности скелетных мышц при физических нагрузках организма // *Известия Национальной академии наук Грузии. Биомедицинская серия.* 2016. Т. 42. № 5–6. С. 223–230.
9. Меринова Н.И., Козлова Н.И., Колесниченко Л.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе хронического панкреатита // *Сибирский мед. журнал.* Иркутск. 2012. Т. 110. № 3. С. 17–20.
10. Гаджиев А.М., Алиев С.А., Агаева С.Э. Роль эндогенных и экзогенных антиоксидантов в адаптивной мышечной деятельности // *Теория и практика физической культуры и спорта.* 2014. № 8. С. 53–57.
11. Волчегорский И.А., Сашенков С.Л., Зурова А.В., Усков Г.В. Уровень перекисного окисления липидов крови и функциональное состояние иммунной системы у лыжников // *Теория и практика физической культуры и спорта.* 2003. № 8. С. 25–55.
12. Абрамович М.П. Влияние занятий спортом на характер соматического развития и адаптивные возможности кардиореспираторной системы школьников 10–16 лет: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Майкоп, 2010. 27 с.
13. Алиев И.С., Гаджиев А.М., Алибекова С.С. Анализ особенности динамики физиологических показателей подростков в процессе футбольных занятий // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ).* 2019. № 12 (69). С. 4–9. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.2.69.488.

МНОГОФАКТОРНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОПТИМАЛЬНЫХ ДИАПАЗОНОВ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ, АКТИВИЗИРУЮЩИХ РОСТ ДРОЖЖЕЙ

Ананьева Е.П., Богданова О.Ю., Гурина С.В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет»,
Санкт-Петербург, e-mail: bogdiolg@yandex.ru

Исследование посвящено изучению воздействия СВЧ-излучения на микроорганизмы. Актуальность исследования обусловлена неослабевающей важностью проблемы борьбы с микробами – контаминантами различных материалов, используемых в фармацевтической промышленности. Одним из подходов к снижению контаминации вспомогательных материалов, растительного лекарственного сырья, субстанций является обработка материалов СВЧ-излучением, при которой достигается существенное снижение количества микроорганизмов в обрабатываемых объектах. В процессе исследования деконтаминирующего действия волн СВЧ, в определенных диапазонах низкоинтенсивного СВЧ-излучения отмечали обратный эффект, а именно, стимулирование роста клеток микроорганизмов. Для изучения области стимулирующего действия волн СВЧ-излучения в качестве тест-культур были использованы дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и *Rhodotorula rubra*, которые являются объектами биотехнологии. В результате проведения многофакторного эксперимента были установлены оптимальные параметры воздействия СВЧ-излучения низкой плотности мощности, активирующие рост исследуемых дрожжей. Было рассчитано уравнение регрессии и получены следующие оптимальные параметры работы установки: мощность излучения 600 Вт, температура разогрева взвеси дрожжей от 26,0 до 35,0°C, время обработки от 5 до 8 с. Результаты эксперимента могут быть положены в основу исследований по определению оптимальных режимов СВЧ-обработки с целью повышения активности штаммов-продуцентов.

Ключевые слова: микробная контаминация, продуценты, дрожжи, СВЧ-излучение, многофакторный эксперимент, уравнение регрессии

A MULTIFACTORIAL EXPERIMENT IN DETERMINING THE OPTIMAL RANGES OF MICROWAVE RADIATION THAT ACTIVATE YEAST GROWTH

Ananeva E.P., Bogdanova O.Yu., Gurina S.V.

Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University,
Saint Petersburg, e-mail: bogdiolg@yandex.ru

The study is devoted to the study of the effects of microwave radiation on microorganisms. The relevance of the study is due to the unrelenting importance of the problem of combating microbial contaminants of various materials used in the pharmaceutical industry. One of the approaches to reducing the contamination of auxiliary materials, herbal medicinal raw materials, substances is the treatment of materials with microwave radiation, which achieves a significant reduction in the number of microorganisms in the treated objects. In the process of studying the decontaminating effect of microwave waves, in certain ranges of low-intensity microwave radiation, the opposite effect was noted, namely, stimulating the growth of microbial cells. To study the area of the stimulating effect of microwave radiation waves, yeast *Saccharomyces cerevisiae* and *Rhodotorula rubra*, which are objects of biotechnology, were used as test cultures. As a result of a multifactorial experiment, optimal parameters of the effect of low-power density microwave radiation were established, activating the growth of the yeast under study. The regression equation was calculated and the following optimal parameters of the plant operation were obtained: radiation power of 600 W, heating temperature of yeast suspension from 26.0 to 35.0 °C, processing time from 5 to 8 s. The results of the experiment can be used as the basis for studies to determine the optimal modes of microwave processing in order to increase the activity of producing strains.

Keywords: microbial contamination, producers, yeast, microwave radiation, multifactorial experiment, regression equation

Актуальность исследования обусловлена, с одной стороны, неослабевающей важностью проблемы микробиологической чистоты и профилактики микробной контаминации на фармацевтических и биотехнологических производствах, а с другой стороны, поиском новых возможностей увеличения скорости роста продуцентов и выхода целевого продукта. Избыточное содержание микроорганизмов-контаминантов может вызвать негативные последствия, такие как преждевременная порча готового ле-

карственного препарата, утрата биологически активных компонентов, трансформация активных веществ, риски для здоровья потребителей. Во избежание этих последствий применяют различные методы воздействия на объекты производственной среды, подверженной контаминации: обработка ультразвуком, различными видами излучений и конвективный нагрев [1]. Все методы имеют существенные недостатки (низкая проникающая способность, низкая эффективность, необходимость контролировать

остаточную радиацию, опасность для работающего персонала, изменение физико-химических свойств из-за возникновения термических сопротивлений) [2]. Альтернативой существующим методам обработки материалов с целью улучшения их качества по показателю «микробиологическая чистота» является обработка СВЧ-излучением. Этот метод обладает рядом преимуществ: высокая скорость и равномерность нагрева, экологичность, экономичность за счёт быстроты нагрева, хорошая проникающая способность, эффективность и безвредность для обслуживающего персонала [3]. В процессе исследований по изучению деконтаминирующего действия волн СВЧ-диапазона был отмечен эффект стимулирования роста и активности клеток микроорганизмов при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения [4, 5]. Учитывая обнаруженный эффект, для определения стимулирующего диапазона воздействия СВЧ-излучения на тестовые микроорганизмы был применен многофакторный эксперимент, важным достоинством которого является его высокая

образцов использовали жидкую питательную среду бульон Сабуро объёмом 25 мл, куда добавляли по 1 мл взвеси дрожжей. Культивирование проводили в колбах объёмом 100 мл, в динамических условиях при частоте вращения колб $n = 100$ об/мин и температуре $23,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ в биореакторе Sartorius Stedim CERTOMAT® STplus [7]. Для определения концентрации клеток в приготовленных взвешях культур и в культуральной жидкости при выращивании обработанных и контрольных образцов дрожжей, использовали метод прямого подсчёта клеток в счётной камере Горяева [8]. Концентрация взвеси дрожжей для обработки составила $6,7 \cdot 10^6$ КОЕ/мл. Увеличение биомассы фиксировали через 24 ч от начала культивирования.

Результаты исследования и их обсуждение

Для эксперимента были выбраны факторы: температура нагрева, мощность работы магнетрона и время обработки, уровни варьирования которых отражены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы и уровни их варьирования

Факторы	Температура нагрева, °C	Мощность работы магнетрона, Вт	Время обработки, с
Обозначение	x_1	x_2	x_3
Верхний уровень (+1)	40	900	8
Основной уровень (0)	35	600	6
Нижний уровень (-1)	30	300	4

эффективность и достоверное математическое описание объекта [6].

Цель исследования – определение оптимальных диапазонов СВЧ-излучения низкой плотности мощности на рост дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и *Rhodotorula rubra* как представителей грибов – объектов биотехнологических исследований.

Материалы и методы исследования

Для обработки СВЧ-излучением низкой плотности мощности использовали культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* ВКМ Y-378 и *Rhodotorula rubra* ВКМ Y-341. Для проведения многофакторного эксперимента готовили взвеси дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и *Rhodotorula rubra* в физиологическом растворе массой $5,00 \pm 0,01$ г каждая в стеклянных пробирках. Перед обработкой определяли начальную температуру каждой пробирки с культурами ($22,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$). Для культивирования обработанных и контрольных

Обработку проводили при постоянном вакууме (остаточное давление в камере 300 мм рт. ст.), благодаря которому удалось достичь точной воспроизводимости температур обработанных образцов. Значения верхнего и нижнего уровня факторов обработки были выбраны исходя из данных литературных источников. Основной уровень воздействия факторов был рассчитан как среднее арифметическое между верхним и нижним уровнем.

Для выбранных факторов (табл. 1) были определены «звёздные» точки – два уровня варьирования каждым из трёх факторов, значения которых лежат за пределами плана, соответствующего полиному второго порядка для трёх независимых переменных [6]. Результаты расчётов параметров «звёздных» точек показаны в табл. 2.

Проведение опытов в «звёздных» точках необходимо для дальнейшей проверки адекватности выбранной модели эксперимента по критерию Фишера. Табличное

значение критерия Фишера для ортогонального центрально-композиционного плана второго порядка для трёхфакторного процесса определено как $F = 19,4$. После определения «звёздных» точек рассчитывали матрицу эксперимента, при этом каждый из опытов проводили в трёхкратной повторности для получения достоверных данных.

Далее проводили проверку значимости коэффициентов регрессии по факторной обработке по критерию Стьюдента. Степень свободы для данного эксперимента – 3, надёжность – 90%, следовательно, значение коэффициента Стьюдента $t = 1,78$. После определения значимых коэффициентов составляли уравнение регрессии, закодированные значения варьируемых факторов x_1, x_2, x_3 показаны в табл. 2. Для определения полей отклика и степени влияния этих факторов на результирующую функцию в уравнении регрессии раскрывали значения каждого из них по формуле [6]:

$$x_i = (x_i^* - x_{i0}^*) / I_0, \quad (1)$$

где x_i – закодированное значение фактора (-1,0,1),

x_i^* – натуральное значение фактора,
 x_{i0}^* – натуральное значение основного уровня фактора,
 I_0 – интервал варьирования.

После получения уравнения регрессии составляли уравнения функций отклика при фиксированных значениях варьируемых факторов, которые определяли согласно методике [6].

Матрица эксперимента, проверка адекватности выбранной модели по критерию Фишера, проверка значимости коэффициентов регрессии по факторной обработке, уравнение регрессии, функции поверхностей отклика и графики для них представлены в табл. 3. Значения столбца y_0 представляют собой значения результирующей функции, то есть концентрации клеток дрожжей через сутки от начала культивирования при подсчёте в камере Горяева. Также проводили подсчёт клеток в пробах из контрольных образцов. Концентрация клеток в контрольных образцах в среднем составила $8,54 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, что меньше значений результирующей функции y_0 для многофакторного процесса (табл. 3).

Таблица 2

Параметры «звёздных» точек

Фактор	«Звёздная» точка – 1,2154	«Звёздная» точка –1,2154
Температура нагрева, °С	$1,2154 \cdot 40 = 48,616$	$30 - (0,2154 \cdot 30) = 23,538$
Мощность работы магнетрона, Вт	$1,2154 \cdot 900 = 1093,9$	$300 - (0,2154 \cdot 300) = 235,38$
Время обработки, с	$1,2154 \cdot 8 = 9,7232$	$4 - (0,2154 \cdot 4) = 3,1384$

Таблица 3

Матрица ортогонального центрально-композиционного плана второго порядка для трёхфакторного процесса

№ опыта	Температура нагрева, °С	Мощность работы магнетрона, Вт	Время обработки, с	x_1	x_2	x_3	y_0 Концентрация клеток, (10^6) КОЕ/мл
1	40	900	8	1	1	1	8,9
2	30	900	8	-1	1	1	16,5
3	40	300	8	1	-1	1	9,3
4	30	300	8	-1	-1	1	24,7
5	40	900	4	1	1	-1	10,4
6	30	900	4	-1	1	-1	11,9
7	40	300	4	1	-1	-1	12,5
8	30	300	4	-1	-1	-1	16,8
9	48,616	600	6	1,2154	0	0	9,6
10	23,538	600	6	-1,2154	0	0	35,7
11	35	1093,86	6	0	1,2154	0	16,4
12	35	235,38	6	0	-1,2154	0	20,2
13	35	600	9,7232	0	0	1,2154	15,2
14	35	600	3,1384	0	0	-1,2154	24,7
15	35	600	6	0	0	0	31,95

Далее необходимо удостовериться в том, что выбранная модель проведения многофакторного эксперимента была адекватна. Для этого проводили расчет значения критерия Фишера, который в среднем составил $F = 13,534$. Значит, уравнение регрессии, которое будет получено на основе рассчитанных данных, будет адекватно описывать процесс в пределах исследуемой области. Далее проводили расчёт критериев Стьюдента для каждого коэффициента регрессии, затем сравнивали их значения со значением табличного критерия Стьюдента для установления его значимости и, возможно, его участия в уравнении регрессии. В результате было получено уравнение регрессии для данного эксперимента в закодированном виде:

$$y_0 = 17,556 - 5,525 \cdot x_1 - 1,842 \cdot x_2 - 2,150 \cdot x_1 \cdot x_3 - 3,301 \cdot x_1 \cdot x_1 - 6,235 \cdot x_2 \cdot x_2 - 5,128 \cdot x_3 \cdot x_3 \quad (2)$$

Уравнение регрессии в раскодированном виде:

$$a(x,y,z) = 17,556 - 5,525 \cdot (0,2 \cdot x - 7) - 1,842 \cdot (0,003 \cdot y - 2) - 2,15 \cdot (0,2 \cdot x - 7) \cdot (0,5 \cdot z - 3) - 3,301 \cdot (0,2 \cdot x - 7) \cdot (0,2 \cdot x - 7) - 6,235 \cdot (0,003 \cdot y - 2) \cdot (0,003 \cdot y - 2) - 5,128 \cdot (0,5 \cdot z - 3) \cdot (0,5 \cdot z - 3), \quad (3)$$

где $a(x,y,z) = y_0$ – значения результирующей функции.

После проверки адекватности выбранной модели эксперимента и составления уравнения регрессии определяли уравнения функций отклика при фиксированных значениях варьируемых факторов, а также сами поверхности отклика в виде контурных графиков. В качестве фиксированных значений варьируемых факторов были определены следующие:

$x = 30,6^\circ\text{C}$ – фиксированная температура для уравнения функции и поверхности отклика плотности культуры от мощности и времени работы магнетрона;

$y = 600 \text{ Вт}$ – фиксированная мощность работы магнетрона для уравнения функции и поверхности отклика плотности культуры от температуры нагрева взвеси дрожжей и времени работы магнетрона;

$z = 6 \text{ с}$ – фиксированное время работы магнетрона для уравнения функции и поверхности отклика плотности культуры от температуры нагрева взвеси дрожжей и мощности работы магнетрона.

Следовательно, уравнение функции отклика при $x = 30,6^\circ\text{C}$ будет выглядеть так:

$$a(y,z) = 17,556 - 5,525 \cdot (0,2 \cdot 30,6 - 7) - 1,842 \cdot (0,003 \cdot y - 2) - 2,15 \cdot (0,2 \cdot 30,6 - 7) \cdot (0,5 \cdot z - 3) - 3,301 \cdot (0,2 \cdot 30,6 - 7) \cdot (0,2 \cdot 30,6 - 7) - 6,235 \cdot (0,003 \cdot y - 2) \cdot (0,003 \cdot y - 2) - 5,128 \cdot (0,5 \cdot z - 3) \cdot (0,5 \cdot z - 3). \quad (4)$$

График поверхности отклика для функции отклика, указанной в формуле (4), представлен на рис. 1, где показано, что оптимум воздействия СВЧ-излучения низкой плотности мощности на биомассу клеток дрожжей при фиксированной температуре $30,6^\circ\text{C}$ расположен между значениями 5,2 и 7,6 с по шкале времени и между значениями 420 и 810 по шкале мощности.

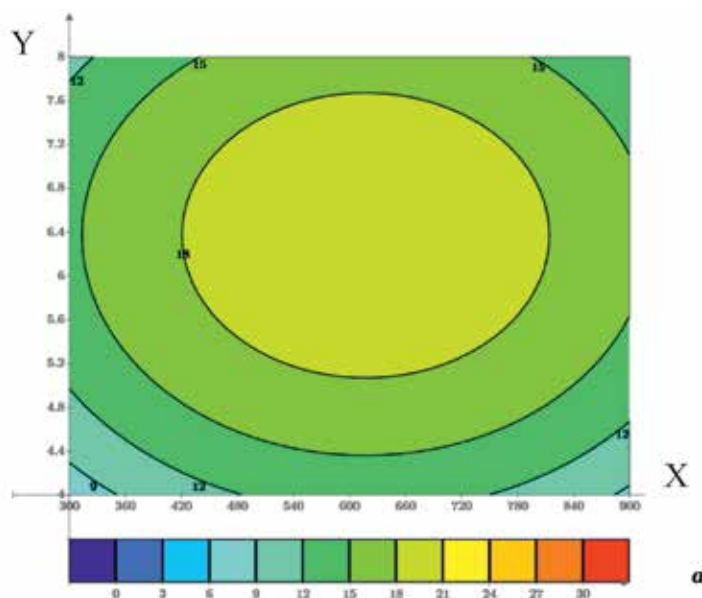


Рис. 1. Поверхность отклика для уравнения функции зависимости плотности культуры от мощности и времени облучения.

Y – длительность работы магнетрона, с; X – значения мощности работы магнетрона, Вт; a – значения результирующей функции для данной поверхности отклика, (10^6) КОЕ/мл

Внутри данного оптимума прирост биомассы клеток дрожжей достигал $18,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, что больше прироста биомассы в контроле в 2,1 раза.

Далее определили уравнение функции отклика при $y = 600$ Вт:

$$a(x,z) = 17,556 - 5,525 \cdot (0,2 \cdot x - 7) - 1,842 \cdot (0,003 \cdot 600 - 2) - 2,15 \cdot (0,2 \cdot x - 7) \cdot (0,5 \cdot z - 3) - \\ - 3,301 \cdot (0,2 \cdot x - 7) \cdot (0,2 \cdot x - 7) - 6,235 \cdot (0,003 \cdot 600 - 2) \cdot (0,003 \cdot 600 - 2) - 5,128 \cdot (0,5 \cdot z - 3) \cdot (0,5 \cdot z - 3). \quad (5)$$

График поверхности отклика для функции отклика, указанной в формуле (5), представлен на рис. 2, где показано, что зона оптимума воздействия факторов так же, как и на рис. 1, имеет вид замкнутой окружности и ограничена значениями 5,2 и 7,6 с по шкале времени и 26,5 и 35,0°C по шкале температуры.

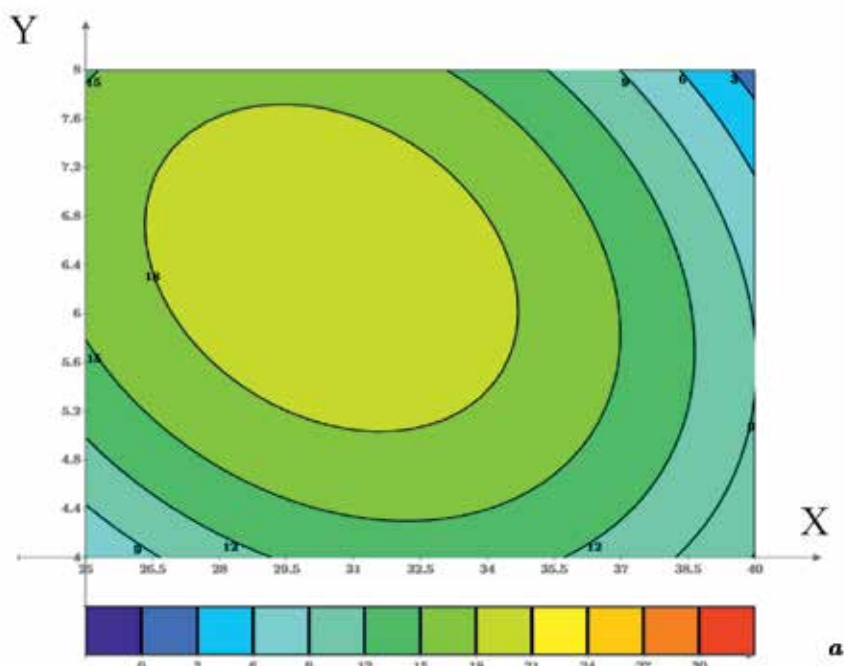


Рис. 2. Поверхность отклика для уравнения функции зависимости плотности культуры от температуры нагрева взвеси дрожжей и времени обработки.
 Y – длительность работы магнетрона, с; X – значения температуры нагрева взвеси дрожжей, °C;
 a – значения результирующей функции для данной поверхности отклика, ($\cdot 10^6$) КОЕ/мл

Внутри данного оптимума так же, как и в случае с графиком на рис. 1, прирост биомассы может достигать $18,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл.

После этого определили уравнение функции отклика при $z = 6$ с:

$$a(x,y) = 17,556 - 5,525 \cdot (0,2 \cdot x - 7) - 1,842 \cdot (0,003 \cdot y - 2) - 2,15 \cdot (0,2 \cdot x - 7) \cdot (0,5 \cdot 6 - 3) - \\ - 3,301 \cdot (0,2 \cdot x - 7) \cdot (0,2 \cdot x - 7) - 6,235 \cdot (0,003 \cdot y - 2) \cdot (0,003 \cdot y - 2) - 5,128 \cdot (0,5 \cdot 6 - 3) \cdot (0,5 \cdot 6 - 3). \quad (6)$$

График поверхности отклика для функции отклика, указанной в формуле (6), представлен на рис. 3, из которого видно, что зона оптимума воздействия факторов представляет собой окружность, внутри которой прирост биомассы по расчётам может достигать $18,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл.

При этом в центре этой зоны оптимума расположена точка, соответствующая приросту биомассы $20,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл. По оси значений мощности работы магнетрона зона оптимума ограничена величинами 420 и 780 Вт, а по оси значений температур нагрева величинами 27,3 и 36,3°C (рис. 3).

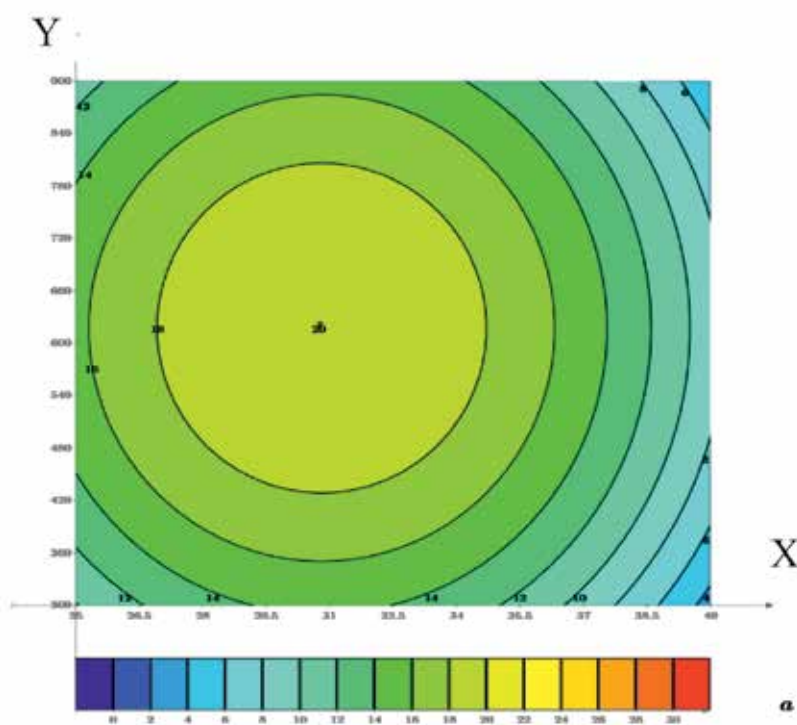


Рис. 3. Поверхность отклика для уравнения функции зависимости плотности культуры от температуры нагрева взвеси дрожжей и мощности работы магнетрона. Y – значения мощности работы магнетрона, Вт; X – значения температуры нагрева взвеси дрожжей, °С; а – значения результирующей функции для данной поверхности отклика, ($\cdot 10^6$) КОЕ/мл

Заключение

Применение многофакторного эксперимента позволило установить оптимальные параметры воздействия СВЧ-излучения низкой плотности мощности на активацию роста клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: мощность работы магнетрона от 420 до 780 Вт, температура нагрева взвеси дрожжей от 26,5 до 36,3°C, время работы магнетрона от 5,2 до 7,6 с. При воздействии СВЧ-излучения в данных диапазонах достигнуто увеличение концентрации клеток дрожжей в 2,1 раз по сравнению с контрольным образцом. С учётом особенностей работы установки для СВЧ-обработки и для проведения дальнейших экспериментов по изучению воздействия СВЧ-излучения низкой плотности мощности в пределах зоны оптимума на клетки дрожжей *Sac. cerevisiae* и *Rh. rubra* были выбраны следующие оптимальные параметры работы установки: мощность излучения 600 Вт, температура разогрева взвеси дрожжей от 26,0 до 35,0°C, время обработки от 5 до 8 с. Полученные результаты могут быть учтены при обработке микроорганизмов-продуцентов в фармацевтических и биотехнологических производствах

для усиления их активности и получения больших выходов целевых продуктов.

Список литературы

1. Шарипова А.Р. Асептика в биотехнологии // Science Time. 2015. № 12 (24). С. 858–861.
2. Рогов И.А., Чоманов У.Ч., Данильчук Т.Н. Эффективность метода обработки быстрыми электронами для снижения порчи пищевого сырья и продовольственных товаров при хранении и транспортировке // Health, Food & Biotechnology. 2020. № 1. С. 84–97.
3. Королев А.А., Тюрина С.Б., Тришканева М.В. Анализ применения микроволнового излучения в технологиях стерилизации растительного сырья // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». 2019. № 3. С. 81–91.
4. Сигарева Л.П., Ананьева Е.П., Ожигова М.Г., Иванов В.А., Миронов Д.В. Действие СВЧ-излучения на микроорганизмы-контаминанты лекарственного растительного сырья // Фармация. Научно-практический журнал. 2016. № 6 (65). С. 49–52.
5. Sigareva L.P., Ananyeva E.P., Ivanov V.A. The research of short microwave radiation on biochemical activity of *Saccharomyces cerevisiae* yeast culture. International journal of scientific research. 2017. № 6 (4). P. 624–625.
6. Стенина Е.И. Методы и средства научных исследований. Многофакторный эксперимент: методическое пособие. Екатеринбург: УГЛУ, 2013. 47 с.
7. Sartorius Stedim CERTOMAT® CTplus Specifications. [Electronic resource]. URL: <https://manualzz.com/doc/27881570/certomat-%C2%AE-ctplus>. (date of access: 12.01.2022).
8. Кузнецова Т.А., Иванченко О.Б. Морфометрическое исследование клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* как метод оценки их физиологического состояния // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». 2020. № 1 (43). С. 39–46.

СТАТЬИ

УДК 614.76:616-053.2

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОМ РАССТОЯНИИ ОТ ИСТОЧНИКА ЗАПАХА**¹Иванова С.В., ²Мешков Н.А., ²Вальцева Е.А., ¹Сковронская С.А.**¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, Москва, e-mail: info@cspmtz.ru, Sivanova@cspmtz.ru;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: nmicrk@nmicrk.ru

Факторы окружающей среды определяют состояние здоровья и находятся на втором месте после социально-экономических. Заболевания, в той или иной степени связанные с состоянием окружающей среды, в том числе и запахами, относятся к эколого-зависимым. Целью исследования было выявление связи морфофункциональных показателей и адаптационных возможностей организма детей с воздействием запаха, проживающих на разном удалении от его источника. Проведено поперечное (одномоментное) исследование. Изучали морфофункциональные показатели и адаптационные возможности у детей 5–6 лет, проживающих на разном расстоянии от промышленного предприятия – источника запаха. Оценка выполнялась по соматометрическим данным и показателям кардиореспираторной системы детей: длине и массе тела, артериальном систолическом и диастолическом давлении, частоте пульса (сердечных сокращений), числу дыхательных движений, жизненной емкости легких. Адаптационные возможности изучались по величине жизненного индекса и адаптационного потенциала. По индексу массы тела наиболее низкие значения выявлены у детей, проживающих рядом с предприятием – источником запаха ($p < 0,001$). Группы с жизненным индексом «ниже среднего» у девочек не обнаружены, у мальчиков максимальная доля по этому показателю, 60,0%, выявлена в одном из детских садов, близких к источнику, а минимальная доля 8,3% – в самом дальнем. По адаптационному потенциалу основную часть обследованных (94,5%) представляют дети с удовлетворительной адаптацией. Напряжение адаптационных возможностей организма выявлено у 5,5% детей, причем в большинстве – у мальчиков. Самый высокий удельный вес детей с этой характеристикой (11,1%) – в группе детского сада, наиболее удаленного от источника запаха. Для дальнейшего научного обоснования зависимости между удаленностью дошкольных учреждений от источника запаха и установленными результативными признаками у детей целесообразна последующая оценка связи факторов риска с антропометрическими данными и показателями функциональных систем организма детей с учетом гендерных особенностей.

Ключевые слова: дети, адаптация, запах, здоровье**MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS AND ADAPTIVE CAPABILITIES IN CHILDREN LIVING AT DIFFERENT DISTANCES FROM THE SOURCE OF ODOUR****¹Ivanova S.V., ²Meshkov N.A., ²Valtseva E.A., ¹Skovronskaya S.A.**¹Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, e-mail: info@cspmtz.ru, sivanova@cspmtz.ru;²National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: nmicrk@nmicrk.ru

Environmental factors determine the state of health and are in the second place after socio-economic factors. Diseases that are more or less related to the state of the environment, including odors, are environmental-dependent. The aim of the study is to identify the relationship of morphofunctional indicators and adaptive capabilities of the body of children with the effects of odor living at different distances from its source. A cross-sectional (single-point) study was conducted. We studied morphofunctional parameters and adaptive capabilities in 5-6 years old children, living at different distances from the industrial enterprise that was the source of odour. The assessment was performed based on somatometric data and indicators of the children's cardiorespiratory system: body length and weight, arterial systolic and diastolic pressure, pulse rate (heart rate), number of respiratory movements, vital capacity of the lungs. Adaptive capabilities were studied based on the value of the life index and adaptive potential. According to the body mass index, the lowest values were found in children living near the source of the smell ($p < 0.001$). Groups with life index "below average" in girls were not found, in boys the maximum share of 60.0% of this indicator was detected in one of the closest kindergartens to the source, and the minimum share of 8.3% – in the farthest. According to the adaptive potential, the main part of the surveyed (94.5%) is represented by children with satisfactory adaptation. Stress of the adaptive capabilities of the body was detected in 5.5% of children, at that the majority being represented by boys. The highest proportion of children with this characteristic (11.1%) is in the furthest from the source of the odour kindergarten group. For further scientific substantiation of the correlation between the distance of preschool institutions from the source of odour and the established effective signs in children, it is advisable to further assess the relationship of risk factors with anthropometric data and indicators of the functional systems of the body of children, taking into account gender characteristics.

Keywords: children, adaptation, odour, smell, health

Проблема загрязнения окружающей среды сложными многокомпонентными выбросами предприятий промышленных отраслей, имеющих специфический запах, является одной из актуальных на сегодняшний день. Распространение неприятных и навяз-

чивых производственных запахов и влияние их на здоровье стало особенно болезненной темой для многих жителей территорий, расположенных вблизи таких предприятий.

Изучение запахов – это перспективная область научных исследований. Трудности изучения и оценки влияния на здоровье определяются сложностью обонятельной системы человека, его способностью улавливать множество запахов на основе лишь незначительных концентраций химического вещества в воздухе. Исследования по изучению влияния промышленных и других запахов на здоровье населения стали проводиться во многих странах относительно недавно, и в основном они построены на результатах опроса жителей [1]. Зафиксировано, что воздействие навязчивого (неприятного) запаха в районе размещения производства, а также на разном расстоянии от его источника может вызывать у населения как психологические, так и физиологические реакции, а также некоторые нарушения со стороны здоровья. Данные результатов анализа субъективных оценок, представленные в литературных источниках, подчеркивают высокую частоту симптомов различных нарушений здоровья (респираторные, неврологические и другие) у жителей населенных пунктов, расположенных вблизи объектов – источников запаха, по сравнению с жителями контрольных районов [1]. В то же время зона проживания или расстояние до источника запаха не показали достоверной связи с указанными симптомами [2, 3]. Следует подчеркнуть, что широкого анализа объективных показателей функциональных систем и исследований изменений адаптационных резервов организма человека в ответ на воздействие запахов в доступной литературе не найдено. Лишь в единичных литературных источниках есть упоминания о проводимых одновременно с анкетированием исследований функции легких и артериального давления, а также цитологических показателей слизистых оболочек [1, 3, 4].

Вместе с тем при постоянном воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе и неприятных и навязчивых запахов в атмосферном воздухе, компенсаторно-приспособительные механизмы организма, как взрослого, так и детского, находятся в состоянии напряжения, что в конечном итоге может привести к истощению физиологических резервов организма и к дезадаптации [5].

Чувствительность и способность распознавать запахи индивидуальны у каждого человека и снижаются с возрастом, а также зависят не только от возраста, но и от пола,

как и степень подверженности мужчин и женщин воздействию природно-климатических и экологических факторов [6], обусловленная гендерной специфичностью адаптофенотипа. В связи с чем научный интерес представляет оценка морфофункциональных показателей и адаптационных возможностей у жителей вблизи промышленных источников запаха различных половозрастных групп, особенно среди детей. Детский организм находится в процессе роста и развития, поэтому в большей степени подвержен влиянию различных химических и физических агентов факторов, в том числе – малой интенсивности, причем влияние внешних факторов на состояние детского организма не ограничивается моментом воздействия, а сказывается на дальнейшем его развитии и формировании [7]. Общее правило гласит: чем моложе ребенок, тем более чувствителен его организм к факторам внешней среды. Состояние здоровья детей традиционно рассматривается как индикатор качества среды обитания [7, 8].

Объективными критериями изменений в детском организме, отражающими влияние факторов внешней среды на развивающийся организм, являются уровень физического развития и состояние функциональных систем и адаптационных возможностей организма. Получен целый ряд данных о негативном влиянии загрязнения атмосферного воздуха на развитие антропометрических показателей и гармоничность физического развития у детей разных возрастов [8], а также на изменения процессов адаптации. Так, в исследовании [7] по изучению влияния факторов среды обитания на физическое развитие и адаптационные возможности организма детей, проживающих на разном удалении от целлюлозно-бумажного комбината, обнаружено, что рост детей младшего школьного возраста (первых классов), проживающих вблизи предприятия, ниже, а масса тела меньше, чем у детей того же возраста группы сравнения ($p = 0,05$), статистически значимо различались и значения показателей гемодинамики. В свою очередь, в отдельных работах не выявлено отрицательного воздействия аэротехногенного загрязнения на детский организм и не обнаружено достоверных различий в показателях здоровья и физического развития между группами детей, проживающих вблизи промышленной территории и в «чистой» зоне» [9]. Немногочисленные работы отечественных ученых по изучению воздействия «навязчивого» или «раздражающего» запаха на здоровье детей дошкольного возраста, в частности на цитогенетический статус, показали от-

существование влияния и каких-либо изменений широкого спектра кариологических показателей (микроядер, протрузий, двуядерных клеток, апоптоза) [10, 11].

Цель исследования – выявление связи морфофункциональных показателей и адаптационных возможностей организма детей с воздействием запаха, проживающих на разном удалении от его источника.

Материалы и методы исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование, объектом которого являлись дети в возрасте 5–6 лет, проживающие на разном удалении от предприятия – источника запаха. Показателями критериев включения в исследование были возраст и пол ребенка, исключение заболевания органов дыхания и аллергии.

Для изучения морфофункциональных показателей детей старшего дошкольного возраста, проживающих на разном расстоянии от источника запаха, был выбран административный центр (название города не может быть указано, по согласованию с администрацией города все публикации должны быть без упоминания его названия) с населением около 50 тыс. чел., в котором отсутствуют производственные объекты 1–2 классов опасности. В городе основным промышленным источником запаха являются трубы сушилки кофейного экстракта предприятия по производству кофе, запах от которых распространяется на значительные расстояния.

Были обследованы все дети в возрасте 5–6 лет в выбранных детских дошкольных учреждениях. Расстояния и направления, на которых находятся исследуемые сады по отношению к предприятию, а также количество и средний возраст детей, вошедших в исследование, представлены в табл. 1.

В исследовании проведены измерения антропометрических показателей и показателей кардиореспираторной системы у де-

тей для последующей оценки возможного влияния запаха на функциональное состояние организма.

Родители детей, у которых произведены измерения, подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Информационным листком. Все полученные в процессе измерений данные были деперсонализированы.

Оценка морфофункциональных показателей проводилась по соматометрическим данным – длина и масса тела, и данным о функциональном состоянии кардиореспираторной системы – систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), частота пульса (сердечных сокращений) (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧД), жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Оценка *физического развития* детей выполнена по величине индекса массы тела, или индекса Кетле II (ИМТ), а *адаптационных возможностей* – по величине адаптационного потенциала (АП) – Баевский Р.М. [12]. Жизненный индекс (ЖИ) – критерий, характеризующий резервы функции внешнего дыхания, рассчитывали как отношение жизненной емкости легких (в мл) к массе тела (в кг).

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данных рассчитывались средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, медиана (Me) и квартили [Q₂₅; Q₇₅]. Для описания ИМТ, ЖИ и величины АП также рассчитаны медиана (Me) и квартили [Q₂₅; Q₇₅], а также удельный вес (доли) вариантов распределения показателей обследованных детей при сравнении с нормой.

Таблица 1

Детские сады городского административного центра, количество обследованных детей и их возраст M (CI 95%)

Детский сад	Расстояние от предприятия, м	Направление	Количество детей, чел.	Возраст обследованных, лет (M ± m)
A	1740	ЮЗ	8	6,0 ± 0,0
B	3010	ЮЗ	25	5,4 ± 0,1
C	3030	ЮВ	14	5,9 ± 0,1
D	4280	ЮВ	13	6,0 ± 0,0
E	5580	ЮЗ	23	5,6 ± 0,1
F	5740	ЮВСЕ	27	5,3 ± 0,1
ВСЕГО			110	5,6 ± 0,1

Для сравнения средних показателей двух групп использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение долей проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости (p) в исследовании принимался равным 0,05. Обработка и статистический анализ проводились с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик – StatSoft.Inc).

Результаты исследования и их обсуждение

Морфофункциональные показатели детей оценивались по данным скрининга, выполненного в детских садах городского административного центра: А (расстояние от предприятия 1740 м в юго-западном направлении от источника запаха), В (3010–ЮЗ), С (3030–ЮВ), D (4280–ЮВ), E (5580–ЮЗ) и F (5740–ЮВ).

По результатам расчета (табл. 2) наиболее низкие средние значения по большин-

ству изученных морфофункциональных показателей у детей обоего пола выявлены в саду В (3010–ЮЗ), а наиболее высокие – в саду D (4280–ЮВ).

Среди антропометрических показателей детей обоего пола выявлены статистически значимые различия по росту между детьми садов В (3010–ЮЗ) и D (4280–ЮВ) ($p < 0,05$), E (5580–ЮЗ) и D (4280–ЮВ) ($p = 0,03$), А (1740–ЮЗ) и F (5740–ЮВ) ($p = 0,03$), находящихся в разных направлениях от источника запаха (юго-западном и юго-восточном соответственно), а также между детьми самого удаленного от предприятия сада F (5740 м) и сада С (3030 м) ($p = 0,01$), сада F (5740 м) и сада D (4280 м) ($p < 0,01$), расположенных в одном ЮВ направлении. По массе тела статистически значимые различия выявлены между детьми сада В (3010–ЮЗ) и сада E (5580 м в том же ЮЗ направлении), а также садами С (3030 м) ($p < 0,05$), D (4280 м) ($p < 0,03$) – ЮВ направления.

Таблица 2

Показатели антропометрии и кардиореспираторной системы у детей обоего пола в детских садах, расположенных на разном расстоянии от предприятия – источника запаха

Детский сад (расстояние, м; направление)	Показатели	Значения показателей M(SD) или Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]*		
		Оба пола	Мальчики	Девочки
1	2	3	4	5
А (1740–ЮЗ)	Рост (см)*	120,6 ± 6,7	119,3 ± 3,8	127,0 [115,0; 127,0]
	Вес (кг)	20,6 ± 2,9	21,0 [19,0; 21,0]	20,8 ± 3,7
	ЧСС (уд/мин)	95,0 ± 7,6	93,7 ± 12,4	95,8 ± 4,7
	САД (мм рт. ст.)*	91,8 ± 9,9	91,3 ± 6,1	98,0 [91,0; 100,0]
	ДАД (мм рт. ст.)	63,1 ± 6,4	57,7 ± 2,5	66,4 ± 5,7
	ЧД (дых/мин)	15,5 ± 5,0	18,7 ± 3,2	13,6 ± 5,1
	ЖЕЛ (л)	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,2
В (3010–ЮЗ)	Рост (см)	116,9 ± 5,6	115,7 ± 4,8	117,9 ± 6,2
	Вес (кг)*	20,0 [17,0; 22,0]	18,0 [17,0; 22,0]	20,0 [17,0; 22,0]
	ЧСС (уд/мин)	88,7 ± 8,2	91,7 ± 7,6	86,3 ± 8,1
	САД (мм рт. ст.)	85,8 ± 7,1	84,3 ± 8,1	87,1 ± 6,2
	ДАД (мм рт. ст.)	62,6 ± 6,9	61,9 ± 8,1	63,2 ± 6,2
	ЧД (дых/мин)*	20,0 [17,0; 23,0]	23,0 [20,0; 24,0]	17,1 ± 4,8
	ЖЕЛ (л)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1
С (3030–ЮВ)	Рост (см)*	119,9 ± 4,6	120,2 ± 5,2	119,0 ± 2,9
	Вес (кг)	22,6 ± 4,7	23,2 ± 5,1	21,0 ± 3,6
	ЧСС (уд/мин)	89,4 ± 12,5	89,7 ± 12,8	88,5 ± 13,7
	САД (мм рт. ст.)*	90,8 ± 14,4	95,0 ± 14,8	80,3 ± 6,0
	ДАД (мм рт. ст.)	64,3 ± 14,2	64,8 ± 16,8	63,0 ± 5,0
	ЧД (дых/мин)	11,0 [9,0; 17,0]	9,0 [9,0; 12,0]	19,3 ± 2,6
	ЖЕЛ (л)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,1
D (4280–ЮВ)	Рост (см)*	120,5 ± 4,5	122,2 ± 4,1	119,4 ± 4,6
	Вес (кг)	22,3 ± 3,4	22,4 ± 5,1	22,3 ± 2,3
	ЧСС (уд/мин)	89,0 ± 5,3	85,2 ± 5,7	91,4 ± 3,5
	САД (мм рт. ст.)*	94,0 [90,0; 103,0]	98,0 [94,0; 109,0]	92,3 ± 8,5
	ДАД (мм рт. ст.)	66,9 ± 7,2	67,4 ± 5,0	66,6 ± 8,7
	ЧД (дых/мин)	20,0 [15,0; 23,0]	15,6 ± 5,9	20,3 ± 3,6
	ЖЕЛ (л)	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2

Окончание табл. 2				
1	2	3	4	5
Е (5580–ЮЗ)	Рост (см)*	116,0 ± 6,2	116,4 ± 6,5	115,7 ± 6,2
	Вес (кг)	21,5 ± 2,6	20,0 [20,0; 22,0]	21,8 ± 2,6
	ЧСС (уд/мин)	92,7 ± 10,5	96,6 ± 11,9	89,1 ± 7,9
	САД (мм рт. ст.)*	87,1 ± 8,3	88,1 ± 7,9	86,3 ± 9,0
	ДАД (мм рт. ст.)	62,3 ± 8,7	64,6 ± 7,6	60,2 ± 9,4
	ЧД (дых/мин)	12,5 [9,0; 19,0]	15,8 ± 6,1	10,0 [9,5; 18,5]
	ЖЕЛ (л)	1,4 [1,2; 1,6]	1,4 ± 0,2	1,4 [1,0; 1,6]
F (5740–ЮВ)	Рост (см)*	112,0 [109,0; 122,0]	109,5 [108,5; 117,5]	116,3 ± 5,4
	Вес (кг)	20,1 ± 3,1	19,8 ± 3,1	20,5 ± 3,1
	ЧСС (уд/мин)	95,1 ± 13,3	92,1 ± 13,8	97,6 ± 12,9
	САД (мм рт. ст.)*	88,1 ± 9,2	88,7 ± 10,9	87,6 ± 8,1
	ДАД (мм рт. ст.)	62,7 ± 8,0	60,0 [60,0; 67,0]	63,2 ± 7,2
	ЧД (дых/мин)	16,0 [10,0; 22,0]	21,0 [9,5; 24,0]	12,0 [11,0; 22,0]
	ЖЕЛ (л)	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2

Примечание. * – распределение в выборке отличается от нормального, поэтому средние значения представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q₂₅; Q₇₅].

Среди показателей функционального состояния кардиореспираторной системы у детей обоего пола не обнаружено статистически значимых различий по ЧСС и ДАД, однако выявлено превышение средней величины САД у детей сада D (4280–ЮВ) над аналогичным показателем у детей садов В (3010–ЮЗ) ($p < 0,01$), Е (5580–ЮЗ) ($p = 0,03$) и F (5740–ЮВ) ($p < 0,05$), составившее 1,1 раза. В садах А (1740–ЮЗ) и В (3010–ЮЗ), расположенных в одном направлении по розе ветров, среднее значение показателя САД у детей сада А выше, чем у детей сада В ($p < 0,05$).

Статистически значимые различия по ЧД и ЖЕЛ присутствуют как у детей садов, расположенных в ЮЗ направлении от источника запаха: В (3010 м) и Е (5580 м) ($p < 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно), так и у детей садов ЮВ направления: D (4280 м) и С (3030 м) ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). В садах, находящихся в разных направлениях: В (3010–ЮЗ) и С (3030–ЮВ), D (4280–ЮВ) и Е (5580–ЮЗ) – разница по ЧД в среднем составила: 9,0 ($p = 0,001$) и 7,5 ($p = 0,03$) дыхательных движений в минуту соответственно. В среднем превышение ЖЕЛ в садах D (4280–ЮВ) и F (5740–ЮВ) по отношению к саду В (3010–ЮЗ) составило 1,2 ($p = 0,002$) и 1,1 ($p = 0,01$) раза соответственно.

При сравнительном анализе у девочек статистически значимых различий по средним значениям роста и массы тела между садами не обнаружено (табл. 3). Выявленные достоверные различия по показателям кардиореспираторной системы – САД и ЧД касались только детского сада D (4280–ЮВ). Средние значения САД у девочек этого сада были выше, чем в саду С (3030–

ЮВ) ($p = 0,03$), а частоты дыхания выше, чем в садах А (1740–ЮЗ), Е (5580–ЮЗ), F (5740–ЮВ) ($p = 0,03$; $p = 0,004$; $p = 0,03$). В то же время показатель ЧСС у девочек в саду В (3010–ЮЗ) в среднем был достоверно ниже, чем в садах А (1740–ЮЗ), D (4280–ЮВ), F (5740–ЮВ) ($p = 0,007$; $p = 0,02$; $p = 0,02$).

У мальчиков установлены статистически значимые различия как по показателям антропометрии, так и значениям кардиореспираторной системы (табл. 3). Наибольшее количество показателей, имеющих статистически значимые отличия, обнаружено у мальчиков между садами В (3010–ЮЗ) и С (3030–ЮВ), а также между садами В (3010–ЮЗ) и D (4280–ЮВ). Следует заметить, что сад В находится в ЮЗ направлении от предприятия – источника запаха, а сады С и D – в ЮВ. Средние значения роста у мальчиков в детском саду В (3010–ЮЗ) ниже аналогичных показателей в садах С (3030–ЮВ) и D (4280–ЮВ) ($p < 0,04$, $p < 0,02$), в саду F (5740–ЮВ) – ниже по сравнению с садом D (4280–ЮВ) ($p < 0,03$). Масса тела в саду В (3010–ЮЗ) в среднем ниже по сравнению с садом С (3030–ЮВ) ($p = 0,04$). У мальчиков средние значения ЧСС различаются в садах D (4280–ЮВ) и Е (5580–ЮЗ) ($p = 0,04$), ДАД – в садах А (1740–ЮЗ) и D (4280–ЮВ) ($p < 0,04$). Значения САД в саду D (4280–ЮВ) выше, чем в садах В (3010–ЮЗ) и Е (5580–ЮЗ) ($p = 0,003$; $p < 0,03$), а в саду В ниже, чем в саду С (3030–ЮВ) ($p < 0,02$). Выявлены статистически значимые различия по ЧД между мальчиками в садах С (3030–ЮВ) и А (1740–ЮЗ), В (3010–ЮЗ), F (5740–ЮВ) ($p < 0,03$; $p < 0,001$; $p = 0,02$), а также в садах Е (5580–ЮЗ) и В (3010–ЮЗ)

($p < 0,04$), причем в садах С (3030–ЮВ) и Е (5580–ЮЗ) – наиболее низкие значения ЧД. Средние значения ЖЕЛ у мальчиков ниже в саду В (3010–ЮЗ), чем в садах А (1740–ЮЗ) и D (4280–ЮВ) ($p < 0,04$; $p < 0,03$), а в саду С (3030–ЮВ) ниже, чем в саду D (4280–ЮВ) ($p < 0,04$).

Для оценки гармоничности физического развития как одного из основных условий удовлетворительного уровня адаптационных возможностей организма детей рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) (табл. 4). Выявлено, что самые низкие средние значения ИМТ в саду А (1740–ЮЗ), а высокие – в саду Е (5580–ЮЗ). Различия между этими

садами статистически значимы как среди детей обоего пола ($p < 0,001$), так и среди девочек ($p < 0,03$). Кроме того, при сравнительном анализе выявлены различия у детей обоего пола между садами А (1740–ЮЗ) и F (5740–ЮВ) – $p < 0,02$; В (3010–ЮЗ) и Е (5580–ЮЗ) – $p = 0,002$; В (3010–ЮЗ) и F (5740–ЮВ) – $p < 0,05$. У девочек также отличаются средние значения ИМТ между А (1740–ЮЗ) и F (5740–ЮВ) – $p = 0,004$; В (3010–ЮЗ) и F (5580 м – ЮЗ) – $p < 0,05$. У мальчиков достоверные различия обнаружены только между садами В (3010–ЮЗ) и Е (5580–ЮЗ) – $p < 0,03$, расположенными в одном ЮЗ направлении.

Таблица 3

Результаты сравнительной оценки показателей антропометрии и кардиореспираторной системы у мальчиков и девочек между детскими садами, расположенными на разном расстоянии от источника запаха (*P-уровень* значимости ниже критического)

Группы сравнения детских садов	<i>P-значение между группами сравнения по показателям</i>						
	Рост (см)	Вес (кг)	ЧСС (уд/мин)	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	ЧД (дых/ мин)*	ЖЕЛ (л)
А и В (1740–ЮЗ) и (3010–ЮЗ)			=0,007*				=0,038**
А и С (1740–ЮЗ) и (3030–ЮВ)						=0,028**	
А и D (1740–ЮЗ) и (4280–ЮВ)					=0,036**	<0,03*	
В и С (3010–ЮЗ) и (3030–ЮВ)	=0,036**	=0,04**		=0,016**		<0,001**	
В и D (3010–ЮЗ) и (4280–ЮВ)	=0,019**		<0,02*	=0,003**			=0,027**
В и Е (3010–ЮЗ) и (5580–ЮЗ)						=0,036**	
В и F (3010–ЮЗ) и (5740–ЮВ)			=0,02*				
С и D (3030–ЮВ) и (4280–ЮВ)				=0,028*			<0,04**
С и F (3030–ЮВ) и (5740–ЮВ)						=0,02**	
D и Е (4280–ЮВ) и (5580–ЮЗ)			=0,04**	<0,03**		=0,004*	
D и F (4280–ЮВ) и (5740–ЮВ)	<0,03**					=0,034*	

Примечание. * – *P-значение* при сравнении показателей в детских садах у девочек; ** – *P-значение* при сравнении показателей в детских садах у мальчиков.

Таблица 4

Средние значения индекса массы тела (ИМТ) у детей в детских садах городского административного центра, расположенных на разном расстоянии от предприятия – источника запаха, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ кг/м²

Группы детей	Детский сад (расстояние, м, направление)						p-уровень
	А (1740–ЮЗ)	В (3010–ЮЗ)	С (3030–ЮВ)	Д (4280–ЮВ)	Е (5580–ЮЗ)	Ф (5740–ЮВ)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Оба пола	14,2 [13,3; 14,4]	14,3 [13,2; 15,1]	15,1 [13,9; 16,7]	15,5 [14,4; 16,5]	15,7 [14,9; 17,4]	15,1 [14,5; 16,1]	$p_{A-E} < 0,001$ $p_{A-F} = 0,013$ $p_{B-E} = 0,002$ $p_{B-F} = 0,048$
Мальчики	14,3 [14,1; 14,4]	14,5 [13,6; 15,1]	15,1 [13,9; 16,8]	13,4 [13,1; 16,5]	14,9 [14,6; 17,5]	15,1 [14,6; 16,2]	$p_{B-E} = 0,028$
Девочки	13,4 [13,2; 14,4]	14,2 [12,6; 15,4]	15,1 [13,5; 16,1]	15,6 [14,5; 16,2]	15,9 [15,1; 17,1]	15,1 [14,3; 16,1]	$p_{A-E} = 0,027$ $p_{A-F} = 0,004$ $p_{B-F} = 0,046$

Таблица 5

Распределение обследованных детей в детских садах по показателю индекса массы тела согласно нормативам, рекомендуемым ВОЗ, для детей 5–6 лет, %

Детский сад (расстояние, м, направление)	Значение нормативных величин ИМТ				
	$\leq 12,1$	$\leq 13,8$	13,9–16,9	$\geq 17,0$	$\geq 0,7$
	Истощение	Дефицит массы тела	Масса тела соответствует росту	Избыточный вес	Ожирение
А (1740–ЮЗ)	–	–	100,0%	–	–
В (3010–ЮЗ)	8,0%	12,0%	64,0%	12,0%	4,0%
С (3030–ЮВ)	–	6,3%	75,0%	–	18,7%
Д (4280–ЮВ)	–	7,7%	76,9%	15,4%	–
Е (5580–ЮЗ)	–	–	75,0%	25,0%	–
Ф (5740–ЮВ)	–	3,6%	89,3%	7,1%	–
Уровень физического развития	Резко дисгармоничное	Дисгармоничное	Гармоничное	Дисгармоничное	Резко дисгармоничное

Результаты расчета процентного соотношения детей в детских садах городского административного центра по показателю индекса массы тела в соответствии с нормативами, рекомендуемыми ВОЗ, представлены в табл. 5 и на рис. 1. Отмечается довольно высокий процент детей с избыточным весом или ожирением во всех рассматриваемых группах: от 4,0% (95% ДИ: 0,7; 19,5) до 25,0% (95% ДИ: 12,0; 44,9), за исключением детей сада А, расположенного ближе всех садов к источнику запаха. В саду В (3010–ЮЗ) обнаружен самый высокий процент детей с дефицитом массы тела – 12% (95% ДИ: 4,2; 30,0) и даже с истощением – 8% (95% ДИ: 2,2; 25,0). Представленное в табл. 5 и на рис. 1 распределение детей по нормативам ИМТ показывает, что основная доля детей, как мальчиков

(76,9% (95% ДИ: 63,9; 86,3), так и девочек (79,3% (95% ДИ: 67,2; 87,8)), – с гармоничным физическим развитием во всех дошкольных учреждениях. Доли с дисгармоничным развитием снижаются от сада В (3010–ЮЗ) – 36% (95% ДИ: 23,3; 55,5) к саду Ф (5740–ЮВ) – 10,7% (95% ДИ: 3,7; 27,2) с увеличением расстояния от предприятия за исключением обследованных детей в саду А (1740–ЮЗ), у которых выявлено 100% (95% ДИ: 67,6; 100,0) соответствие массы тела росту. Однако, учитывая доверительный интервал долей (рис. 1), статистически значимых различий между обследованными группами садов не выявлено ($p > 0,05$), и статистически значимая связь между факторным и результативными признаками отсутствует ($\chi^2 = 7,4$; $df = 5$; $N = 110$; $p = 0,19$).

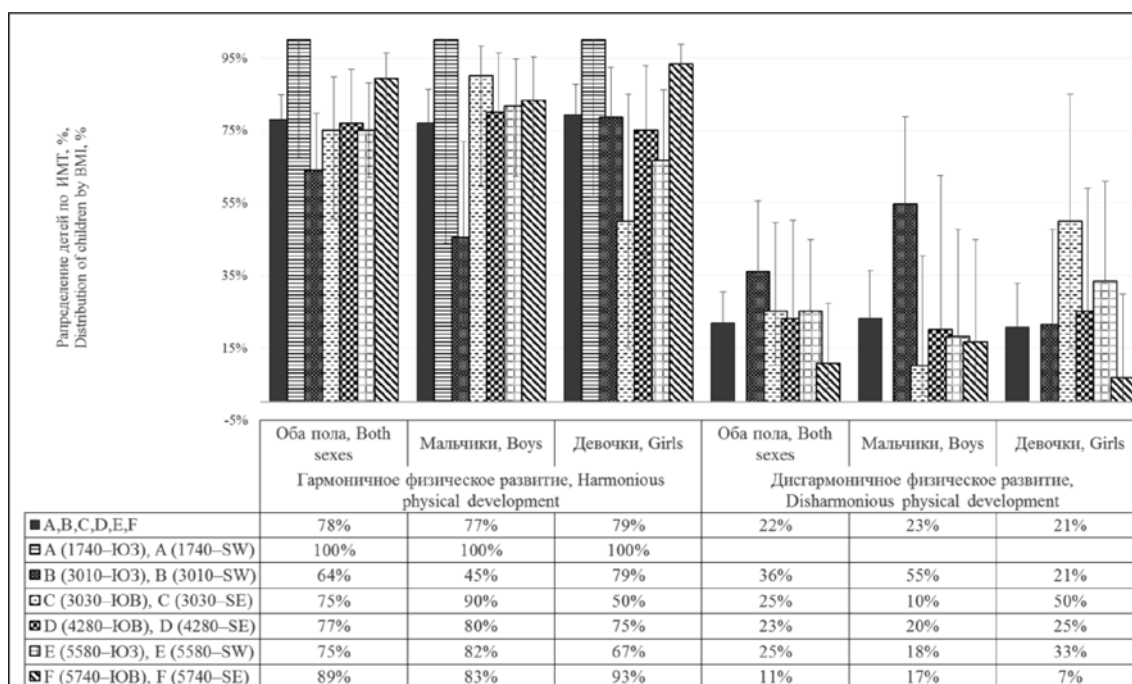


Рис. 1. Распределение обследованных детей по величинам индекса массы тела, соответствующим уровню гармоничного и дисгармоничного физического развития согласно нормативам, рекомендуемым ВОЗ, для детей 5–6 лет, % (95% ДИ)

Таблица 6

Средние значения жизненного индекса (ЖИ) и адаптационного потенциала (АП) у детей в детских садах городского административного центра, расположенных на разном расстоянии от предприятия – источника запаха

Группы детей	Детский сад (расстояние, м; направление)						p-уровень
	A (1740–ЮЗ)	B (3010–ЮЗ)	C (3030–ЮВ)	D (4280–ЮВ)	E (5580–ЮЗ)	F (5740–ЮВ)	
Жизненный индекс (ЖИ), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мл/кг							
Оба пола	66,5 [58,0; 73,0]	61,0 [58,0; 65,0]	55,0 [49,0; 61,0]	66,0 [57,0; 71,0]	61,0 [55,0; 71,0]	66,0 [59,0; 74,0]	$P_{C-A} = 0,042$ $P_{C-B} = 0,047$ $P_{C-F} = 0,003$ $P_{B-F} = 0,047$
Мальчики	77,0 [68,0; 82,0]	63,0 [58,0; 72,0]	54,5 [49,0; 58,0]	71,0 [67,0; 75,0]	62,0 [58,0; 71,0]	69,5 [64,0; 73,0]	$P_{A-B} = 0,038$ $P_{C-A} = 0,014$ $P_{C-B} = 0,02$ $P_{C-D} = 0,028$ $P_{C-E} = 0,02$ $P_{C-F} = 0,002$
Девочки	59,0 [57,0; 65,0]	61,0 [57,0; 62,0]	58,0 [51,5; 68,5]	62,5 [55,0; 67,5]	59,0 [52,0; 68,5]	64,0 [55,0; 74,0]	$p > 0,05$
Адаптационный потенциал (АП), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] баллы							
Оба пола	1,8 [1,6; 1,9]	1,6 [1,5; 1,7]	1,8 [1,5; 2,0]	1,8 [1,7; 1,9]	1,7 [1,5; 1,8]	1,7 [1,5; 2,0]	$P_{B-D} = 0,004$
Мальчики	1,7 [1,6; 1,8]	1,6 [1,5; 1,7]	1,8 [1,7; 2,0]	1,8 [1,7; 2,0]	1,8 [1,5; 1,9]	1,7 [1,5; 1,9]	$P_{B-C} = 0,04$
Девочки	1,8 [1,8; 1,9]	1,6 [1,4; 1,7]	1,5 [1,4; 1,7]	1,8 [1,7; 1,9]	1,6 [1,5; 1,8]	1,6 [1,6; 2,0]	$P_{B-D} = 0,04$ $P_{C-D} = 0,048$

Категории распределения детей сравнимых дошкольных учреждений по величине жизненного индекса определяли, исходя из следующих критериев: ниже среднего – 51–55 мл/кг и 41–45 мл/кг; средний – 56–60 мл/кг и 46–50 мл/кг; выше среднего – 61–65 мл/кг и 51–55 мл/кг для мальчиков и девочек соответственно.

Для анализа функционального состояния кардиореспираторной системы и адаптационных возможностей организма у детей дошкольного возраста, проживающего на разном расстоянии от источника запаха, рассчитывали адаптационный потенциал по методу Р.М. Баевского [12], а также жизненный индекс (отношение жизненной емкости легких к массе тела). Оба эти показателя характеризуют функциональное состояние и адаптационные возможности организма. Оценка проводилась у детей обоих полов и отдельно у мальчиков и девочек (табл. 6).

Анализируя средние величины ЖИ (табл. 6), обнаружено, что самые низкие значения этого показателя в детском саду С (3030–ЮВ), как у детей обоего пола, так и у мальчиков и девочек: 55,0 [49,0; 61,0] мл/кг, 54,5 [49,0; 58,0] мл/кг и 58,0 [51,5; 68,5] мл/кг – соответственно. При анализе средних значений АП (табл. 6) наиболее низкие показатели выявлены у детей обоего пола и у мальчиков в саду В (3010–ЮЗ) – 1,6 [1,5;

1,7]; у девочек в саду С (3030–ЮВ) – 1,5 [1,4; 1,7], наиболее высокие – у мальчиков в садах С (3030–ЮВ) и D (4280–ЮВ).

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия средних значений респираторных индексов у детей обоего пола: по АП – между садами В и D ($p = 0,004$); по ЖИ – между С и А, В, F; В и F ($p < 0,05$). У мальчиков обнаружены различия по АП между В и С ($p = 0,04$); по ЖИ – между садами А и В ($p = 0,04$), а также между садом С, где самое низкое среднее значение ЖИ у мальчиков, и всеми садами, вошедшими в исследование: А ($p = 0,01$), В ($p = 0,02$), D ($p < 0,03$), Е ($p = 0,02$), F ($p = 0,002$). У девочек среднее значение АП статистически значимо отличалось в саду D от этого показателя в садах В, С ($p = 0,04$; $p < 0,05$), а средние значения ЖИ сопоставимы во всех изучаемых дошкольных учреждениях.

При анализе распределения детей по категориям ЖИ (рис. 2) установлено, что у большинства обследованных (71,8% (95% ДИ: 62,7; 79,4)) значения жизненного индекса «выше среднего». В том числе доля мальчиков с такими показателями составляет 59,6% (95% ДИ: 46,1; 71,8), а девочек – 82,8% (95% ДИ: 71,1; 90,4), что указывает на высокую жизненную емкость легких и хорошие адаптационные возможности кардиореспираторной системы (рис. 3).

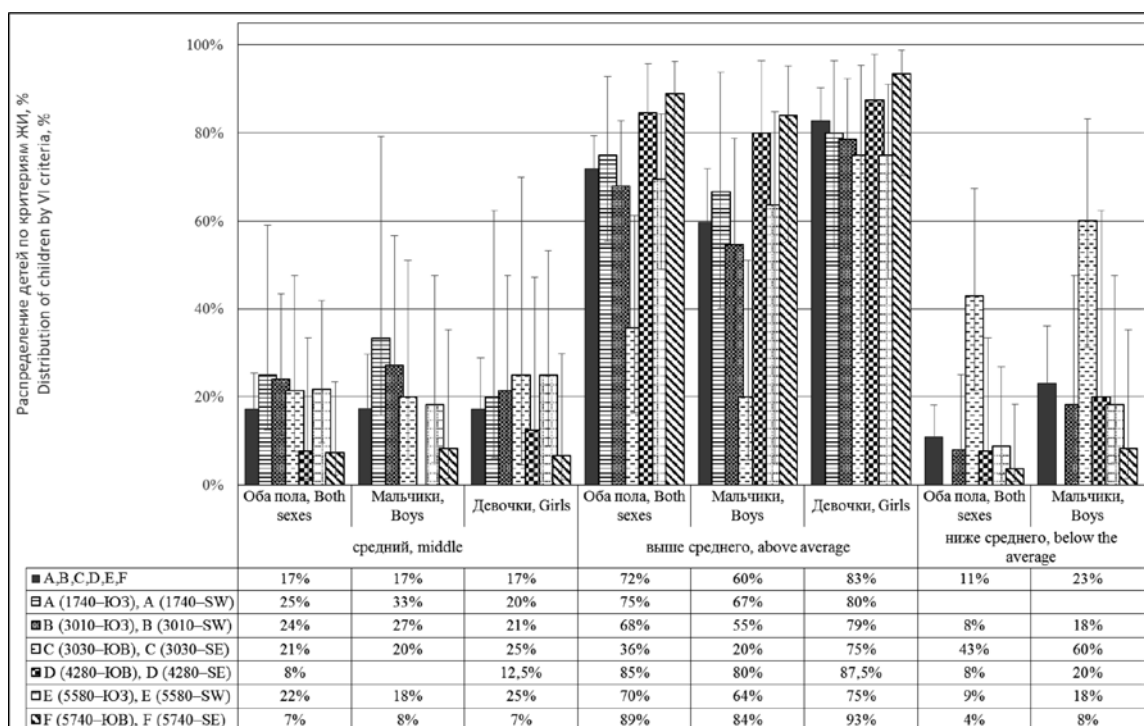


Рис. 2. Распределение детей в детских садах городского административного центра по категориям жизненного индекса, % (95% ДИ)

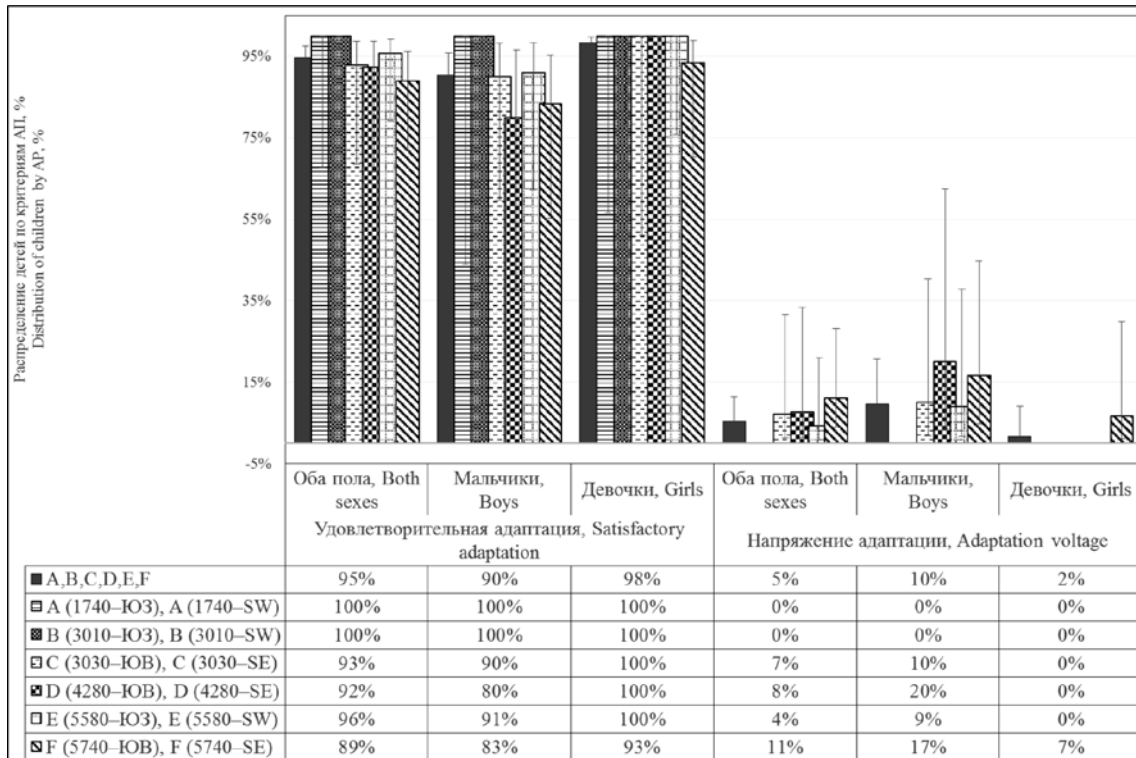


Рис. 3. Распределение детей в детских садах городского административного центра по величине адаптационного потенциала, % (95% ДИ)

В этой категории статистически значимо различаются только группы детских садов С (3030 м) и F (5740 м), расположенных в одном юго-восточном направлении от источника запаха, где размер пропорций у детей обоего пола составил 35,7% (95% ДИ: 16,3; 61,2) и 88,9% (95% ДИ: 71,9; 96,2), а отдельно у мальчиков – 20% (95% ДИ: 5,7; 51,0) и 83,3% (95% ДИ: 55,2; 95,3) соответственно.

В рассматриваемых детских учреждениях группы с ЖИ, отнесённым к категории «ниже среднего», у девочек не обнаружены, а у мальчиков такие группы выявлены во всех садах, за исключением сада А, ближайшего к источнику запаха. Превалирующая доля по этому показателю находится в саду С (3030–ЮВ) – 60,0% (95% ДИ: 31,3; 83,2), что свидетельствует о низком функциональном состоянии дыхательного аппарата и слабых резервных возможностях респираторной системы у детей.

Анализ таблиц сопряженности показал, что в целом распределения детей по категориям ЖИ существенно различаются в детских садах, расположенных на разном расстоянии от источника запаха: $\chi^2 = 23,3$; $df = 10$; $N = 110$; $p = 0,001$. Наиболее значимо это различие у всех детей

и у мальчиков между садами С, D, F, расположенными в одном юго-восточном направлении от источника запаха: $\chi^2 = 15,7$; $df = 4$; $N = 54$; $p = 0,003$ и $\chi^2 = 10,6$; $df = 4$; $N = 27$; $p = 0,032$ соответственно.

Распределение детей дошкольных учреждений города по классам функциональных состояний (рис. 3) показало у большинства обследованных (94,5% (95% ДИ: 88,6; 97,5)) состояние удовлетворительной адаптации организма к условиям окружающей среды при высоких или достаточных функциональных возможностях организма. Напряжение адаптационных возможностей организма выявлено у 5,5% (95% ДИ: 2,5; 11,4) детей, причем в большинстве случаев – у мальчиков. Соотношение мальчиков с напряжением адаптации в садах С (3030–ЮВ) и E (5580–ЮЗ) сопоставимо – 10% (95% ДИ: 1,8; 40,4) и 9,1% (95% ДИ: 1,6; 37,7). Но среди мальчиков детского сада D (4280–ЮВ) процент детей с напряжением функционального состояния составил 20% (95% ДИ: 3,6; 62,5), превысив уровень в других группах в 2 раза, но статистически не значимо. Самый высокий удельный вес детей обоего пола с состоянием напряжения адаптационных механизмов, при котором достаточные функциональные возможности обеспечива-

ются за счет мобилизации функциональных резервов, – в наиболее удаленном от источника запаха детском саду F (5740–ЮВ) – 11,1% (95% ДИ: 3,9; 28,1). Кроме того, только в этом саду F у 6,7% (95% ДИ: 1,2; 29,8) девочек выявлено напряжение адаптации, тогда как в других садах у детей женского пола в 100% случаев наблюдалась удовлетворительная адаптация. Следует отметить, что во всех детских садах у обследованных детей не обнаружены дети с неудовлетворительной адаптацией или срывом адаптации, свидетельствующих о снижении функциональных возможностей организма.

Рассматривая распределение детей обоего пола по критериям АП, можно наблюдать некоторое снижение удельного веса детей с удовлетворительной адаптацией к условиям окружающей среды (от 100,0% (95% ДИ: 67,6; 100,0) до 88,9% (95% ДИ: 71,9; 96,2)) при увеличении расстояния от предприятия, однако статистически значимых различий между группами обследованных детей не выявлено ($p > 0,05$), и статистически значимая связь между факторным и результативными признаками отсутствует ($\chi^2 = 3,8$; $df = 5$; $N = 110$; $p = 0,573$).

В результате исследования установлено, что наиболее низкие значения массы тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД) и ЖЕЛ выявлены у детей обоего пола в саду В (табл. 2), при этом систолическое артериальное давление в этом саду ниже, чем у детей в саду А ($p < 0,05$), а масса тела меньше, чем в саду Е ($p < 0,03$). У девочек статистически значимых различий между антропометрическими показателями (рост и масса тела) в садах не обнаружено (табл. 3), но индекс массы тела (ИМТ) у девочек в саду А ниже, чем во всех садах (табл. 4), а по отношению к садам Е и F – достоверно (соответственно $p < 0,03$ и $p = 0,004$). Значимые различия по ИМТ выявлены также между садами В и F ($p < 0,05$). В саду В ниже, чем в садах А ($p = 0,007$), D ($p = 0,02$) и F ($p = 0,02$) и показатель ЧСС (табл. 3). У мальчиков в саду В (табл. 4) показатель ИМТ ниже, чем в Е ($p < 0,03$). Частота дыхания (табл. 3) у мальчиков в саду В выше, чем в Е ($p < 0,04$) и С ($p < 0,001$), а ЖЕЛ ниже, чем в садах А ($p < 0,04$) и D ($p < 0,03$).

Доля детей с дисгармоничным развитием наиболее высока в саду В (36%), среди которых мальчики составляют 55%, девочки – 21% (рис. 1). В саду Е, также расположенном в зоне розы ветров, доля таких детей меньше (25%) и совпадает с аналогичной долей в саду С, расположенном на другом направлении от источника запаха, при этом в обоих садах преобладают девочки – со-

ответственно 33 и 50%, но доля мальчиков (18%) в саду Е все-таки в 1,8 раза больше, чем в саду С. Снижение доли детей с дисгармоничным развитием по мере удаления от источника запаха отмечено не только в садах в зоне розы ветров, но на других направлениях (табл. 5).

Жизненный индекс «ниже среднего» (рис. 2), свидетельствующий о низком функциональном состоянии и слабых резервных возможностях респираторной системы, выявлен только у мальчиков, максимальное количество которых составило 60,0% в саду С, расположенном на расстоянии 3030 м от источника запаха в юго-восточном направлении, а минимальное (8,3%) – в саду F на этом же направлении, находящемся от источника в 5740 м. Среди всех обследованных детей напряжение адаптации (рис. 3) выявлено у 10% мальчиков и у 2% девочек, причем мальчики с такими показателями в садах на юго-западном направлении составляли от 10% до 20%, на юго-восточном направлении мальчики с напряжением адаптации были обнаружены только в саду Е (9%). Девочки с аналогичными показателями (7%) были выявлены только на юго-западном направлении в самом удаленном от источника запаха саду F. При этом наиболее низкий уровень адаптационный потенциал (табл. 6) зарегистрирован у мальчиков в саду В (1,6 балла), а у девочек в саду С (1,5 балла).

Исследование показало, что физическое развитие, функциональное состояние кардиореспираторной системы и адаптационные возможности организма детей, проживающих вблизи предприятия – источника запаха, могут быть связаны с наличием запаха в атмосферном воздухе наряду с другими антропогенными факторами риска, представленными в ряде научных работ [8, 9].

Полученные результаты подтверждают, что мальчики и девочки различаются по чувствительности, характеру и подверженности воздействию факторов окружающей среды. Выявленный половой диморфизм роста весовых показателей свидетельствует, что мальчики более чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, что согласуется с данными других авторов [13].

Заключение

Оценка морфофункциональных показателей и адаптационных возможностей у детей, проживающих на разном расстоянии от источника запаха, установила, что наиболее низкие значения индекса массы тела выявлены в дошкольных учреждениях, расположенных рядом с предприятием –

источником запаха ($p < 0,001$). Группы с жизненным индексом «ниже среднего» обнаружены только среди мальчиков – максимальная доля с таким показателем (60,0%) выявлена в одном из ближних детских садов к источнику, а минимальная (8,3%) – в самом дальнем, что свидетельствует о повышенной чувствительности их организма к влиянию факторов окружающей среды. Удовлетворительное состояние адаптационных возможностей выявлено у 94,5% обследованных, а напряжение адаптационных возможностей только у 5,5% детей, большинство из которых мальчики. Наиболее высокая доля детей с этой характеристикой (11,1%) обнаружена в группе детского сада, наиболее удаленного от источника запаха.

Полученные результаты свидетельствуют, что использованные критерии позволяют объективно оценивать воздействие неприятных и навязчивых производственных запахов на здоровье населения и могут применяться в дальнейших исследованиях.

Список литературы

1. Бударина О.В., Сабирова З.Ф., Шипулина З.В. Анализ международного опыта изучения влияния загрязнения атмосферного воздуха запахом на здоровье населения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 5. С. 88–92.
2. Blanes-Vidal V., Suh H., Nadimi E.S., Lofstrom P., Ellerman T. Residential exposure to outdoor air pollution from livestock operations and perceived annoyance among citizens. *Environment International*. 2012. No. 40. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.envint.2011.11.010.
3. Claeson A.S., Liden E., Nordin M, Nordin S. The role of perceived pollution and health risk perception in annoyance and health symptoms: a population-based study of odorous air pollution. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2013. No. 86. P. 367–374. DOI: 10.1007/s00420-012-0770-8.
4. Wing S., Horton R.A., Rose K.M. Air pollution from industrial swine operations and blood pressure of neighboring residents. *Environmental Health Perspectives*. 2013. No. 121. P. 92–96. DOI: 10.1289 / ehp.1205109.
5. Odours and Human Health. Environmental Public Health Science Unit, Health Protection Branch, Public Health and Compliance Division, Alberta Health. Edmonton, Alberta. 2017. [Electronic resource]. URL: <https://open.alberta.ca/publications/9781460131534> (date of access: 11.01.2022).
6. Мешков Н.А., Вальцева Е.А. Гигиеническая оценка особенностей фенотипической адаптации человека в зависимости от условий проживания и этногендерной принадлежности // Гигиена и санитария. 2018. № 97 (11). С. 1068–1075. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1068-75.
7. Мешков Н.А., Иванов С.И., Вальцева Е.А., Анциферов Б.М. Адаптационное состояние детского организма как индикатор неблагоприятного влияния окружающей среды // Гигиена и санитария. 2007. № 5. С. 52–53.
8. Глебова Л.А. Гигиеническая оценка формирования нарушения здоровья детского населения при комплексном воздействии факторов окружающей среды в углекислотных центрах Кузбасса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2015. 22 с.
9. Тулякова О.В., Демина Н.Л., Попова Г.А., Сазанова М.Л. Влияние аэротехногенного загрязнения на антропометрические показатели физического развития детей (обзорная статья) // Новые исследования. 2013. № 2 (35). С. 23–33.
10. Сычева Л.П., Бударина О.В., Сабирова З.Ф., Ахальцева Л.В., Росоловский А.П. Цитогенетический статус детей при гигиенической оценке загрязнения атмосферного воздуха веществами, обладающими запахом // Гигиена и санитария. 2016. № 8. С. 765–768. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-765-768.
11. Беляева Н.Н., Бударина О.В., Сабирова З.В., Росоловский А.П., Шипулина З.В. Цитологические показатели слизистых оболочек и состояние адаптации детей, проживающих в районе размещения предприятия – источника запаха // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 11. С. 1080–1086.
12. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.
13. Соболев В.А., Земляная Г.М., Ревазова Ю.А. Проведение медицинских обследований детского населения, проживающего на санитарно-эпидемиологически неблагоприятных территориях // Гигиена и санитария. 2007. № 4. С. 22–27.

УДК 611.018

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ДИНАМИКИ ЭКСПРЕССИИ КАСПАЗЫ-3 И БЕЛКА P53 МНОГОЯДЕРНЫМИ МАКРОФАГАМИ БЦЖ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МЫШЕЙ

Ильин Д.А.

*НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ ФИЦ ФТМ, Новосибирск,
e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

В субпопуляциях макрофагов в культурах перитонеальных клеток интактных и БЦЖ-инфицированных мышей линии BALB/c проводили изучение особенностей экспрессии маркеров апоптоза каспазы-3 и белка p53. В культурах перитонеальных клеток контрольной и экспериментальных групп многоядерные макрофаги обладали различиями в степени интенсивности реализации апоптоза по сравнению с одноядерными. В культурах экспериментальных групп макрофаги имели различную динамику экспрессии маркеров апоптоза, степень резистентности к которому была сопряжена с классом ядерности этих клеток. Характер экспрессии каспазы-3 и белка p53 свидетельствовал о том, что бинуклеарные и многоядерные макрофаги имели большую интенсивность индукции процесса апоптоза по сравнению с одноядерными на все сроки проведения эксперимента. Причем на 3 месяца наблюдения отмечалось снижение численности макрофагов с признаками экспрессии каспазы-3. Тогда как численность макрофагов с экспрессией p53 прогрессивно возрастала. Полученные данные свидетельствуют об особенностях динамики реализации апоптоза у субпопуляций многоядерных макрофагов, разнящихся по классам ядерности, в условиях БЦЖ-инфицированности. Исследование этих аспектов целесообразно, поскольку служит уточнению осуществления апоптоза у макрофагов, играющих значимую роль в патогенезе туберкулезного гранулематоза, вследствие того факта, что клетки макрофагального происхождения составляют основу гранулем.

Ключевые слова: клеточные культуры, иммуноцитохимический анализ, многоядерные макрофаги, апоптоз, каспаза-3, белок p53

IN VITRO STUDY OF THE DYNAMICS OF EXPRESSION OF CASPASE-3 AND P53 PROTEIN BY MULTINUCLEATED MACROPHAGES OF BCG-INFECTED MICE

Ilin D.A.

*Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of FSBRI FRC FTM, Novosibirsk,
e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

In subpopulations of macrophages in cultures of peritoneal cells of intact and BCG-infected BALB/c mice the peculiarities of the expression of markers of apoptosis of caspase-3 and protein p53 were studied. In the cultures of peritoneal cells of the control and experimental groups multinucleated macrophages had differences in the degree of intensity of apoptosis compared with mononuclear ones. In the cultures of the experimental groups macrophages had different dynamics of expression of apoptosis markers the degree of resistance to which was associated with the class of nuclearity of these cells. The nature of the expression of caspase-3 and p53 protein indicated that binuclear and multinucleated macrophages had a greater intensity of induction of the apoptosis process compared to mononuclear ones for all the terms of the experiment. Moreover, for 3 months of observation there was a decrease in the number of macrophages with signs of caspase-3 expression. Whereas the number of macrophages with p53 expression progressively increased. The data obtained indicate the peculiarities of the dynamics of the realization of apoptosis in subpopulations of multinucleated macrophages differing in classes of nuclearity in conditions of BCG infection. The study of these aspects is advisable since it serves to clarify the implementation of apoptosis in macrophages that play a significant role in the pathogenesis of tuberculous granulomatosis due to the fact that cells of macrophage origin form the basis of granulomas.

Keywords: cell cultures, immunocytochemical analysis, multinucleated macrophages, apoptosis, caspase-3, protein p53

К настоящему моменту исследование многоядерных клеток различного происхождения получило свое развитие, нашедшее отражение в научной литературе [1–3]. При этом общеизвестно, что изучение многоядерных клеток является фундаментальной биологической проблемой, затрагивающей различные сферы медико-биологических наук. Одним из аспектов которой мы считаем исследование многоядерных макрофагов (МФ) [4, 5]. В частности, внимания заслуживает изучение вопросов

формирования, функционирования и апоптоза многоядерных МФ [4], играющих роль в патогенезе туберкулезного гранулематоза, по-прежнему остающегося весьма актуальной проблемой современной медицины [6]. Причем многоядерные макрофагальные производные вовлечены в процесс образования гранул [4] и исследована динамика изменения клеточного состава БЦЖ-гранулем [6].

Поскольку количественный состав субпопуляций бинуклеарных и многоядерных

МФ, различающихся по своим структурным и функциональным характеристикам, детерминирован активностью процессов их образования и апоптоза и с последним сопряжен механизм элиминации многоядерных МФ в гранулемах, то актуальным является исследование специфики реализации апоптоза у различающихся по классам ядерности МФ, играющих роль в развитии хронического туберкулезного гранулематоза.

Отмечая несомненную актуальность исследования проблемы апоптоза [7–9], следует указать, что его реализация протекает при контролирующем влиянии белков – регуляторов апоптоза. В частности, можно назвать белки Вах и Bcl-2 [10]. В то же время маркерами апоптоза являются каспаза-3 и белок p53 [9], идентифицируемые методами иммуногистохимического анализа [7], характер экспрессии которых свидетельствует об индукции этого процесса, по-прежнему остающегося малоизученным аспектом проблемы многоядерных МФ при туберкулезном гранулематозе.

Цель работы – изучить среди мононуклеарных, двуядерных и мультиядерных МФ в культурах перитонеальных клеток (ПК) интактных и БЦЖ-инфицированных мышей динамики экспрессии маркеров апоптоза: каспазы-3 и белка p53, в качестве факторов, продукция которых свидетельствует об индукции апоптоза у МФ.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования являлся перитонеальный трансудат мышей линии BALB/c. Цитологическому анализу подвергались МФ данного трансудата, обладающие различным содержанием ядер в них. Были использованы контрольная и опытные группы клеточных культур. Контрольную группу составляли клеточные культуры ПК, которые были выделены от интактных мышей. Экспериментальные группы культур выделяли от мышей, инфицированных микобактериями вакцины БЦЖ. Учет параметров при цитологическом анализе культур клеток проводили через 1, 2, 3 мес. после инфицирования мышей микобактериями из вакцины БЦЖ, которую вводили внутривентрально. Используемая доза на одну мышью составляла 0,5 мг в 0,25 мл физиологического раствора.

Мышей выводили из эксперимента методом дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом [5]. Выделение клеточной взвеси проводили из брюшной полости животных. Культивирование клеточных культур, содержащих 10^6 ПК в 2 мл

среды 199, реализовывали на покровных стеклах. Время инкубации культур ПК составляло 48 ч с использованием термостата при 37 °С. По завершении инкубации клеточных культур их фиксировали водным раствором формальдегида.

Для цитологического анализа культур был применен метод световой микроскопии при 400-кратном увеличении. Определяли относительную численность МФ, содержащих одно, два, три и более ядер. Оценку продукции МФ каспазы-3 и белка p53 осуществляли путем иммуноцитохимического анализа с использованием диагностических наборов моноклональных антител. В качестве признаков продукции МФ вышеуказанных белков учитывали их окраску в светло-коричневый цвет.

Анализ статистических параметров проводился на компьютерной программе «Statistica 8». Учитывали достоверность различий между сравниваемыми средними величинами с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Полученные данные статистического анализа представляли как среднюю арифметическую и ошибку средней. Различия между средними величинами параметров принимали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По мнению автора, прежде всего, необходимо отметить, что согласно результатам проведенного исследования в интактных культурах ПК было зарегистрировано минимальное количество одноядерных МФ с признаками экспрессии маркера апоптоза каспазы-3 в цитоплазме данных клеток при практическом отсутствии таковой у бинуклеарных и многоядерных МФ (табл. 1).

Далее требуется привести тот несомненный факт, что в культурах ПК экспериментальных групп по сравнению с интактным контролем отмечали многократное возрастание на все сроки наблюдения относительной численности МФ, принадлежащих ко всем учитываемым при проведении эксперимента классам ядерности, с иммуноцитохимическими признаками продукции такого фактора, как каспаза-3, безусловно указывающими на реализацию процесса апоптоза МФ (табл. 1).

Максимальная частота встречаемости одноядерных, бинуклеарных и многоядерных МФ, экспрессирующих каспазу-3, была зарегистрирована в группе культур ПК, выделенных от животных, выведенных из эксперимента через 1 мес. после введения им вакцины БЦЖ (табл. 1).

Таблица 1

Доля одноядерных и многоядерных МФ (%), экспрессирующих каспазу-3, в культурах ПК мышей линии BALB/c (M_±m), n = 6

Количество ядер	Интактные	1 мес. после введения БЦЖ	2 мес. после введения БЦЖ	3 мес. после введения БЦЖ
1	1,0 _± 0,1	41,0 _± 2,4*	35,3 _± 1,0*♦	8,5 _± 1,0*♦
2	0	60,0 _± 4,3*	49,0 _± 3,7*♦	20,0 _± 2,0*♦
3 и >	0	66,7 _± 7,0*	48,9 _± 6,0*♦	19,5 _± 2,0*♦

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с контролем; ♦p < 0,05 по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

Таблица 2

Доля одноядерных и многоядерных МФ (%), экспрессирующих белок p53, в культурах ПК мышей линии BALB/c (M_±m), n = 6

Количество ядер	Интактные	1 мес. после введения БЦЖ	2 мес. после введения БЦЖ	3 мес. после введения БЦЖ
1	0,4 _± 0,1	5,0 _± 0,8*	13,8 _± 1,0*♦	19,3 _± 2,0*♦
2	1,0 _± 0,1	14,3 _± 2,5*	22,4 _± 2,0*♦	26,0 _± 2,5*
3 и >	0	8,0 _± 1,0*	27,3 _± 3,0*♦	35,0 _± 4,0*

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с контролем; ♦p < 0,05 по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

При этом относительная численность многоядерных МФ с признаками экспрессии каспазы-3 превосходила таковую у одноядерных и бинуклеарных форм МФ, присутствующих в культурах ПК данной группы (табл. 1). Культуры ПК, выделенных от животных, выведенных из эксперимента на последующие сроки (2 и 3 мес.) наблюдения, характеризовались прогрессивным уменьшением частоты встречаемости МФ, экспрессирующих каспазу-3 (табл. 1). Причем численность бинуклеарных и многоядерных МФ с признаками экспрессии каспазы-3 по-прежнему превосходила по этому показателю одноядерные МФ (табл. 1).

В то же время в отношении динамики изменения уровня показателя частоты встречаемости МФ с признаками экспрессии белка p53 в культурах ПК экспериментальных групп наблюдалась иная тенденция. Можно заметить, что численность экспрессирующих белок p53 МФ, принадлежащих ко всем учитываемым классам ядерности, в культурах ПК, выделенных от БЦЖ-инфицированных животных, в соответствии со сроками их выведения из эксперимента прогрессивно возрастала относительно контроля, характеризующегося минимальным уровнем частоты встречаемости МФ, имеющих экспрессию p53 в ядрах (табл. 2).

В частности, максимальная степень увеличения численности клеток с признаками

экспрессии белка p53 была характерна для дву- и многоядерных МФ (табл. 2). Причем в культурах ПК, выделенных от животных, выведенных из эксперимента через 1 мес. после его начала, наибольшая частота встречаемости клеток, экспрессирующих белок p53, отмечалась в субпопуляции бинуклеарных МФ (табл. 2). Однако при увеличении сроков наблюдения относительная численность многоядерных МФ с экспрессией этого фактора превосходила уровень аналогичного параметра у бинуклеарных и в большей степени у одноядерных МФ (табл. 2).

Здесь необходимо заметить, что в отличие от белка p53 действие каспазы-3 носит необратимый характер, и поэтому детектирование последней является более информативным параметром оценки интенсивности реализации апоптоза. Указанные различия в динамике экспрессии каспазы-3 и белка p53, по-видимому, были обусловлены особенностями экспрессии белков – регуляторов апоптоза и продукции индуцирующих этот процесс медиаторов и, кроме того, степенью резистентности отдельных субпопуляций МФ к влиянию этих факторов.

Далее следует провести сравнительный анализ данных, свидетельствующих о степени интенсивности индукции апоптоза у МФ и взаимно сопоставить особенности экспрессии у МФ каспазы-3 и белка p53.

Итак, представляется возможным утверждать следующее. В культурах ПК, выделенных от животных через 1 мес. после их инфицирования вакциной БЦЖ, отмечали, что средняя суммарная частота встречаемости одноядерных МФ, экспрессирующих такие маркеры апоптоза, как каспаза-3 и белок p53, существенно уступала аналогичному параметру у бинуклеарных и многоядерных МФ (табл. 1 и 2).

В культурах ПК, выделенных от животных через 2 мес. от начала эксперимента, зарегистрировано увеличение численности МФ, имеющих иммуноцитохимические признаки экспрессии маркера апоптоза белка p53, что было справедливо в отношении МФ, принадлежащих ко всем учитываемым классам ядерности, но в то же время отмечено некоторое уменьшение количества одноядерных, бинуклеарных и многоядерных МФ, экспрессирующих каспазу-3 (табл. 1 и 2).

В культурах ПК, выделенных от животных через 3 мес. после их инфицирования вакциной БЦЖ, количество имеющих различные классы ядерности МФ с признаками апоптоза значительно уменьшалось. Это преимущественно происходило за счет снижения числа МФ, экспрессирующих каспазу-3, несмотря на некоторое увеличение доли клеток с признаками экспрессии белка p53 по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (табл. 1 и 2). Данный феномен был, возможно, обусловлен снижением степени продукции апоптотических медиаторов МФ. В то же время относительная численность бинуклеарных и многоядерных МФ в состоянии апоптоза превосходила таковую у одноядерных МФ.

Обсуждая актуальные вопросы апоптоза многоядерных МФ, требуется также упомянуть о том, что при реализации цитологического анализа клеток с признаками апоптоза необходимо учитывать особенности экспрессии каспазы-3 и белка p53. По нашему мнению, не исключено, что МФ, различающиеся по своим структурным и функциональным характеристикам и принадлежащие к различным классам ядерности, несомненно, имеют определенную специфику экспрессии каспазы-3 и белка p53.

Вследствие реализации иммуноцитохимического анализа клеточных культур у МФ выявлялась продукция каспазы-3. В этой связи хотелось бы заметить, что нами выделено несколько различных типов распределения каспазы-3 в эндоплазме МФ, причисленных к неаналогичным классам ядерности. Так, регистрировали одноядерные, бинуклеарные и собственно многоядерные МФ (содержащие три и более ядер) с преимущественной локализацией каспа-

зы-3 в отдельных зонах эндоплазмы. Встречались бинуклеарные МФ с локализацией каспазы-3 в одной из зон периферической области эндоплазмы и (или) с локализацией этих белков вокруг ядер. Бинуклеарные и собственно многоядерные МФ нередко содержали каспазу-3 в межъядерной зоне цитоплазмы. Кроме того, экспрессия белка p53 у бинуклеарных и многоядерных МФ иногда отмечалась не во всех ядрах у клеток с признаками апоптоза.

Указанные варианты локализации в цитоплазме МФ каспазы-3 и экспрессии в их ядрах белка p53, возможно, были обусловлены спецификой осуществления апоптоза у МФ, различающихся по классам ядерности и иным структурно-функциональным характеристикам, что требуется учитывать при иммуноцитохимическом анализе клеточных культур. Например, изучение этих аспектов окажется полезным в плане постижения особенностей реализации апоптоза у МФ и, в частности, регуляции у них экспрессии ядерных и цитоплазматических факторов, что, безусловно, потребует проведения специальных исследований, затрагивающих вопросы индукции и ингибирования апоптоза посредством проапоптотических и антиапоптотических белков – регуляторов данного процесса.

В завершение обсуждения вышеуказанных аспектов следует отметить, что изменения уровней показателя численности МФ характеризовались прогрессивным увеличением частоты встречаемости их бинуклеарных и многоядерных форм в культурах ПК экспериментальных групп по сравнению с контролем. Например, в соответствии с результатами проведенного исследования в культурах ПК экспериментальной группы на 3 мес. наблюдения (период формирования типичных гранулем) относительно контроля зарегистрировано максимальное увеличение численности (по сравнению с другими сроками наблюдения) двуядерных МФ на 41,7 % и полинуклеарных МФ в 4,6 раза.

Согласно мнению автора специфика изменения уровней параметров численности двуядерных, а также мультинуклеарных МФ в клеточных культурах экспериментальных групп связана с интенсивностью процессов мультинуклеации и апоптоза макрофагальных производных. Увеличение количества МФ по сравнению с интактным контролем свидетельствовало о динамике образования указанных клеточных форм в условиях БЦЖ-инфицированности животных. Это указывало на роль процессов мультинуклеации в формировании многоядерных МФ. Оно реализуется посредством

амитотического деления ядер и клеточного слияния [4]. Причем если в физиологических условиях наибольшее значение в мультинуклеации МФ принадлежит амитотическому делению их ядер, то при действии гранулемогенных агентов ведущую роль в формировании многоядерных МФ играет клеточное слияние.

В соответствии с приведенным выше мнением как бинуклеарные, так и мультинуклеарные МФ обладали высокой интенсивностью индукции апоптоза в сопоставлении с одноядерными МФ в клеточных культурах на все сроки проведения эксперимента. В культурах ПК снижалась численность МФ всех классов ядерности с признаками экспрессии каспазы-3 на 3 мес. наблюдения, что является в данном случае более информативным показателем активности апоптоза МФ. Различия по классам ядерности МФ имели различную динамику интенсивности индукции апоптоза, поскольку уровень устойчивости к действию про- и антиапоптотическим факторам у МФ характеризовалась их классом ядерности, предопределяющим морфофункциональные особенности данных гистиоцитарных клеток.

Заключение

В завершение обсуждения комплекса вышеизложенных аспектов хотелось бы заметить, что наблюдаются очевидные различия в характере динамики экспрессии маркеров апоптоза у МФ, класс ядерности которых предопределяет специфику реализации их апоптоза. Тогда как характер изменения количественного состава популяций многоядерных МФ, по всей видимости, детерминируется интенсивностью процесса их апоптоза и напряженностью реакций мультинуклеации, на что указывала позитивная динамика формирования данных гистиоцитарных форм в условиях БЦЖ-инфицированности. Требуется также учесть, что при изучении аспектов апоптоза многоядерных МФ и реализации цитологического анализа культур, содержащих упомянутые клетки, немаловажен факт присутствия определенных различий в структуре этих полинуклеаров. Поэтому детектирование ряда признаков, например характере

ра распределения каспазы-3 в цитоплазме многоядерных МФ и особенностей экспрессии белка p53 в их ядрах служит оптимизации цитологического анализа культур ПК, что должно содействовать повышению достоверности проводимого исследования. Изучение изложенных аспектов актуально в перспективе разработки современных технологий цитологической диагностики и создания эффективных способов терапевтической коррекции туберкулезного гранулематоза, имеющих своей целью соответственно прогнозирование его развития и выбор клеток-мишеней при индукции их апоптоза для терапевтической коррекции этого заболевания.

Список литературы

1. Zhang Z., Zhao Y., Chen G., Li R., Yang J., Sun D. Study of lung toxicity in rats exposed to silica powder with different hard metal constituents. *Toxicol. Ind. Health*. 2018. V. 34. № 7. P. 449–457.
2. Zhao Z., Paguette C., Shah A.A., Atkins K.A., Frierson H.F. Fine Needle Aspiration Cytology of Diffuse-Type Tenosynovial Giant Cell Tumors. *Acta Cytol.* 2017. V. 61. № 2. P. 160–164.
3. Zhou W.L., Li L.L., Qiu X.R., An Q., Li M.H. Effects of Combining Insulin-like Growth Factor 1 and Platelet-derived Growth Factor on Osteogenesis around Dental Implants. *Chin J. Dent. Res.* 2017. V. 20. № 2. P. 105–109.
4. Ильин Д.А. Многоядерные макрофаги. Новосибирск: Наука, 2011. 56 с.
5. Ильин Д.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С. Исследование *in vitro* экспрессии рецепторов CD1, CD14, CD25, CD30, CD35, CD95 макрофагами мышей, инфицированных микобактериями туберкулёза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 172. № 7. С. 52–55.
6. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М., Изд-во РАМН, 2007. 536 с.
7. Noble P., Vyas M., Al-Attar A., Durrant S., Scholefield J., Durrant L. High levels of cleaved caspase-3 in colorectal tumour stroma predict good survival. *Br. J. Cancer*. 2013. V. 108. № 10. P. 2097–2105.
8. Haoues M., Refai A., Mallavialle A., Barbouche M.R., Laabidi N., Deckert M., Essafi M. Forkhead box O3 (FOXO3) transcription factor mediates apoptosis in BCG-infected macrophages. *Cell. Microbiol.* 2014. V. 16. № 9. P. 1378–1390.
9. Kilari B.P., Kotakadi V.S., Penchalaneni J. Anti-proliferative and Apoptotic Effects of *Basella rubra* (L.) Against 1, 2-Dimethyl Hydrazine-induced Colon Carcinogenesis in Rats. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. V. 17. № 1. P. 73–80.
10. Saeedi Borujeni M.J., Hami J., Haghiri H., Rastin M., Sazegar G. Evaluation of Bax and Bcl-2 Proteins Expression in the Rat Hippocampus due to Childhood Febrile Seizure. *Iran J. Child. Neurol.* 2016. V. 10. № 1. P. 53–60.

УДК 616.33-002.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЕВОГО МАСЛА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

Мусаев А.Т., Ахметова Г.Д., Султанова Э.И., Сисенгалиев Е.К., Сегизбаева У.Д.,
Нугманова Д.А., Лулаева Э.С-Э., Индершиев В.А., Халиханов А.Т., Сейдахмет А.А.

*Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, Алматы,
e-mail: musaev.dr@mail.ru*

Актуальность проблемы хронических гастродуоденитов у детей обусловлена не только частотой данной патологии, но и сложностями терапии, профилактики рецидивов заболевания, неэффективностью в ряде случаев реабилитации детей с указанным заболеванием. Целью данной работы являлось изучение эффективности применения пищевых добавок в составе комплекса терапии детей с хроническим гастродуоденитом в периоде обострения для обеспечения ремиссии в короткие сроки. Основную группу представили 30 детей с хроническим гастродуоденитом в возрасте 7–14 лет с давностью заболевания 1–3 года. Все обследуемые дети основной группы, получившие в составе комплексной терапии пищевые добавки в виде соевого масла, по данным эндоскопии имели проявления поверхностного и субатрофического гастродуоденита. Контрольную группу составили также 30 детей аналогичного возраста, больных хроническим гастродуоденитом с идентичной морфо-эндоскопической характеристикой заболевания, не получавшие в составе комплексной терапии пищевых добавок. Применение в составе комплексной терапии рецидивов хронического гастродуоденита у детей пищевых добавок в составе соевого масла оказывает выраженный положительный эффект на динамику купирования клинических проявлений рецидивов патологии, достижение раннего и длительного периода клинической ремиссии хронического гастродуоденита.

Ключевые слова: гастродуоденит, соевое масло, клиника, нутрициология, дети

CLINICAL EVALUATION OF SOYBEAN OIL IN THERAPY OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

Musaev A.T., Akhmetova G.D., Sultanova E.I., Sisengaliev E.K., Segizbaeva U.D.,
Nugmanova D.A., Lulava E.S-E., Indershiev V.A., Khalikhanov A.T., Seydakhmet A.A.
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru

The problem of chronic gastroduodenitis in children has become relevant. The reason of that is not only due to the frequency of this pathology, but also to the complexity of therapy, prevention of relapses of the disease, ineffectiveness in a number of cases of rehabilitation of children. The aim of this work was to study the effectiveness of nutritional supplements in the treatment of children with chronic gastroduodenitis in the period of exacerbation to ensure remission in a short time. The main group was represented by 30 children with chronic gastroduodenitis aged 7-14 years old with disease duration of 1-3 years. All examined children of the main group who received nutritional supplements in the form of soybean oil as part of the complex treatment had manifestations of superficial and subatrophic gastroduodenitis according to endoscopy. The control group also consisted of 30 children of similar age suffering from chronic gastroduodenitis with identical morfo-endoscopic characteristic of the disease, who didn't receive food additives as a part of complex therapy. The use of nutritional supplements in soybean oil in the complex treatment of relapsed chronic gastroduodenitis in children has a pronounced positive effect on the dynamics of relieving the clinical manifestations of the pathology, achieving an early and long period of clinical remission of chronic gastroduodenitis.

Keywords: gastroduodenitis, soybean oil, diagnostics, nutritionology, children

Хронические болезни пищеварительной системы у детей остаются одной из серьезных проблем педиатрии [1]. Несмотря на то, что изучаются и успешно решены целый ряд вопросов, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) сохраняют возрастающую значимость по причине широкой распространенности, частоты рецидивов, осложнений, вовлечения в патологический процесс смежных органов, ее омоложения и недостаточной эффективностью лечения [2–4]. Она обусловлена также последствиями урбанизации общества, возрастающим экологическим неблагополучием окружающей среды, алергизацией

организма и другими факторами. Все это обуславливает необходимость дальнейшего расширения научных исследований в области детской гастроэнтерологии [5–7].

Применение пищевых добавок с содержанием соевого масла в иностранных исследованиях способствовало восстановлению иммунных свойств пищеварительного тракта и снижению частоты и тяжести неинфекционных осложнений у пациентов с заболеваниями ЖКТ [8, 9]. В Германии также было проведено исследование, где детям с гастродуоденальной патологией предлагалось лечение пищевыми добавками на основе рафинированных масел. Данная липидная

эмульсия содержала соевое масло, среднепечечные триглицериды, оливковое масло и рыбий жир. Преимущество состоит в том, что данные масла обладают незаменимыми жирными кислотами (ЖК), омега-3 ЖК и α -токоферолу. Она не только безопасна и хорошо переносима, то также значительно снижает жалобы пациентов и улучшает объективные показатели [10–12].

Актуальность проблемы хронических гастродуоденитов у детей обусловлена не только частотой данной патологии, но и сложностями терапии, профилактики рецидивов заболевания, неэффективностью в ряде случаев реабилитации детей с указанным заболеванием [13, 14].

Цель исследования – изучить возможность и перспективы применения пищевых добавок с соевым маслом в составе комплексной терапии у детей с хроническим гастродуоденитом.

Задачи:

1. Оценить влияние пищевых добавок в составе соевого масла на динамику купирования жалоб хронического гастродуоденита.

2. Выявить возможность достижения раннего и длительного периода клинической ремиссии хронического гастродуоденита у детей.

3. Исследовать выраженность объективных изменений у респондентов до и после терапии.

Материалы и методы исследования

Обследование детей проводилось на базе отделения гастроэнтерологии областной детской клинической больницы Южно-Казахстанской области в период с 2019 по 2021 г.

Всем наблюдаемым детям проведен комплекс общепринятых исследований, ориентированных на гастродуоденальную патологию. Они включали в себя анализ морфологии периферической крови, лабо-

раторные исследования мочевого осадка и физических констант мочи, фиброгастро스코пию, анализ секреторной активности желудка, по показателям у ряда детей проводилась контрастная рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки с барием. Наряду с этим проводились исследования активности трансаминаз крови (АЛТ, АСТ), показатели мочевины крови, общего белка и белковых фракций, показатели гомеостаза на основе малой коагулограммы, копрологические показатели кала на паразитарное носительство.

Основную группу представили 30 детей с хроническим гастродуоденитом в возрасте 7–14 лет с давностью заболевания 1–3 года. Все обследуемые дети основной группы, получившие в составе комплексной терапии пищевые добавки в виде соевого масла, по данным эндоскопии имели проявления поверхностного и субатрофического гастродуоденита. Контрольную группу составили также 30 детей аналогичного возраста, больных хроническим гастродуоденитом с идентичной морфо-эндоскопической характеристикой заболевания, не получавшие в составе комплексной терапии пищевых добавок. Распределение наблюдаемых детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Анамнестические данные у детей основной и контрольной группы, этиологические факторы, давность заболевания и клинические проявления были идентичны, что давало основание для достоверности статистического сопоставления результатов исследования.

Соевое масло детям основной группы назначалось в дозе 15–20 мл 3 раза в день с кефиром. В таком составе дети хорошо воспринимали пищевую добавку без каких-либо субъективных расстройств и нарушений функций желудочно-кишечного тракта. Курс терапии составлял 2 недели.

Таблица 1

Возрастная и половая дифференцировка наблюдаемых детей с проявлениями хронического гастродуоденита

Возрастные группы наблюдаемых детей	Количественные и качественные показатели	
	Мальчики	Девочки
Основная группа		
7–10 лет	6 чел. (40%)	6 чел. (40%)
11–14 лет	9 чел. (60%)	9 чел. (60%)
Контрольная группа		
7–10 лет	6 чел. (40%)	6 чел. (40%)
11–14 лет	9 чел. (60%)	9 чел. (60%)

Результаты всех исследований обрабатывались методом вариационной статистики по Фишеру – Стьюденту. В работе использовался также математический анализ парных корреляционных взаимосвязей между отдельными параметрами исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом анализа эффективности пищевых добавок в составе комплекса терапии детей с хроническим гастродуоденитом явился анализ динамики купирования клинических проявлений в периоде обострения (рис. 1).

Добавление соевого масла в рацион респондентов привело к наибольшему улучшению в 4 из 5 исследуемых показателей (субъективных проявлений боли – на 6%, пальпаторных болей – на 5%, нормализация аппетита – на 7%, уменьшение дисфункции – на 12%) по сравнению с контрольной группой. Тем не менее у 4 из 5 респондентов из основной группы наблюдались симптомы диспепсии, в отличие от контрольной группы, где данный показатель был ниже на 71%.

Это значит, что эффективность применения соевого масла в отношении купиро-

вания симптомов гастродуоденита является высокой, на уровне 80%. По нашему мнению, диспепсический синдром у абсолютного большинства детей основной группы вызван высокой жирностью кефира, куда было добавлено соевое масло. В будущих исследованиях необходимо исключить применение продуктов высокой жирности при планировании экспериментальной терапии против заболеваний ЖКТ.

Относительно субъективных ощущений детей после пройденной терапии, становится очевидно, что 3 из 4 пациентов оценили свое состояние как «хорошее». В контрольной группе данный показатель был на 11% меньше. Разница между респондентами при выборе варианта «удовлетворительно» составила 11% в пользу контрольной группы. За удовлетворительный эффект принимались остаточные проявления обострения ХГД. Об этом свидетельствуют также данные анамнестического наблюдения больных в течение двух лет. Как минимум у 1 из 3 пациентов контрольной группы наблюдались рецидивы ХГД, в то время как у основной группы рецидив данной патологии наблюдался в среднем у 1 из 5 пациентов (рис. 2).

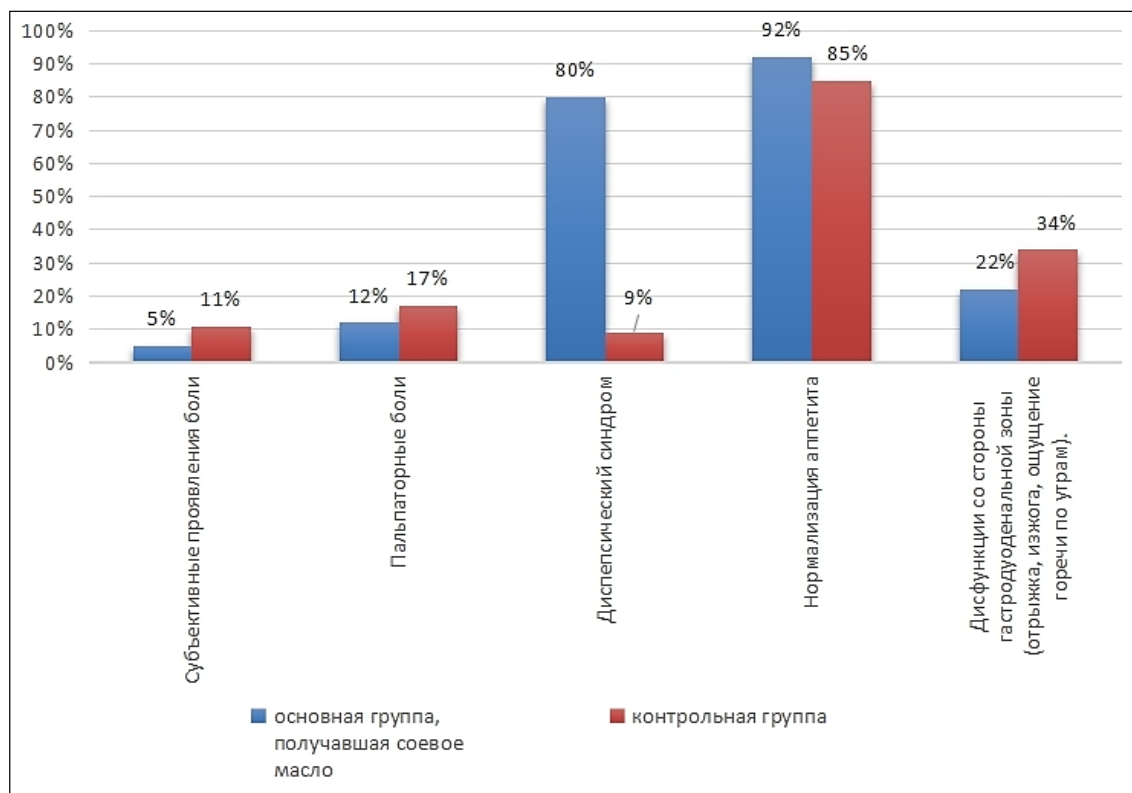


Рис. 1. Влияние пищевых добавок в составе соевого масла на динамику купирования жалоб хронического гастродуоденита

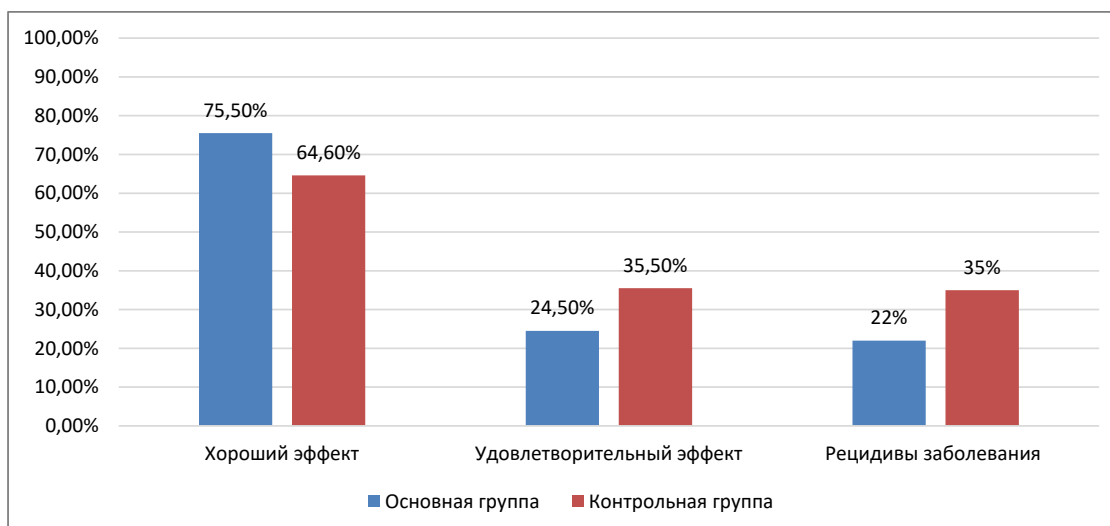


Рис. 2. Субъективная оценка эффективности лечения пациентами

Таблица 2

Показатели фиброгастроуденоскопии до и после терапии

Анализируемые признаки	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Отечность слизистой желудка	30	10 (33,3 %)	30	13 (43,3 %)
Тотальная гиперемия слизистой желудка	22	8 (36,3 %)	19	9 (47,36 %)
Очаговая гиперемия слизистой желудка	8	2 (25 %)	11	4 (36,3 %)
Эрозии слизистой желудка	14	6 (42,8 %)	13	6 (46,15 %)
Отечность слизистой 12-перстной кишки	30	10 (33,3 %)	30	12 (40%)
Тотальная гиперемия слизистой 12-перстной кишки	17	6 (35,3 %)	18	8 (44,4 %)
Очаговая гиперемия слизистой 12-перстной кишки	13	5 (38,46 %)	12	6 (50 %)
Эрозии слизистой 12-перстной кишки	11	5 (45,4 %)	11	7 (63,6 %)
Ригидность и деформация привратника	16	11 (68,8 %)	14	6 (42,8 %)

Данные субъективной оценки позволяют нам заявить, что соевое масло несколько эффективнее в отношении улучшения самочувствия пациентов с ХГД. Следует обратить особое внимание, что применение добавок с соевым маслом позволяет в долгосрочной перспективе достичь ремиссии у большего числа пациентов, применяющих этот метод. Однако данный вопрос по-прежнему требует дальнейшего изучения ввиду небольшой разницы в процентах между контрольной и основной группами в отношении рецидивов.

Следующим этапом исследования служила проверка объективных признаков здоровья респондентов. Были выявлены признаки снижения воспалительных изме-

нений гастродуоденальной зоны, как у контрольной, так и основной группы (табл. 2).

В динамике, у обеих групп детей замечены улучшения по всем исследуемым показателям. Тем не менее при тщательном сравнении выясняется, что после добавления пищевой добавки с соевым маслом показатели воспаления слизистой желудка несколько ниже, чем у контрольной группы. Так, отечность слизистой желудка у основной группы ниже на 10%, слизистой 12-перстной кишки – на 6,7%. Гиперемия слизистой желудка снижена на 11%, 12-ти перстной кишки – на 9–12%. Эрозированность слизистой также ниже у пациентов основной группы, на 3% в желудке и на 18,2% в 12-перстной кишке. Следует

обратить внимание, что у респондентов контрольной группы после терапии патологические изменения в привратнике наблюдались значительно реже, на 24%.

1. Использование соевого масла в лечении хронического гастродуоденита у детей может способствовать купированию его симптомов в 80% случаев.

2. Терапия больных хроническим гастродуоденитом с применением соевого масла способствует уменьшению клинической симптоматики, а также улучшению субъективных признаков, однако, это не обеспечивает полного достижения клинической ремиссии.

3. Применение в составе комплексной терапии хронического гастродуоденита у детей пищевых добавок в составе соевого масла оказывает выраженный положительный эффект на состояние желудка и 12-перстной кишки.

Заключение

Обобщая в целом итоги проведенного анализа, можно констатировать, что пищевые добавки соевого масла в составе комплексной терапии у детей, больных хроническим гастродуоденитом, безусловно, не являются панацеей, обеспечивающей полное выздоровление больных. Однако, как свидетельствуют результаты исследования, анализируемый метод лечения больных хроническим гастродуоденитом в составе базисной терапии способствует более выраженной стабилизации морфофункциональных систем организма. Это положение в полной мере согласуется с общей оценкой итогов терапии обострения хронического гастродуоденита у детей основной и контрольной группы.

Проведенные исследования в данном направлении с основной и контрольной группами детей выявили убедительные и статистически достоверные показатели эффективности включения соевого масла в состав комплексной терапии хронического гастродуоденита у детей. Это проявлялось купированием основных симптомов хронического гастродуоденита за более короткий срок. Стоит отметить, что состояние ремиссии у основной группы длилось дольше, чем у контрольной группы. Таким образом, пищевые добавки с содержанием соевого масла в конечном итоге создавали более благоприятные перспективы стабилизации клинической семиотики.

Список литературы

1. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. No. 6. P. 1380–1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
2. Li Y., Xia R., Zhang B., Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2018. Vol. 37. No. 3. P. 241–259. DOI: 10.1615/JEnvIronPatholToxicolOncol.2018026839.
3. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., Noto A., Nouvenne A., Leandro G., Meschi T., De' Angelis G.L., Di Mario F. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomedica*. 2018. Vol. 89. No. 8-S. P. 88–92. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7921.
4. Jain L. Why Our Gastrointestinal Tract Is So Important. *Clinics in Perinatology*. 2020. Vol. 47. No. 2. P. 15–16. DOI: 10.1016/j.clp.2020.04.003.
5. Calder P.C., Waitzberg D.L., Klek S., Martindale R.G. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020. Vol. 44. No. S1. P. S21–S27. DOI: 10.1002/jpen.1756.
6. Kulak O., Gurram B., Montgomery E.A., Park J.Y. Pediatric autoimmune gastritis: clinical correlates and histologic features. *Human Pathology*. 2021. Vol. 116. P. 31–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.07.002.
7. Shulman R.J. Pediatric Gastroenterology. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018. Vol. 47. No. 4. P. 15–16. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.07.017.
8. Granato D., Blum S., Rössle C., Le Boucher J., Malnoë A., Dutot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2000. No. 24(2). P. 113–118. DOI: 10.1177/0148607100024002113.
9. Manzanares W., Dhaliwal R., Jurewitsch B., Stapleton R.D., Jeejeebhoy K.N., Heyland D.K. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Medicine*. 2013. No. 39(10). P. 1683–1694. DOI: 10.1007/s00134-013-2999-4.
10. Goulet O., Antébi H., Wolf C., Talbotec C., Corriol O., Alcindor L.-G. et al. A New Intravenous Fat Emulsion Containing Soybean Oil, Medium-Chain Triglycerides, Olive Oil, and Fish Oil. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010. No. 34(5). P. 485–495. DOI: 10.1177/0148607110363614.
11. Göbel Y., Koletzko B., Böhles H.J., et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2003. No. 37. P. 161–167. DOI: 10.1097/00005176-200308000-00015.
12. Finn K.L., Chung M., Rothpletz-Puglia P., Byham-Gray L. Impact of Providing a Combination Lipid Emulsion Compared With a Standard Soybean Oil Lipid Emulsion in Children Receiving Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014. No. 39(6). P. 656–667. DOI: 10.1177/0148607114542515.
13. Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Абдурашидова Х.Б. Хроническая гастродуоденальная патология у школьников: клиническая картина и особенности течения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Том 1. № 185. С. 111–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-111-117.
14. Белых М.С., Ермачкова Е.Н., Фролова Е.Н. Особенности течения и лечения НР-ассоциированных гастритов у детей // Смоленский медицинский Альманах. 2021. № 2. С. 49–52. DOI: 10.37903/SMA.2021.2.10.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ОКСИЭТИЛАММОНИЯ МЕТИЛФЕНОКСИАЦЕТАТА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

¹Шитов Л.Н., ¹Джурко Ю.А., ¹Шабров В.Н., ¹Петрова Л.М., ²Кабанова И.А.,
²Кабанов Д.О., ³Малыгин А.Ю., ³Жеребцова О.Н., ³Овечкина Н.А.

¹ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», Ярославль, e-mail: L.schitov@qayar.ru;

²ООО «ФармДирект», Москва, e-mail: irinanova@yandex.ru;

³ГБУЗ ЯО «Ростовская центральная районная больница», Ростов, e-mail: rostovcrb@mail.ru

В пилотном клиническом исследовании на здоровых добровольцах получены данные о фармакокинетических свойствах оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (ОМ), представляющего собой соль триэтанолamina (ТЭА) и 2-(2-метилфенокси)-уксусной кислоты (МФУК) и являющегося активным компонентом препаратов, обладающих иммуностимулирующей и адаптогенной активностью. Исследование проведено на трёх здоровых добровольцах мужского и женского пола, соответствующих общепринятым критериям включения в клинические исследования. Аналитическая часть исследования выполнена с использованием высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием на системе Shimadzu LCMS-8060 (Shimadzu Corporation, Япония). Фармакокинетические расчёты проведены методами некомпартментного анализа в пакете программного обеспечения Phoenix™ WinNonlin® 8.3 (CERTARA, Pharsight, США). Показано, что ТЭА и МФУК при фармакокинетическом анализе могут рассматриваться как индивидуальные соединения. Были получены следующие значения фармакокинетических параметров ТЭА (среднее арифметическое ± стандартное отклонение): C_{max} 893,1 ± 158,4 нг/мл, T_{max} 1,00 ± 0,50 ч, AUC_{0-1} 6527,0 ± 1691,0 нг·ч/мл, AUC_{0-2} 6660,5 ± 1630,8 нг·ч/мл, λ_z 0,13148 ± 0,03230 ч⁻¹, $T_{1/2}$ 5,52 ± 1,51 ч. Аналогичные показатели МФУК были равны: C_{max} 11,347 ± 1,688 мкг/мл, T_{max} 0,58 ± 0,38 ч, AUC_{0-1} 50,707 ± 25,206 мкг·ч/мл, AUC_{0-2} 51,647 ± 25,886 мкг·ч/мл, λ_z 0,22784 ± 0,13740 ч⁻¹, $T_{1/2}$ 3,84 ± 2,08 ч. Полученные результаты и применяемые методические подходы могут быть использованы при планировании и проведении будущих клинических исследований препаратов, содержащих ОМ.

Ключевые слова: фармакокинетика, оксиэтиламмония метилфеноксиацетат, триэтанолamin, 2-(2-метилфенокси)-уксусная кислота, клинические исследования, высокоэффективная жидкостная хроматография, tandemная масс-спектрометрия, некомпартментный анализ

PHARMACOKINETICS OF OXYETHYLAMMONIUM METHYLPHENOXYACETATE IN HEALTHY VOLUNTEERS

¹Shitov L.N., ¹Dzhurko Yu.A., ¹Shabrov V.N., ¹Petrova L.M., ²Kabanova I.A.,
²Kabanov D.O., ³Malygin A.Yu., ³Zherebtsova O.N., ³Ovechkina N.A.

¹LLC «Quinta-Analytica Yaroslavl», Yaroslavl, e-mail: L.schitov@qayar.ru;

²LLC «PharmDirect», Moscow, e-mail: irinanova@yandex.ru;

³PBHI YR «Rostov CDH», Rostov, e-mail: rostovcrb@mail.ru

In the pilot clinical trial in healthy volunteers the data about the pharmacokinetic properties of the drug oxyethylammonium methylphenoxyacetate (OM), the salt of triethanolamine (TEA) and 2-(2-methylphenoxy)-acetic acid (MPAA) with immunostimulating and adaptogenic properties was obtained. The study was conducted on three healthy volunteers (male and female) who met the generally accepted criteria for inclusion in clinical trials. The analytical part of the study was performed using a highly sensitive and selective method of high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection on a Shimadzu LCMS-8060 system (Shimadzu Corporation, Japan). Pharmacokinetic calculations were performed using non-compartmental analysis methods using the Phoenix™ WinNonlin® 8.3 software package (CERTARA, Pharsight, USA). It was shown that TEA and MPAA can be considered as individual compounds in pharmacokinetic analysis. The following values of the pharmacokinetic parameters of TEA were obtained (arithmetic mean ± standard deviation): C_{max} 893,1 ± 158,4 ng/mL, T_{max} 1,00 ± 0,50 h, AUC_{0-1} 6527,0 ± 1691,0 ng·h/mL, AUC_{0-2} 6660,5 ± 1630,8 ng·h/mL, λ_z 0,13148 ± 0,03230 h⁻¹, $T_{1/2}$ 5,52 ± 1,51 h. Pharmacokinetic parameters of MPAA: C_{max} 11,347 ± 1,688 µg/mL, T_{max} 0,58 ± 0,38 h, AUC_{0-1} 50,707 ± 25,206 µg·h/mL, AUC_{0-2} 51,647 ± 25,886 µg·h/mL, λ_z 0,22784 ± 0,13740 h⁻¹, $T_{1/2}$ 3,84 ± 2,08 h. The obtained results and the applied methodological approaches can be used in planning and conducting future clinical trials of drugs containing OM.

Keywords: pharmacokinetics, oxyethylammonium methylphenoxyacetate, triethanolamine, 2-(2-methylphenoxy)-acetic acid, clinical trials, high-performance liquid chromatography, tandem mass spectrometry, non-compartmental analysis

Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (ОМ) является активным компонентом зарегистрированных в Российской Федерации препаратов «Трекрезан», «Трекресил», «Трекрезолд», обладающих иммуности-

мулирующей и адаптогенной активностью. ОМ стимулирует выработку α- и γ-интерферонов, влияет на иммунный статус организма за счёт активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, сти-

мулирует фагоцитарную активность макрофагов [1–3]. В связи с широкой востребованностью в медицинской практике препаратов, обладающих указанными фармакологическими свойствами, проведение клинических исследований, направленных на глубокое и всестороннее изучение характеристик применяемых препаратов ОМ, является актуальной задачей. Важным аспектом клинических исследований лекарственных препаратов является оценка их фармакокинетических параметров; вместе с тем сведения, представленные в доступных источниках, недостаточны для формирования полного представления о фармакокинетике ОМ у человека. Исходя из изложенного, в задачи выполненной работы входила оценка фармакокинетики ОМ в рамках пилотного клинического исследования на минимальном числе субъектов с дальнейшим использованием полученной информации для планирования будущих исследований, включая сравнительные исследования фармакокинетики, проводимые в рамках разработки и регистрации воспроизведённых лекарственных препаратов. Поскольку ОМ представляет собой соль, образованную органическим основанием (триэтаноламин, ТЭА) и органической кислотой (2-(2-метилфенокси)-уксусная кислота, МФУК), исследование выполнено исходя из предположения о том, что в биологических средах происходит диссоциация ОМ и возможно измерение концентраций ТЭА и МФУК как индивидуальных соединений (рис. 1).

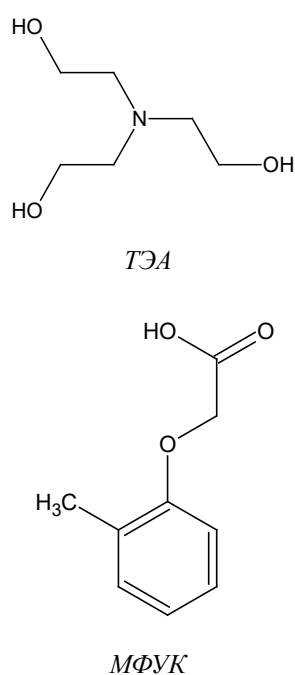


Рис. 1. Структурные формулы ТЭА и МФУК

Целью представленного исследования является оценка фармакокинетических параметров оксиэтиламмония метилфеноксиацетата у здоровых добровольцев при однократном пероральном приёме в форме таблеток.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены три добровольца (двое мужчин и одна женщина) в возрасте от 23 до 32 лет, клинически здоровые, с нормальными показателями физического обследования, без отклонений в показателях клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи, с отрицательными тестами на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, COVID-19, наркотические и сильнодействующие вещества и алкоголь (а также отрицательный тест на беременность для субъекта женского пола), не осуществлявших донорскую сдачу крови в течение предшествующих двух месяцев, не принимающих участия в других клинических исследованиях, не принимавших за последние 60 дней лекарственных препараты, оказывающие выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и другие системы, не принимавших за последние 72 часа алкоголь, пищу и напитки, содержащие метилксантины (чай, кофе, кола, энергетические напитки, шоколад), а также цитрусовые и клюкву (включая соки, морсы).

Добровольцы принимали натошак препарат «Трекрезан», таблетки, 200 мг, производитель АО «Фармпроект», Россия.

Отбор проб крови для оценки фармакокинетики осуществлялся в следующие моменты времени: 0 минут (до приёма препарата), через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 9 ч, 12 ч, 18 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч после приёма препарата (всего 16 отборов проб). Кровь отбирали с помощью постоянного катетера, установленного в вену, в вакуумные центрифужные пробирки объёмом 5 мл, содержащие трикальциевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (К₃ЭДТА) в качестве антикоагулянта. После отбора крови образцы центрифугировали при температуре +4 °С, полученную плазму помещали в криопробирки, замораживали и хранили при температуре не выше -40 °С.

В качестве аналитического стандартного образца для количественного определения ТЭА и МФУК использовали оксиэтиламмония метилфеноксиацетат, субстанция-порошок; производитель АО «Активный компонент» (Россия), серия АКП 750921, дата производства 09.2021, годен до 10.2023.

Подготовку проб осуществляли методом осаждения белков (депротеинизации). К аликвоте плазмы объёмом 100 мкл добавляли 400 мкл ацетонитрила, перемешивали, подвергали центрифугированию, надосадочную жидкость использовали для анализа.

Количественное определение ТЭА и МФУК было выполнено с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектором Shimadzu LCMS-8060 (Shimadzu Corporation, Япония). В связи с выраженными различиями физико-химических свойств рассматриваемых веществ проводился отдельный анализ с использованием индивидуальных аналитических методик.

Хроматографическая колонка Luna 3 μm HILIC 200 \AA , 150 x 3.0 mm (Phenomenex), компоненты подвижной фазы: ацетонитрил, 40 mM формиат аммония, вода деионизированная ультрачистая; ионизация электро-распылением; детектирование в режиме мониторинга выбранных реакций превращения иона прекурсора в дочерние ионы: m/z 150 \rightarrow 70, 150 \rightarrow 88, 150 \rightarrow 132, полярность – положительная. Диапазон измеряемых концентраций ТЭА: 5 – 3750 нг/мл.

Хроматографическая колонка Luna 5 μm C18 100 \AA , 100 x 4.6 mm (Phenomenex), компоненты подвижной фазы: метанол, 0,1% муравьиная кислота, вода деионизированная ультрачистая; ионизация электро-распылением; детектирование в режиме мониторинга выбранных реакций превращения иона прекурсора в дочерний ион: m/z 166 \rightarrow 107, полярность – отрицательная. Диапазон измеряемых концентраций МФУК: 0,05 – 15 мкг/мл.

Расчёты концентраций выполнены по уравнению калибровочного графика (8 калибровочных точек) с использованием линейной функции.

Расчёты фармакокинетических параметров и статистическая обработка данных выполнены с использованием пакета программного обеспечения PhoenixTM WinNonlin[®] 8.3 (CERTARA, Pharsight, США). Методами некомпартментного анализа рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: C_{max} – максимальная концентрация в плазме, T_{max} – время достижения максимальной концентрации, AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от момента приёма препарата до времени последнего отбора крови, при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения, $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кри-

вой «плазменная концентрация – время» с момента приёма препарата до бесконечности, отношение $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$, λ_z – константа скорости терминальной элиминации, $T_{1/2}$ – период полувыведения из плазмы. Графические иллюстрации фармакокинетических профилей построены с помощью Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение

Все включённые добровольцы завершили исследование, нежелательные явления отсутствовали. Образцы плазмы крови были отобраны и проанализированы согласно запланированным процедурам.

На рис. 2 представлены примеры хроматограмм ТЭА и МФУК: образцы blank (интактной) плазмы, полученные от здоровых доноров, не принимающих лекарственных препараты, и модельные калибровочные образцы на уровне нижнего предела количественного определения (НПКО) и верхнего предела количественного определения (ВПКО). На хроматограммах blank образцов отсутствуют значимые пики в области времени удерживания аналитов, что свидетельствует о достаточной селективности аналитических методик. В диапазонах измеряемых концентраций наблюдалась линейная зависимость площади хроматографических пиков от концентраций аналитов; расчётные значения концентраций калибровочных образцов находились в пределах 15% от номинальных.

В табл. 1 и 2 приведены фармакокинетические параметры ТЭА и МФУК, рассчитанные по результатам выполненных измерений концентраций.

На рис. 3 и 4 представлены усреднённые фармакокинетические кривые; данные кривые имеют профиль, характерный для однократного перорального приёма, включающий фазу абсорбции (нарастания концентрации), достижения максимального значения концентрации с последующим снижением (фаза элиминации). На фармакокинетических кривых отсутствуют какие-либо специфические особенности (не наблюдается мультипикового характера кривой, многостадийной элиминации, признаков энтерогепатической циркуляции и т.п.).

Полученные результаты подтверждают исходно сформулированное предположение о том, что при фармакокинетическом анализе ТЭА и МФУК могут рассматриваться как индивидуальные соединения.

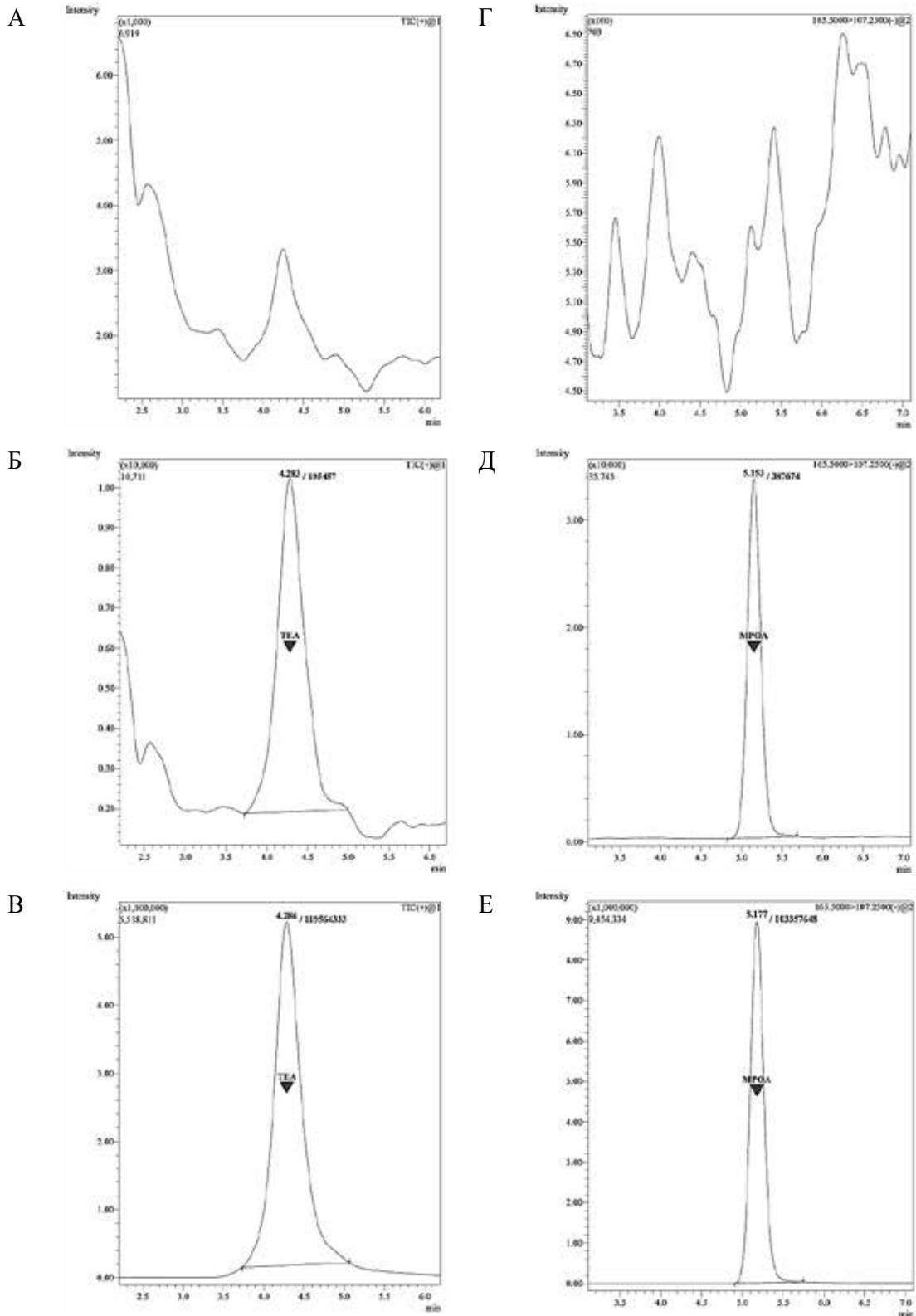


Рис. 2. Примеры хроматограмм ТЭА и МФУК: А, Г – бланковые образцы; калибровочные образцы: В – 5 нг/мл ТЭА (НПКО), В – 3750 нг/мл ТЭА (ВПКО), Д – 0,05 мкг/мл МФУК (НПКО), Е – 15 мкг/мл МФУК (ВПКО)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ТЭА

№ добр.	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , ч	AUC_{0-t} , нг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	$AUC_{0-t} /$ $AUC_{0-\infty}$	λ_z , ч ⁻¹	$T_{1/2}$, ч
01	1065,8	1,00	8456,9	8509,2	99,38	0,09597	7,22
02	754,4	0,50	5304,6	5426,0	97,76	0,15909	4,36
03	859,2	1,50	5819,5	6046,2	96,25	0,13938	4,97
M	893,1	1,00	6527,0	6660,5	97,80	0,13148	5,52
SD	158,4	0,50	1691,0	1630,8	1,57	0,03230	1,51
%CV	17,74	50,00	25,91	24,48	1,60	24,56	27,34

M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, % CV – коэффициент вариации

Таблица 2

Фармакокинетические параметры МФУК

№ добр.	C_{\max} , мкг/мл	T_{\max} , ч	AUC_{0-t} , мкг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, мкг·ч/мл	$AUC_{0-t} /$ $AUC_{0-\infty}$	λ_z , ч ⁻¹	$T_{1/2}$, ч
01	11,171	1,00	64,953	65,726	98,82	0,18645	3,72
02	9,753	0,25	21,603	21,774	99,22	0,38118	1,82
03	13,116	0,50	65,563	67,443	97,21	0,11590	5,98
M	11,347	0,58	50,707	51,647	98,42	0,22784	3,84
SD	1,688	0,38	25,206	25,886	1,06	0,13740	2,08
%CV	14,88	65,47	49,71	50,12	1,08	60,31	54,28

M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, % CV – коэффициент вариации

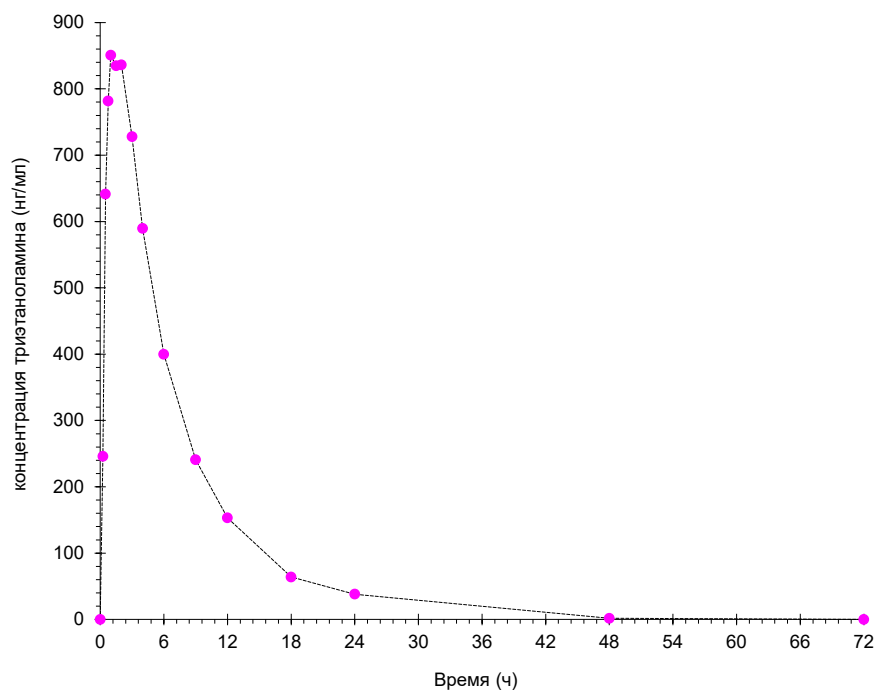


Рис. 3. Усреднённая фармакокинетическая кривая ТЭА

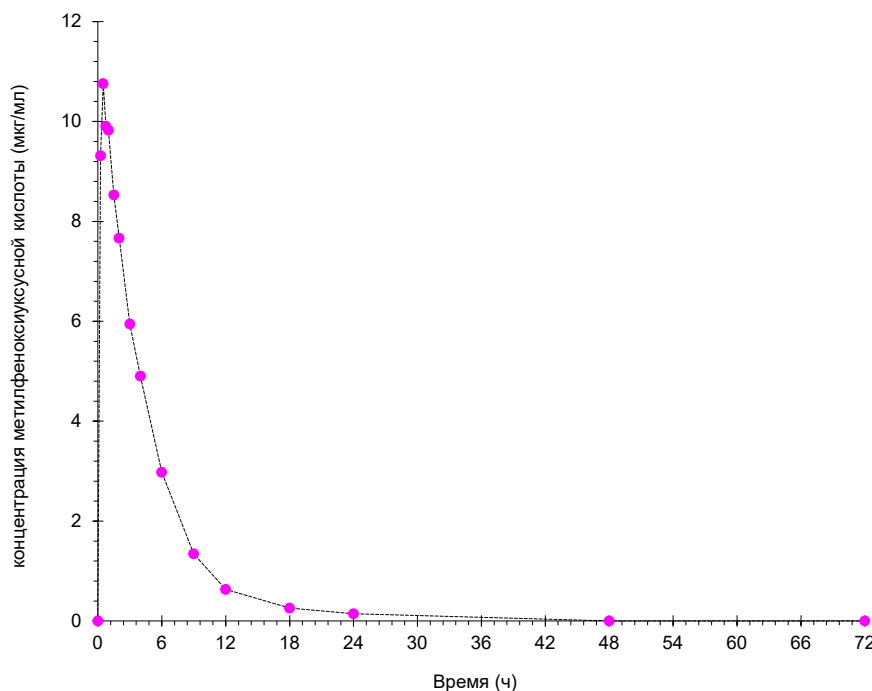


Рис. 4. Усреднённая фармакокинетическая кривая МФУК

Наблюдаемые концентрации МФУК более чем в 10 раз превышают концентрации ТЭА: средние значения C_{max} составляют 11,347 мкг/мл и 0,8931 мкг/мл (893,1 нг/мл) для МФУК и ТЭА соответственно. При этом ТЭА характеризуется более медленным всасыванием и выведением по сравнению с МФУК: средние значения T_{max} составляют 1,00 ч и 0,58 ч для ТЭА и МФУК соответственно, средние значения $T_{1/2}$ — 5,52 ч и 3,84 ч для ТЭА и МФУК соответственно. В течение периода наблюдения 72 ч наблюдается полная элиминация обоих соединений. Исходя из полученных данных, достаточный период отбора проб для полного описания фармакокинетических кривых ТЭА и МФУК составляет 48 ч.

Закключение

В выполненной работе получены сведения, уточняющие недостаточно описанные в ранее опубликованной литературе параметры фармакокинетики ОМ. Применяемая биоаналитическая методология соответствует поставленным задачам, обладая достаточными параметрами чувствительности и селективности. Данные результаты

и методические подходы могут быть использованы при планировании и проведении будущих клинических исследований препаратов, содержащих ОМ, с учётом актуальных требований Надлежащей клинической практики (GCP) и регуляторных документов [4, 5].

Список литературы

1. Трекрезан. Таблетки. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ. ЛСР-008909/09-250316.
2. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т. 12. № 2. С. 12–27.
3. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения простудных воспалительных заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13. № 2. С. 61–65.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085/> (дата обращения: 10.01.2022).
5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К, 2013. 328 с.

ОБЗОРЫ

УДК 618.3:616.72-002.772

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**Петров Ю.А., Палиева Н.В., Вафина А.Р.**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com, nat-palieva@yandex.ru*

Ревматоидный артрит способен значительно ухудшать качество жизни, пациентам необходима длительная терапия и поддержание состояния ремиссии на протяжении всей жизни. Женщинам с данным заболеванием необходимо серьезно относиться к планированию беременности, во избежание обострений заболевания и появления сопутствующих патологий, способных вызвать нарушение фертильности. В данной статье изучается значимость и актуальность проблемы ревматоидного артрита на этапе планирования и ведения беременности, а также в послеродовом периоде. Рассматриваются плюсы и минусы различных групп препаратов, которые используются в лечении ревматоидного артрита, их влияние на здоровье матери и плода, возможность использования данных препаратов в прегравидарной подготовке женщины и мужчины. В статье представлены данные о безопасном лечении обострений ревматоидного артрита в период лактации. Рассматривается возможность воздействия лекарств на ребенка при поступлении их с молоком матери. Описаны данные исследований о влиянии препаратов на детский организм в зависимости от периода полувыведения и их количества. Оцениваются риски возникновения неблагоприятных исходов беременности, низкого уровня фертильности у женщин с ревматоидным артритом, анализируются их возможные механизмы.

Ключевые слова: беременность, ревматоидный артрит, противовоспалительные препараты, маловесный ребенок, кортикостероиды

PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**Petrov Yu.A., Palieva N.V., Vafina A.R.**

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com, nat-palieva@yandex.ru*

Rheumatoid arthritis can significantly worsen the quality of life; patients need long-term therapy and maintenance of remission throughout their lives. Women with this disease need to take pregnancy planning seriously in order to avoid exacerbations of the disease and the appearance of concomitant pathologies that can cause fertility disorders. This article examines the significance and relevance of the problem of rheumatoid arthritis at the stage of planning and management of pregnancy, as well as in the postpartum period. The pros and cons of various groups of drugs that are used in the treatment of rheumatoid arthritis, their impact on the health of the mother and fetus, the possibility of using these drugs in the pre-pregnancy preparation of women and men are considered. The article presents data on the safe treatment of exacerbations of rheumatoid arthritis during lactation. The possibility of the effect of drugs on the child when they are received with mother's milk is being considered. The data of studies on the effect of drugs on the child's body, depending on the half-life and their quantity, are described. The risks of adverse pregnancy outcomes, low fertility, in women with rheumatoid arthritis are assessed, their possible mechanisms are analyzed.

Keywords: pregnancy, rheumatoid arthritis, anti-inflammatory drugs, small baby, corticosteroids

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, заключающееся в системном эрозийном воспалительном поражении суставов и внутренних органов, природа происхождения которого до сих пор остается неизвестной. Длительное течение ревматоидного заболевания приводит к ранней инвалидности и снижению продолжительности жизни пациентов. Ревматоидный артрит встречается в любом возрасте и у представителей обоего пола, и даже детский возраст не является исключением, но все же преимущественно у женщин (в 3 раза чаще, чем у мужчин), в основном в трудоспособном возрасте, и, что очень важно, наиболее часто поражает женщин именно детородного возраста [1, 2]. По данным статистического анализа, ежегодно

заболевает 8,7 на 100 000 женщин в возрасте 18–34 лет и до 36,2 на 100 000 в возрасте 35–44 лет. Как правило, женщины, живущие с данной патологией и получающие специфическую фармакотерапию, при планировании беременности могут столкнуться с рядом проблем. Большинство препаратов, которые используются для контроля ревматоидного артрита, могут влиять не только напрямую на фертильность женщины, но и опосредованно на ее потомство и, в частности, на иммунную систему новорожденного. С другой стороны, сама беременность способна спровоцировать обострение заболевания, что и определяет интерес к этому соматическому, экстрагенитальному заболеванию акушеров-гинекологов и необходимость освещения данной патологии [1, 3].

Разработка современных методов профилактики, диагностики, лечения различных экстрагенитальных заболеваний у беременных – один из самых злободневных вопросов акушеров-гинекологов и врачей общеклинической практики, а также специалистов узких направленностей.

Цель работы – анализ источников научной медицинской литературы, актуальных материалов научно-исследовательских работ, посвященных современным представлениям о планировании и ведении беременности у женщин с ревматоидным артритом.

Ранее указывалось, что ревматоидный артрит негативно влияет на женскую фертильность, нарушая способность организма к зачатию. Если дебют ревматоидного артрита приходится на детский возраст, то в зрелом возрасте велика вероятность бесплодия. Однако при успешном контроле над заболеванием нет явных причин, по которым женщина с данным ревматическим процессом не сможет забеременеть [4].

Поэтому для этой группы женщин очень важна прегравидарная подготовка. Исследования показывают, что у женщин с ревматоидным артритом отмечается меньшее количество детей, чем у населения в целом, по ряду физиологических причин. К ним относят овulatoryную дисфункцию, эндометриоз, изменения в цитокиновом составе (критически важные для имплантации эмбриона), аномальное функционирование Т-клеток, хроническое использование нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов. Отмечают также, что более низкий репродуктивный потенциал может быть связан и с психоэмоциональной тревожностью этих женщин. Их мнительность может быть связана со снижением полового влечения, опасениями по поводу своей способности заботиться о детях, возможным негативным/тратогенным влиянием самого заболевания на будущее потомство или же лекарственных средств, используемых для управления заболеванием, а также возможным наследованием ревматоидного артрита [4, 5].

Между тем считается доказанным, что гестация благоприятно влияет на течение заболевания и в основном для ревматического процесса характерна ремиссия. Причем клиническое улучшение у пациенток с ревматоидным артритом отмечается начиная с ранних сроков беременности и проходят не только признаки артрита, но и другие симптомы болезни. Наиболее благоприятной группой беременных с РА по данному варианту течения заболевания считаются отрицательные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому

цитруллинированному пептиду (Ат к ЦЦП). Наиболее вероятным объяснением этого является перестройка иммунного ответа при беременности. Как известно, происходит переход с Th1 на Th2 тип иммунного ответа, а также определенная иммуномодуляция в трансплацентарном барьере, наведенная плодом [6, 7].

Прогрессию аутоиммунного воспалительного процесса возможно ожидать в случае тяжелых форм ревматоидного артрита, для которых присущи выраженная внесуставная симптоматика, связанная с поражением сердца, почек, легких и других органов и систем, а также у положительных по РФ и/или по Ат к ЦЦП. А вот уже прогрессия ревматоидного артрита на фоне гестации приводит к осложненному течению беременности и неблагоприятным исходам родов. Наиболее частыми являются невынашивание беременности, тяжелые формы фетоплацентарной недостаточности, вплоть до задержки внутриутробного роста плода, различная степень недоношенности, а соответственно, и незрелости новорожденного с сопутствующим объемом неонатальной заболеваемости [1, 8, 9, 10].

В то же время после беременности, напротив, в большинстве случаев (до 90%) наблюдается реактивация или манифестация ревматоидного процесса и довольно выраженная. Самое неприятное заключается в том, что именно для женщин с РА лактация является негативным фоном, способствующим стимуляции клинического проявления заболевания. Указывается, что у кормящих грудью женщин в 3–5 раз чаще развиваются тяжелые формы ревматоидного процесса [10, 11].

Доказана связь активных прогрессирующих форм ревматоидного артрита с рождением детей с низкой массой тела. Кроме того, от 3 до 5% новорожденных от матерей с острым течением заболевания могут иметь врожденные дефекты. Это происходит из-за эмбрио- и фетотоксического влияния некоторых противоревматических препаратов, которые могут нарушить формирование плода. Риск неблагоприятных исходов беременности, связанных с недонашиванием беременности, у женщин с ревматоидным артритом выше, чем у любых других беременных женщин, даже если ревматоидный артрит хорошо контролируется. В отношении наследуемости ревматоидного артрита ситуация относительно спокойная. Да, наследуемость заболевания есть, однако данный риск очень мал [12].

Причиной репродуктивных неудач в случае ревматоидного артрита может быть и то, что нередко женщины, зная о своей

беременности, прекращают прием некоторых противоревматических препаратов и по результату наблюдается ухудшение симптомов заболевания и его прогрессия на фоне гестации. Большинство противоревматических лекарств имеют маркировку «не для использования во время беременности» из-за известного тератогенного эффекта, либо поскольку не проводились исследования на беременных женщинах или объем их был очень мал и, соответственно, трудно гарантировать их безопасность для использования во время беременности. И даже если имеются экспериментальные данные исследований препаратов на самках животных, они часто не могут быть применимы к людям [4, 13].

Многие по поводу ревматоидного артрита принимают нестероидные противовоспалительные препараты для облегчения боли и скованности, связанных с ним. Высокие дозы этих препаратов связывают со снижением фертильности у женщин, что следует учитывать в ходе планирования беременности. Нестероидные противовоспалительные препараты считаются безопасными для приема в первом и втором триместрах беременности, но следует избегать их прием после 32 недели, поскольку они потенциально опасны для сердечно-сосудистой системы плода и далее новорожденного [7, 8, 14]. Эти препараты безопасно принимать во время грудного вскармливания, и многие женщины считают их полезными для лечения боли после родов в случае оперативного родоразрешения. Если ревматоидный артрит имеется у полового партнера, то мужчинам нестероидные противовоспалительные препараты не запрещены на этапе планировании беременности, так как не влияют на уровень их фертильности [6].

Некоторым женщинам и мужчинам назначают ингибиторы циклооксигеназы-2. Сегодня отсутствует достаточная доказательная научно-исследовательская база об их безопасности во время зачатия, беременности или в ходе грудного вскармливания. Зная об этом, мужчинам и женщинам рекомендуется избегать приема этих лекарств при зачатии ребенка, а женщинам и далее во время беременности и кормления грудью [15].

Низкие и средние дозы кортикостероидов можно безопасно использовать в любой ситуации: и во время зачатия, и беременности, и кормления грудью. Однако кортикостероиды следует использовать в минимально возможных дозах для контроля заболевания, поскольку более высокие дозы связаны с возможными неблагопри-

ятными исходами беременности (например, преждевременный разрыв плодных оболочек), а также с повышенным риском гипертонии и гестационного сахарного диабета. Существует предположение, что дозы преднизолона $> 7,5$ мг/день могут снизить фертильность у женщин. Для мужчин кортикостероиды также безопасны для репродукции, как и в случае с нестероидными противовоспалительными препаратами [3, 9, 16].

Цитостатик метотрексат, нередко применяемый у пациентов с ревматоидным артритом, действует как антагонист фолиевой кислоты. Даже низкие дозы способны негативно отразиться как на здоровье женщины, так и на развитии плода. Прием препарата во время беременности может быть чреват ограничением роста, гипоплазией надглазничных гребней, аномальной оксификацией черепа, маленькими, низко посаженными ушами, микрогнатиями и аномалиями конечностей. При планировании беременности женщина должна отказаться от приема метотрексата минимум за три месяца до зачатия [6].

Сульфасалазин также является антагонистом фолиевой кислоты. В основном он используется для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Результаты исследований относительно влияния сульфасалазина на репродуктивную функцию, беременность, плод и новорожденного противоречивы. Обычно низкие дозы считаются безопасными при беременности. Но помня о его антагонизме с фолатами, необходимо принимать сульфасалазин при беременности совместно с фолиевой кислотой [6].

Еще одним безопасным при беременности препаратом для лечения ревматоидного артрита является гидроксихлорохин, относящийся к группе противомаларийных препаратов [6]. А вот лефлуномид, который подавляет синтез пиримидина, категорически нельзя использовать на этапе зачатия и беременности. Данные о безопасности использования этого препарата ограничены, в связи с чем женщинам рекомендуется прекратить прием лефлуномида за два года до зачатия [17].

Азатиоприн и циклоспорин относятся к второй линии препаратов лечения РА, но сведений недостаточно для использования их при беременности. В основном имеющиеся данные об их эффектах на гестацию поступают от пациентов, перенесших трансплантацию. Существует вероятность ограничения роста плода и недоношенности беременности, но трудно определить, связаны ли риски со статусом трансплантата или лекарствами. Однако циклоспорин, в отличие от азатиоприна, принято считать

безопасным при беременности, возможно это связано с так называемыми данными реальной клинической практики [18].

Исследования показали, что при приеме биологических препаратов – этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пегола и голимумаба – практически не наблюдается увеличения неблагоприятных исходов беременности у младенцев (например, аномалии развития плода), матери которых забеременели во время приема ингибиторов фактора некроза опухоли [19].

При этом важно помнить, что все препараты имеют разную химическую структуру, поэтому влияние их неравнозначное. Терапия ими считается безопасной для женщин при попытке зачать ребенка и, как правило, до конца второго триместра. Однако их трансплацентарный переход различен. Так, цертолизумаб пегол не проникает через плаценту и поэтому считается безопасным для использования в течение всей беременности, если это клинически необходимо [10, 20], а вот этанерцепт и адалимумаб проникают через плаценту и могут повлиять на иммунную систему ребенка, если мать будет принимать их в третьем триместре [9, 21, 22]. Однако также считаются безопасными для использования во время беременности, если это явно необходимо [11].

У многих женщин с ревматоидным артритом в период ремиссии роды такие же, как у здоровой беременной женщины. Однако в период обострения возможны изменения в костной системе, что влияет на «подвижность» бедер, что может привести к неблагоприятному исходу. Также многие женщины с данной патологией обнаруживают, что ревматоидный артрит возвращается или обостряется через 2–3 месяца после родов (вероятно, это связано с гормональным избытком) [23–25].

В послеродовом периоде женщинам также необходима терапия ввиду возникновения частых эпизодов обострения ревматоидного артрита. Выбор поддерживающей терапии должен зависеть от особенностей влияния групп препаратов на состояние здоровья кормящей матери. Необходимо проанализировать факт передачи малых доз препаратов с молоком матери ребёнку и возможные последствия на его организм. Наиболее безопасными препаратами являются: глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, они могут вводиться кормящим матерям при рождении ребёнка. Если необходима иммуносупрессивная терапия, обычно применяются аминохинолиновые препараты и сульфасалазин [16].

Максимальное содержание преднизолона в молоке наблюдалось через 2 ч после приема внутрь с быстрым его снижением. Поскольку дети получали менее 0,1 % от общей дозы преднизолона у матери, побочных реакций обычно не наблюдалось даже при высоких дозах препарата у матери. Нет четких данных об использовании дексаметазона и бетаметазона у кормящих матерей.

При кормлении в грудном молоке задерживается лишь небольшое количество нестероидных противовоспалительных препаратов, так как у данной группы препаратов короткий период полувыведения. Исключением является пироксикам, он не рекомендован к использованию в периоде кормления из-за длительного периода полувыведения. Однако большинство нестероидных противовоспалительных препаратов совместимы с лактацией. Чтобы уменьшить количество препаратов, следует принимать их во время или сразу после грудного вскармливания. Ибупрофен часто предпочитают из-за очень низких концентраций в молоке, короткого периода полураспада и разрешенного использования лекарств у детей в дозах, значительно превышающих содержание в грудном молоке [21, 26].

Некоторые препараты представляют опасность ввиду их способности к замедлению роста, угнетения механизмов работы иммунной системы и активации опухолевидной активности у детей. Врачи должны оповещать кормящих матерей о потенциальной опасности приёма метотрексата, циклоспорина, азатиоприна [1, 18, 27].

Таким образом, задача терапевта (ревматолога) и акушера-гинеколога осведомить планирующих семью мужчину и женщину, страдающих ревматоидным артритом, о разрешенных препаратах на различных этапах планирования беременности, возможных рисков и последствиях. Важно поддерживать позитивные отношения с беременной и ее семьей и продолжать наблюдать ее после рождения ребенка, ведь данный период также является значимым в жизни новорожденного и его родителей.

Список литературы

1. Кошелева Н.М., Матянова Е.В., Федорова Е.В., Клименченко Н.И. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы // Научно-практическая ревматология. 2019. № 3. С. 180–185.
2. Иванов Д.О. Руководство по перинатологии: в двух томах. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2019. 936 с.
3. Страчунский Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs/npvs.shtml> (дата обращения: 16.08.2021).

4. Provost M., Eaton J.L., Clowse M.E.B. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 27. P. 308–314. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000058.
5. Багновская А.Г., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Влияние прегравидарной подготовки на исходы беременности // *Здоровая мать – здоровое потомство: материалы внутривузовой научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 06 февраля 2020 года)*. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского государственного медицинского университета, 2020. С. 44–51.
6. Jethwa H. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2019. Vol. 46. No. 3. P. 245–250. DOI: 10.3899/jrheum.180226.
7. Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M. et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev.* 2019. Vol. 18. P. 164–176. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.008.
8. Turesson C. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Intern. J. Adv. Rheum.* 2007. Vol. 5. P. 72–79. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-356-362.
9. Smith C.J., Förger F., Bandoli G., Chambers C.D. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and women with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019. Vol. 71. P. 1019–1027. DOI: 10.1002/acr.23730.
10. Tsao N.W., Rebic N., Lynd L.D. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2020. Vol. 59. P. 1808–1817.
11. Ostensen M. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2015. Vol. 14. P. 376–386. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.011.
12. De Cock D., Brants L., Soenen I. et al. A systematic review on the effect of DMARDs on fertility in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020. Vol. 50. No. 5. P. 873–878.
13. Versteeg G.A., Steunebrink L.M.M., Vonkeman H.E. et al. Long-Term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37. P. 1189–1197.
14. Brouwer J. Subfertility in women with rheumatoid arthritis and the outcome of fertility assessments. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017. Vol. 69. P. 1142–1149. DOI: 10.1002/acr.23124.
15. Arleevskaya M.I. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *BMJ open.* 2014. Vol. 8. No. 4. P. 343–351.
16. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-СИТИ, 1996. 345 с.
17. Mozaffari S., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: a systematic review with meta-analysis. *Hum Exp Toxicol.* 2015. Vol. 34. No. 5. P. 445–459.
18. Dougados M., Emery P., Lemmel E.M. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIF 6-month. *J. Rheum.* 2003. Vol. 30. P. 672–679.
19. Boltayev K.J., Naimova Sh.A. Risk factors of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis. *WJPR (World Journal of Pharmaceutical Research)* 2019. Vol. 8. P. 345–356.
20. Bazzani C., Scivo R., Andreoli L. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2015. Vol. 33. P. 688–693.
21. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. med. res. Opin.* 2016. Vol. 22. No. 6. P. 1161–1170.
22. Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения // *Научно-практическая ревматология*. 2015. № 3. С. 266–273.
23. Eudy A.M. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 2018. Vol. 32. P. 182–189. DOI: 10.3899/jrheum.180176.
24. Akintayo R.O. Is rheumatoid arthritis an innocent bystander in female reproductive problems? A comparative study of fertility in Nigerian women with and without rheumatoid arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 2018. vol. 12. P. 179–183. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17180.
25. Gotestam S.C., Lydersen S., Gilboe I.M., Skomsvoll J.F., Salvesen K.A., Palm O. Women with systemic lupus erythematosus get pregnant more easily than women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018. Vol. 57. No. 6. P. 1072–1079. DOI: 10.1093/rheumatology/key049.
26. Pieringer H. Urinary albumin excretion in patients with rheumatoid arthritis in a large cross sectional study. *Clinical Rheumatology*. 2016. Vol. 35. No. 10. P. 2421–2425.
27. Петров Ю.А. *Семья и здоровье*. М.: Медицинская книга, 2020. 2-е изд., перераб. и доп.). 320 с.

УДК 616-035.7

ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ И ИХ ПРИЧИНЫ**¹Томнюк Н.Д., ²Мунин А.М., ²Брюханов Н.Е., ²Гапоненко В.О., ¹Данилина Е.П.**

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Министерства здравоохранения России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, e-mail: kmkbsmp@y-service.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно 0,7% больных страдают от врачебных вмешательств. Цель исследования – на основании литературных данных проанализировать структуру врачебных ошибок, а также выявить наиболее частые причины их возникновения. Статья посвящена проблеме врачебных ошибок, допускаемых врачами как в постановке диагноза, так и в процессе лечения. Врачебным ошибкам противостоит клинический опыт врача, который формируется в течение многих лет по не изученным до настоящего времени законам. Наличие врачебных ошибок как феномена само по себе абсурдно, так как противоречит главному правилу всех медицинских работников – «не навреди». На фоне старения населения и хронизации многих заболеваний пациенты, страдающие только одним из заболеваний, встречаются все реже. Личность врача в лечебном процессе трудно переоценить. Слабость синтетического мышления является одной из причин полипрагмазии и преимущественно симптоматического лечения. Неуверенность приводит к отсутствию динамичности в понимании болезненного процесса, что в свою очередь приводит к длительному неэффективному лечению. Огорчает слабое понимание некоторыми врачами важности комплексного подхода в лечении пациента. Порой врачи лечат только лишь заболевание, забывая, что перед ними живой человек. Авторы подробно анализируют причины возникновения врачебных ошибок и дают рекомендации, как можно уменьшить их количество. Практика показывает, что полностью избежать врачебных ошибок невозможно, но можно научиться сводить к минимуму их число и последствия.

Ключевые слова: врачебные ошибки, причины врачебных ошибок, неправильный диагноз, полипрагмазия, медицина, диагностика

MEDICAL ERRORS END THEIR CAUSES**¹Tomnyuk N.D., ²Munin A.M., ²Bryukhanov N.E., ²Gaponenko V.O., ¹Danilina E.P.**

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetskiy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru;

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, e-mail: kmkbsmp@y-service.ru

According to the World Health Organization, 0.7% of patients suffer from medical interventions annually. Purpose of the study: on the basis of literature data to analyze the structure of medical errors, as well as to identify the most common causes of their occurrence. The article is devoted to the problem of medical errors made by doctors, both in the diagnosis and in the process of treatment. Medical errors are opposed by the clinical experience of a doctor, which has been formed over many years according to laws that have not yet been studied. The presence of medical errors, as a phenomenon, is absurd in itself, because contradicts the main rule of all medical workers – “do no harm”. Against the background of the aging of the population and the chronization of many diseases, a patient suffering from only one of the diseases is less and less common. It is difficult to overestimate the physician's personality in the treatment process. The weakness of synthetic thinking is one of the causes of polypharmacy and predominantly symptomatic treatment. Uncertainty leads to a lack of dynamism in understanding the painful process, which in turn leads to long-term ineffective treatment. The poor knowledge of some doctors of an integrated approach to treating a patient is upsetting. Sometimes doctors treat only a disease, forgetting that they are a living person. The authors analyze in detail the causes of medical errors and give recommendations on how to reduce their number. Practice shows that it is impossible to completely avoid medical errors, but you can learn to minimize their number and consequences.

Keywords: medical errors, cause of medical errors, wrong diagnosis, polypharmacy, medicine, diagnosis

Врачебные ошибки и непрофессионализм медработников приводят к более чем 70 тыс. случаев осложнений каждый год, а случаи смерти бывают даже при использовании простых лекарств и медоборудования, начиная от неосторожного использования каталок и заканчивая ошибками во время операций [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно 0,7% больных страдают от врачебного вмеша-

тельства. Также нельзя оставить без внимания тот факт, что на каждую отрасль медицины есть свой процент медицинских ошибок. Лидером в данном рейтинге являются хирургические вмешательства – 25% [2]. В России статистика по данному вопросу не ведется. Это связано с тем, что в законодательстве нашей страны нет понятия «врачебная ошибка». Проблема весьма актуальна в современном мире, поскольку затрагивает не только

сферу здравоохранения, но и правовой аспект как пациента, так и врача. Данное явление встречается повсеместно [3].

На основании литературных данных проанализировать структуру врачебных ошибок, а также выявить наиболее частые причины их возникновения.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, eLibrary и академии Google, используя следующие ключевые слова: врачебные ошибки, причины врачебных ошибок, неправильный диагноз, полипрагмазия, медицина, диагностика. Исключены статьи с дублирующей информацией. Всего найдено 63 статьи, из них релевантных – 32 статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показывает практика, полностью избежать врачебных ошибок нельзя, но можно научиться сводить к минимуму их число и последствия [2]. Неизбежность врачебных ошибок определяется спецификой клинического мышления, заключающегося в отсутствии в нем однозначных решений, вследствие чего клинический диагноз может содержать определенную долю гипотезы [1, 2]. Многие авторы считают, что термин «врачебная ошибка» следует заменить на «невиновная ошибка». Однако с юридической точки зрения данные понятия не являются синонимами [4]. Наличие врачебных ошибок как феномена само по себе абсурдно, так как противоречит главному правилу всех медицинских работников – «не навреди» [5].

Врачебным ошибкам противостоит клинический опыт врача. Он формируется, к сожалению, только в течение многих лет по не изученным до настоящего времени законам [6, 7]. Клиническая медицина характеризуется недоразвитостью, которую можно объяснить недостаточным вниманием клиницистов и системы обучения врачебной профессии к теории диагностики. Знание патологии и владение теорией диагноза могут восполнить недостатки клинического опыта врача, предостеречь пациентов от многих ошибок [3]. Важно, что все люди разные, и конкретные клинические случаи должны рассматриваться с учетом основных клинических рекомендаций, а также дополнительных приказов по маршрутизации [7].

Чаще все же говорят об ошибках диагностики. К примеру, распознавание опухоли желудка или инфаркта миокарда достаточно определено, и это, в меньшей степени, относится к дефектам хирургического

лечения, которые выявить относительно проще [8, 9]. С ошибками в лечении все гораздо сложнее. Исключая грубые дефекты, взгляды на лечение той или иной болезни у представителей различных школ отличаются. Это касается отношения к всевозможным методам, тактикам, рекомендациям применения или неприменения различных лекарств, диет, физиотерапии и т.д. [10]. Одни и те же болезни по-разному лечатся в разных странах и даже в разных клиниках одного и того же региона [11, 12]. Тем не менее заключение об ошибочном лечении возможно на основе обширных в стране установок. Любопытные данные обнаруживаются при анализе приема больных в поликлиниках [13]. Выявлены ошибки в диагностике и лечении у каждого третьего-пятого пациентов в разных группах болезней [14]. В стационарах, по тем же данным, эти ошибки обнаруживаются не реже, но они несколько иного характера. Так, в поликлиниках не всегда мотивированно заменяют один медикамент другим, а в стационарах наблюдается другая картина: назначенное лекарство могут давать со дня поступления и до самой выписки, хотя необходимости в этом и нет [15].

Возникает вопрос: каковы же причины ошибок? Ответить на прямой вопрос довольно сложно. Здесь уместно вспомнить, что включает в себя весь лечебный процесс. Условно можно выделить четыре главных направления: диагностика основного заболевания, недооценка хронических сопутствующих заболеваний и осложнений, отсутствие преемственности в лечении больного и ошибки в самом лечении [16–18].

Таким образом, ошибка диагностики – это неспособность к концептуальному мышлению в распознавании конкретного заболевания, которая оборачивается хаотичным лечением. По существу, к этой группе можно отнести недооценку сопутствующих заболеваний и осложнений [19]. На фоне старения населения и хронизации многих заболеваний пациенты, страдающие только одним из заболеваний, встречаются все реже [20]. На сегодняшний день множественность болезней присуща не только больным пожилого и старческого возраста, но и многим молодым [21]. К сожалению, современная система подготовки врачей мало учитывает это обстоятельство, отсюда и нередкие случаи лечения, например, без учета уровня артериального давления, состояния печени, наличия сахарного диабета, состояния других органов и систем [22].

Недостаточная преемственность, как причина дефектов в лечении, отмечается в дублирующих системах территориальной

и ведомственной медицины, но особенно между врачами разных специальностей [4]. При этом необходимо иметь в виду не только прямую, но и обратную связь. Например, много споров возникает в лечении язвенной болезни между хирургами и терапевтами: хирурги выступают за активные действия, а терапевты являются сторонниками выжидательной тактики. В результате резко увеличилось количество пациентов с перфорациями и кровотечением как осложнениями хронических язв [5]. Относится это и к преемственности лечения в поликлиниках после выписки больного из стационара [23]. Всем хорошо известен афоризм: кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит. Безусловно, правильно установленный диагноз – предпосылка «адекватного» лечения. Но и при распознанной болезни возможно её неправильное лечение.

Собственно, ошибки в лечении, как вообще врачебные ошибки, могут иметь в своей основе объективные и субъективные причины [7, 24]. Однако грань между ними относительна и не всегда отчетлива. К объективным факторам можно отнести отсутствие необходимых медикаментов, хотя и в этом случае могут оказываться субъективные обстоятельства.

Если при неправильной диагностике большой процент ошибок вызывается субъективными причинами, то при ошибочном лечении их удельный вес – подавляющий [24]. Обычно при этом всё сводят к врачебному незнанию, забывая о таких факторах, как особенности личности и мышления врача.

Исходная врачебная специальность во все времена несет в себе философскую нагрузку. Врач в определенной и достаточно большой мере является философом, так как в повседневной диагностической практике ему приходится решать вопросы, требующие владения аналитическим, пространственным и концептуальным мышлением [19, 22]. Поставив больному диагноз, врач лечит его и наблюдает за ним. Он всегда учитывает широкий круг неожиданностей, и это необходимо для защиты от врачебных ошибок.

Философский аспект в работе врача обнаруживается в следующих положениях: знании свойств, характерных для всех без исключения симптомов, синдромов и диагнозов; знании, что в медицине нет абсолютно специфических симптомов и синдромов, а диагноз в определенной степени является гипотезой [25]. Врач систематически занимается проверкой диагностических гипотез, выстраивает план дифференциального диагноза, размышляет далеко

за пределами частной формы патологии, используя важнейшие законы логики, философии, общей патологии и в достаточной мере владеет ими в процессе размышления над клинической картиной [18]. Таким образом, данные факторы определяют содержательность творческой личности и творческого характера труда врача-клинициста. Это дает основание гордиться своей профессией, носящей на себе особую печать благородства. Именно этим, несмотря на трудности и ошибки, медицина привлекает молодых людей, наполненных жизненной силой служения людям и, конечно же, ожиданием достойной оценки обществом своего труда [26].

Корни незнания прежде всего в том, что высшая школа не учит будущих врачей систематически учиться. Усовершенствование — это прежде всего самоусовершенствование. Молодой специалист переоценивает только что полученные знания, врач со стажем – свой опыт. И тот и другой забывают, что информация имеет неодолимую «привычку» устаревать [16].

Личность врача в лечебном процессе трудно переоценить. Слабость синтетического мышления является одной из причин полипрагмазии и преимущественно симптоматического лечения [27]. Неуверенность приводит к отсутствию динамичности в понимании болезненного процесса, что в свою очередь приводит к длительному неэффективному лечению. Между тем, помимо знания и понимания всего комплекса взаимоотношений, необходимо уметь подстраиваться под психологическое состояние пациента, учитывать разные аспекты его состояния здоровья, возраста, пола и т.д. К слову сказать, именно это, по высказыванию С.Н. Боткина, занимает важное место в системе подготовки врача [28].

Огорчает слабое понимание некоторыми врачами (особенно узких специальностей) важности комплексного подхода в лечении пациента. Порой врачи лечат только заболевание, забывая, что перед ними живой человек. Именно комплексный подход к здоровью пациента поможет избежать такого распространенного явления, как полипрагмазия [29]. Тенденция такова, что большинство врачей упускают из вида диетотерапию, реабилитацию, физическую активность человека, хотя все эти направления терапии являются важным составляющим общего здоровья населения. Диету обычно упрощают, сводя все, независимо от болезни, к запрету острых, жареных и жирных блюд, в итоге – не есть ничего вкусного. То же самое можно отметить и в применении физиотерапии. Она чаще

применяется при болезнях опорно-двигательного аппарата и крайне редко в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии. Забывают терапевты и хирурги о лечебной физкультуре, санаторно-курортном лечении, как профилактике многих заболеваний, а ведь именно грамотный подход к профилактике позволяет избежать хронизации процесса, что, в свою очередь, также является пусть не халатным обращением, но совершенно точно упущением со стороны медицинских работников.

На сегодня нужно отметить, что имеется много ошибок в фармакотерапии. Никак не прививается разумное начало: где можно лечить без лекарств, лучше их не использовать [30]. Особенно распространена полипрагмазия, увеличение частоты функциональных расстройств нервной системы. Больные обращаются к нескольким врачам, получая от них различные рекомендации.

Неудовлетворительно знают терапевты, хирурги и другие специалисты диапазоны дозировки лекарств, их совместимость, побочные эффекты, противопоказания, особенности применения у людей пожилого возраста, беременных и детей [27]. Не случайно в наше время заговорили о все более опасной терапии. Хотелось бы еще отметить несомненные успехи анестезиологии и реаниматологии, которые порождают у отдельных врачей, чаще хирургов, эйфорическую веру в действенность оперативного вмешательства как такового, без учета фона, на котором оно проводится. К сожалению, даже при отсутствии ургентности приглашают консультанта только после проведенной операции, когда наступают осложнения. Умирает такой больной не от операции, которая технически проведена безупречно, а от болезни внутренних органов, состоянию которых не придали должного значения.

Нельзя не затронуть тот момент, когда лечение задерживается по вине других специалистов и вмешиваться приходится уже по жизненным показаниям [23]. Нет надобности доказывать, что прогноз при этом ухудшается или оказывается неблагоприятным.

Заключение

Как же уменьшить число ошибок при лечении? Прежде всего, этой проблеме нужно уделить больше внимания при повышении квалификации врачей. В медицине, как вообще в жизни, негативные примеры педагогически более конструктивны, чем позитивные. Как отметил А.Ф. Билибин, хороший врач отличается от плохого тем, что первый знает, как не надо лечить.

Таким образом, при обсуждении общих принципов лечения и допускаемых при этом ошибок следует учитывать влияние специализации, стремление к усовершенствованию, что должно помочь врачу и начинающему, и опытному противостоять врачебным ошибкам, а также уменьшить негативное влияние неизбежных врачебных ошибок на здоровье пациентов.

Список литературы

1. Дац А.В., Горбачёва С.М., Дац Л.С., Прокопчук С.В. Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12. № 4. С. 44–49.
2. Савошкова Е.В. Дефекты оказания медицинской помощи: правовые последствия профессиональной некомпетентности // Российский журнал правовых исследований. 2018. Т. 12. № 4. С. 64–69.
3. Морозова А.М. Врачебная ошибка в хирургической практике // Современный ученый. 2018. Т. 12. № 5. С. 308–314.
4. Махамбетчин М.М. О врачебных ошибках // Здоровье Российской Федерации. 2018. № 62. С. 323–329.
5. Султангалиева Д.А. Современные критерии ограничения компетенций пациента: категории и группы с позиции биоэтики // Международный журнал экспериментального образования. 2017. № 4. С. 184–185.
6. Лесниченко А.М. Врачебная ошибка // Вопрос науки и образования. 2018. Т. 12. № 9. С. 66–78.
7. Strepetova V.D., Ten A.R. Medical errors. Colloquium-journal. 2019. Vol. 12. No. 6. P. 68–70.
8. Засыпкина Е.В. К вопросу о врачебных ошибках: методология и критерии определения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 12. № 6. С. 243–247.
9. Paul Greve. Medical malpractice claim trends in 2017. Healthtrek. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.wtco.com/en-US/insights/2017/06/insights-healthtrek-medical-malpractice-claimtrends-in-2017> (дата обращения: 14.01.2022).
10. Доскин В.А., Деринова Е.А., Картоева Р.А., Соколова М.С. Врачебные ошибки и конфликтные ситуации в клинической практике // Клиническая медицина. 2014. Т. 12. № 4. С. 57–63.
11. Jiaquan Xu, Sherry L. Murphy, Kenneth D. Kochanek. Deaths: final data for 2013. National Vital Statistics Reports. 2016. V. 64(2). P. 1–119.
12. Чурляева И.В. О криминализации врачебной ошибки в уголовном законодательстве Российской Федерации // Юристъ – Правоведь. 2018. № 4. С. 147–151.
13. Топчиев П.М., Хитров Д.И. Сущность и проблема решения врачебной ошибки // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. № 5. С. 835.
14. Батюкова В.Е. Об ответственности врачей за допущенные ошибки // Государственная служба и кадры. 2019. Т. 12. № 1. С. 108–110.
15. Варданян Г.Д., Аветисян Г.А., Джаноян Г.Дж. Врачебные ошибки: современное состояние проблемы // Медицинская наука Армении. 2019. Т. 59. № 4. С. 105–120.
16. Ерошина Т.А., Столяров Э.В. Проблема врачебной ошибки в свете учения о познании И. Канта // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2015. № 2. URL: http://humjournal.rzgm.ru/upload-files/01_Eroshina_Stolyarov_2015_02.pdf (дата обращения: 14.01.2021).
17. Махамбетчин М.М. Врачебная ошибка и наказание несовместимы // Клиническая медицина. 2015. № 5. С. 72–76.
18. Ялалетдинова И.Р. Врачебная ошибка // Аллея науки. 2017. № 16. С. 686–689.

19. Дыбец А.А. Ответственность за врачебную ошибку // Наука через призму времени. 2017. № 8. С. 65–70.
20. Смирнов А.В. Врачебные ошибки в социальном и этическом измерении // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. 2015. № 60. С. 64–69.
21. Колоколов Г.Р. Врачебная ошибка и ее место в структуре неблагоприятных последствий лечения (ятрогенный) // Вопрос современной юриспруденции. 2015. № 45–46. С. 74–78.
22. Кулькина И.В. Вопросы ответственности за врачебную ошибку // Сборник трудов конференции. 2015. С. 80–84.
23. Кирова Т.А. К вопросу об эффективности исполнения наказания в виде лишения права заниматься медицинской деятельностью // Медицинское право: теория и практика. 2015. № 1. С. 238–243.
24. Кунц Е.В. Проблемы отграничения преступного деяния врача и врачебной ошибки // Сборник трудов конференции. 2017. С. 92–95.
25. Савошкова Е.В. Причинение вреда жизни или здоровью пациента в порядке «врачебной ошибки» – понятие и классификация // Успехи современной науки и образования. 2016. № 12. С. 14–19.
26. Шмаров Л.А. Логический анализ понятия «медицинская ошибка» // Судебно-медицинская экспертиза. 2018. № 61. С. 61–63.
27. Нагорная И.И. Неосторожность медицинского работника при причинении вреда здоровью или смерти пациенту // Российский юридический журнал. 2017. № 4. С. 81–90.
28. Ерохина А.В., Доника А.Д. Современный контент автономии и ответственности в клинической медицине // Международный журнал экспериментального образования. 2017. № 14. С. 53–54.
29. Айвазян Ш.Г., Доника А.Д., Элланский Ю.Г. Общая врачебная практика как предмет исследования социологии медицины М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2017. 116 с.
30. Асаев И.В. Врачебная ошибка в современной медицинской практике // Сборник трудов конференции. 2019. С. 334–338.

СТАТЬИ

УДК 534.6

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТЕННЫ С УЛЬТРАКОРОТКОЙ БАЗОЙ
БЕЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛНЫХ ФАЗ****¹Носов А.В., ²Орлов А.Г., ²Мурашов А.С., ¹Тихонова Н.Ф.**¹ФГБУН «Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН», Москва, e-mail: a_v_nos@mail.ru;²ФГУП «Центральный научно-исследовательский институт химии и механики», Москва

Системы с ультракороткой базой имеют существенные преимущества перед другими (длинной или короткой базой) системами акустической навигации при проведении оперативных работ в океане, поскольку не требуют ни обязательного обустройства места проведения работ донными маяками-ответчиками, ни дооборудования судна размещенными на корпусе ниже ватерлинии средствами приема и излучения акустических сигналов. При этом возрастает важность точной географической привязки как точек проведения бесконтактных измерений, так и конкретных мест пробоотбора и других локальных измерений, в силу чего практически каждое измерение требует размещение на судне – производителе работ – комплекса специального оборудования для навигационного сопровождения измерений. Статья посвящена описанию оригинального способа обработки информации, поступающей от приемников гидроакустической антенны с ультракороткой базой. Способ позволяет избежать неопределенности в оценке направления прихода звуковой волны, причем без вычисления полной разности фаз между приемниками, включая целое количество длин волн, и без использования сложных сигналов для предварительного измерения задержек. Результаты получены методом численного моделирования. Работа может быть полезной для специалистов, разрабатывающих новые системы аппаратного сопровождения океанологических и прикладных навигационных работ.

Ключевые слова: акустическая навигация, ультракороткая база, определение направления**USE OF UKB ANTENNA WITHOUT DETERMINING TOTAL PHASES****¹Nosov A.V., ²Orlov A.G., ²Murashov A.S., ¹Tikhonova N.F.**¹Shirshov Institute of Oceanology, Russian Academy of Science, Moscow, e-mail: a_v_nos@mail.ru;²Central Scientific Research Institute of Chemistry and Mechanics, Moscow

Systems with an ultrashort baseline have significant advantages over other (long or short bases) acoustic navigation systems when carrying out operational work in the ocean, since it does not require either the mandatory arrangement of the work site with bottom responders, or retrofitting the vessel with means of receiving and emitting acoustic signals placed on the hull below the waterline. At the same time, the importance of accurate geographical reference of both the points of contactless measurements and specific sampling sites and other local measurements increases, which is why almost every measurement requires the placement of a complex of special equipment for navigational tracking of measurements on the work-producing vessel. The article is devoted to the description of an original method of processing information received from receivers of a sonar antenna with an ultrashort base. The method avoids uncertainty in estimating the direction of arrival of the sound wave, and without calculating the total phase difference between the receivers, including a whole range of wavelengths, and without using complex signals for preliminary measurement of delays. The results are obtained by numerical simulation. The work can be useful for specialists developing new hardware support systems for oceanological and applied navigation works.

Keywords: acoustic navigation, ultra-short baseline, direction finding

Системы акустической навигации с ультракороткой базой получили широкое распространение в силу двух основных свойств – отсутствия необходимости постановки донных маяков, используемых системами с длинной базой, и относительно небольшого размера приемной судовой антенны, по сравнению с системами с короткой базой. Принцип действия систем с УКБ основан на использовании нескольких разнесенных приемных элементов, анализе принятых ими сигналов и определении направления прихода акустической волны, которое после учета параметров собственной ориентации антенны и времени распространения звука между судовой антенной и ответчиком пересчитывается в координаты маяка-ответчика. Способ вычисления направления прихода производителями, как правило, в деталях не приводится, однако известно, что в боль-

шинстве навигационных систем применяется комбинация методов короткой и ультракороткой баз. Дело в том, что угловое разрешение УКБ систем, или характерная ошибка в определении направления, в основном зависит от двух факторов – отношения длины волны звука к разнесению приемников и от отношения амплитуд сигнала и шума. Так, в описании системы POSIDONIA компании IXEA OCEANO приводится оценка стандартного отклонения оценки направления в виде

$$\sigma = \frac{\lambda}{\pi \times d \times \cos \theta \times \sqrt{2 \times \frac{S}{N}}}, \quad (1)$$

где σ – стандартное отклонение оценки направления, λ – длина волны звука, d – пространственное разнесение прием-

ников, θ – угол падения падающей волны, S и N – характерные интенсивности соответственно сигнала и шума. Аналогичное выражение в других обозначениях приводится и в работе [1]. Из него следует, что при фиксированном отношении сигнал/шум точность возрастает при увеличении размеров антенны. Однако при разнесении приемников на расстояние, большее половины длины волны звука, появляется неопределенность в вычислении направления, если известны только фазы на приемниках. Необходимо привлечение дополнительной информации, которая может быть основана либо на использовании дополнительных приемников [1, 2], либо на использовании сложных сигналов и измерении не только фаз, но и задержек, как, например, в системе POSIDONIA.

Целью исследования являлся поиск такой процедуры определения направления приходящей на антенну звуковой волны, которая обеспечивала бы высокое угловое разрешение антенны за счет увеличения размера антенны и не требовала бы дополнительных измерений, кроме фазовых, например, определения задержек. Помимо этого, целью работы также являлось определение оптимальной конструкции антенны и границ применимости метода в зависимости от различных параметров, таких как количество приемников, частота звука, размер антенны и отношение шума к сигналу.

Материалы и методы исследования

В качестве предмета исследования была выбрана модель, в рамках которой плоская волна падает на массив гидрофонов, расположенных на плоскости. Предлагаемый новый способ определения направления прихода звукового сигнала использует анализ фаз при разнесении приемников на значительное расстояние без вычисления полной фазы (без определения целого числа длин волн). Принцип состоит в выборе такого направления из числа заранее определенных возможных, которое обеспечивает минимальный отклик антенны с этого направления. Способ поиска направления по минимуму сигнала хорошо известен в радиотехнике, путем точной настройки фазированной антенны по частоте и дистанциям между приемниками с последующим механическим сканированием пространства. При этом направление на источник выбирается тогда, когда сигнал в этом направлении минимален, а с других уверенно регистрируется. В акустике оказывается возможной одновременная регистрация сигналов на заданной частоте по нескольким каналам с последующей цифровой обработкой дан-

ных, по сути реализующей алгоритм точной аппаратной настройки антенны с заданного направления на минимум отклика.

Результаты исследования и их обсуждение

Для проверки данного метода была разработана программа и произведено численное моделирование явления. Программа предназначена для анализа свойств приемных антенн, имеющих центрально-симметричное расположение приемников, с возможностью менять их количество, частоту звука, размер антенны и уровень шума на приемниках относительно уровня сигнала. Для анализа влияния шума предполагалось, что шум на приемниках не коррелирован и имеет равномерное распределение вероятности амплитуды на единичном интервале с заданным весом.

Свойства антенны исследовались с помощью сравнения заданного направления прихода сигналов с найденным по предлагаемому методу. Выбор заданного направления и найденного определялся проекциями вектора, модуль которого равен длине звуковой волны, на плоскость антенны по двум осям. Таким образом, при равномерном шаге проекций каждой точке на области плоскости антенны, ограниченной окружностью с радиусом, равным длине волны используемой частоты, однозначно соответствовало некоторое направление, которому соответствует азимут и угол падения (тилт). Преимущество использования равномерного шага по проекциям по сравнению с равномерным шагом по углам состоит в том, что после вычисления реакции антенны на каждое из направлений и отображение величины этой реакции на плоскости формируется растровое изображение с равномерной плотностью (количеством точек изображения на единицу площади поверхности). При использовании равномерного шага по азимуту неоправданно возрастает плотность изображения в центре круга направлений, а по углу падения – на краях круга, причем это никак не соответствует реальному угловому разрешению. В задаче использовалась условная длина вектора 500 (проекции единичного вектора X и Y представимы в виде $(1 / 500) \times N$, где N – целое число, $-500 < N < 500$), что позволяет задать $\pi \times 500^2$ направлений прихода. Величина $1/500$ является максимальным угловым разрешением метода при направлениях, близких к нормали.

При таком выборе модуля вектора падающей волны (при поиске направления прихода) необходимо вычислить отклик антенны по количеству направлений, которое немного меньше миллиона.

В качестве основы была выбрана модель антенны, представляющая собой ряд приемников, расположенных на поверхности акустически жесткого экрана. Это позволяет исключить эффект переизлучения звука элементами крепления гидрофонов, прочным корпусом с электронными блоками и возможными прочими источниками фазовых искажений звукового поля, в отличие от других работ, использующих модель приемной антенны, состоящей из расположенных в свободном пространстве точечных приемников [3–6].

Следует отметить, что расчеты были сделаны в предположении, что приемники находятся на одной плоскости и образуют правильный многоугольник.

Для расчета фазовых соотношений была составлена процедура вычисления разности фаз в точках приема, которая использовала координаты точек приема ($X1, Y1, X2, Y2$), угол падения звука на плоскость антенны θ , азимут горизонтальной проекции падающей волны α , а также частоту звука (длину волны λ):

$$DeFi = F(X1, Y1, X2, Y2, \theta, \alpha, \lambda). \quad (2)$$

Первоначально координаты приемника задавались аналитически, в дальнейшем была обеспечена возможность вводить массив координат точек приема, что полезно ввиду возможного неидеального изготовления антенны и коррекции координат по результатам реального измерения. Помимо координат приемников, задавался массив пар элементов, разность фаз между которыми использовалась в ходе вычислений. Реально эта возможность использовалась только для семиэлементной антенны, для других конфигураций использовался кольцевой перебор соседних приемников.

После выбора конфигурации приемной антенны (количества элементов, диаметра образующей окружности, частоты звука) производится расчет и составляется массив

попарных разностей фаз между приемниками для выбранных пар в виде (3).

Здесь $DF[X, Y][I]$ – двумерный массив векторов с размерностью I – количеством используемых пар приемников, X и Y – проекции анализируемого направления, $X1_i$ и $Y1_i$ – координаты первого приемника I -й пары, $X2_i$ и $Y2_i$ – координаты второго приемника I -й пары, $TETA_{XY}$ и $ALPHA_{XY}$ – соответственно угол падения и азимут горизонтальной проекции вектора звуковой волны, имеющей проекции на плоскость антенны X и Y . Реально в дальнейших расчетах используются и, соответственно, запоминаются только квадратурные компоненты разностей фаз (4).

При этом информация о полной фазе, с учетом целого числа длин волн, не сохраняется.

Размер массива DF в основном определяет необходимый объем памяти вычислителя. Для сокращения затрачиваемых ресурсов вычислителя массив был сформирован в целых числах, используя модуль квадратур, равный 1000. Скорость звука в воде учитывается при пересчете частоты в длину волны. Массив DF остается постоянным, пока не меняются свойства антенны или среды.

Принимаемый сигнал характеризуется наклоном и азимутом падающей звуковой волны. В программе они задаются с помощью выбора проекций вектора падающей волны на плоскость антенны, в ручном режиме для предварительного анализа и в автоматическом при исследовании статистических характеристик. После задания направления падающей волны с помощью формулы (2) вычисляются синус и косинус разности фаз (5) тех же пар, что используются при вычислении выражений (4).

Здесь θ и α – соответственно угол падения и азимут падающей с выбранного направления волны. Отклик антенны вычисляется в виде (6).

$$DF[X, Y][I] = DeFi(X1_i, Y1_i, X2_i, Y2_i, TETA_{XY}, ALPHA_{XY}, \lambda). \quad (3)$$

$$\begin{aligned} DF[X, Y][I].S &= \sin(DeFi(X1_i, Y1_i, X2_i, Y2_i, TETA_{XY}, ALPHA_{XY}, \lambda)), \\ DF[X, Y][I].C &= \cos(DeFi(X1_i, Y1_i, X2_i, Y2_i, TETA_{XY}, ALPHA_{XY}, \lambda)). \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} SIG[I].S &= \sin DeFi(X1, Y1, X2, Y2, \theta, \alpha, \lambda), \\ SIG[I].C &= \cos DeFi(X1, Y1, X2, Y2, \theta, \alpha, \lambda). \end{aligned} \quad (5)$$

$$RESP[X, Y] = \sum_I abs(SIG[I].S * DF[X, Y][I].C - SIG[I].C * DF[X, Y][I].S). \quad (6)$$



Рис. 1. Пример отображения цели и результата ее поиска: на левом поле – выбранное направление, на правом – результат ее поиска

Иными словами, отклик антенны есть сумма модулей синусов разностей углов, определенных для выбранного направления прихода, и для каждого заранее вычисленного для каждого из возможных направлений. Здесь X и Y – проекции направлений прихода, причем соответствующая этим проекциям точка в фазовом пространстве направлений не может выходить за границы окружности с радиусом 500 (в данной версии программы).

В результате вычислений появляется двумерный массив скалярной величины RESP. Поскольку шаг по аргументам X и Y равномерный, результат можно представить в виде растрового изображения, каждая точка которого соответствует некоторому направлению. Отображение производилось путем кодирования амплитуды отклика градациями серого, всего 256 градаций, при этом амплитуда 0 соответствовала черному цвету, амплитуда 255 – белому. При однозначном восстановлении направления и необходимом масштабировании амплитуды отклика (усилении) результатом являлось изображение, на котором на белом фоне присутствовала одна-единственная серая точка (рис. 1).

Следует подчеркнуть, что на левом поле рисунка положение цели отображено условным знаком – кружком, а на правом приведено акустическое изображение, полученное по описанной технологии.

Для пятиэлементной антенны при отношении диаметра образующей окружности к длине волны, равном 5, и нулевом шуме получен рис. 1. Численная оценка искомого направления по проекциям производится путем поиска минимума отклика антенны по всем возможным направлениям прихода сигнала. Далее производится пересчет проекций в угол падения и азимут.

Первоначальная оценка свойств антенн производилась по количеству приемников.

Оказалось, что 3, 4 и 6 элементные антенны при разнесении приемников более чем на половину длины волны не позволяют однозначно определить направление прихода сигнала. Результаты поиска направлений для антенн, состоящих из 3, 4 и 6 приемников, представлены на рис. 2.

Оценки проводились для частоты 75 кГц (длина волны 2 см), направление прихода – в плоскости антенны крайнее правое.

Для пятиэлементной антенны правильный результат поиска цели обеспечивается при условии, что отношение диаметра образующей окружности к длине волны не превышает величины 6. Результат реакции антенны на акустический сигнал может быть представлен в виде трехмерной поверхности. Область минимума при этом образует нечто вроде воронки, глубина которой может достигать нулевого значения при точном совпадении заданного направления на источник с направлением, присутствующем в опорном массиве. В данной задаче шаг по заданному и шаг по отыскиваемому направлениям не совпадал, в связи с чем нулевое значение минимума не достигалось никогда.

Реально анализируемая точка фазового пространства попадает на «склон» воронки, и может оказаться так, что высота точки в воронке с абсолютным физическим минимумом окажется больше, чем высота точки в другой воронке, из-за случайного расположения точек. Это соотношение важно в связи с тем, что прямой поиск правильного направления прихода требует значительного времени. Так, поиск направления вместе с графическим отображением результата в градациях серого по около 1 000 000 направлениям занимает примерно 30 с. То же самое без отображения занимает на разных компьютерах от 3,5 до 8 с.

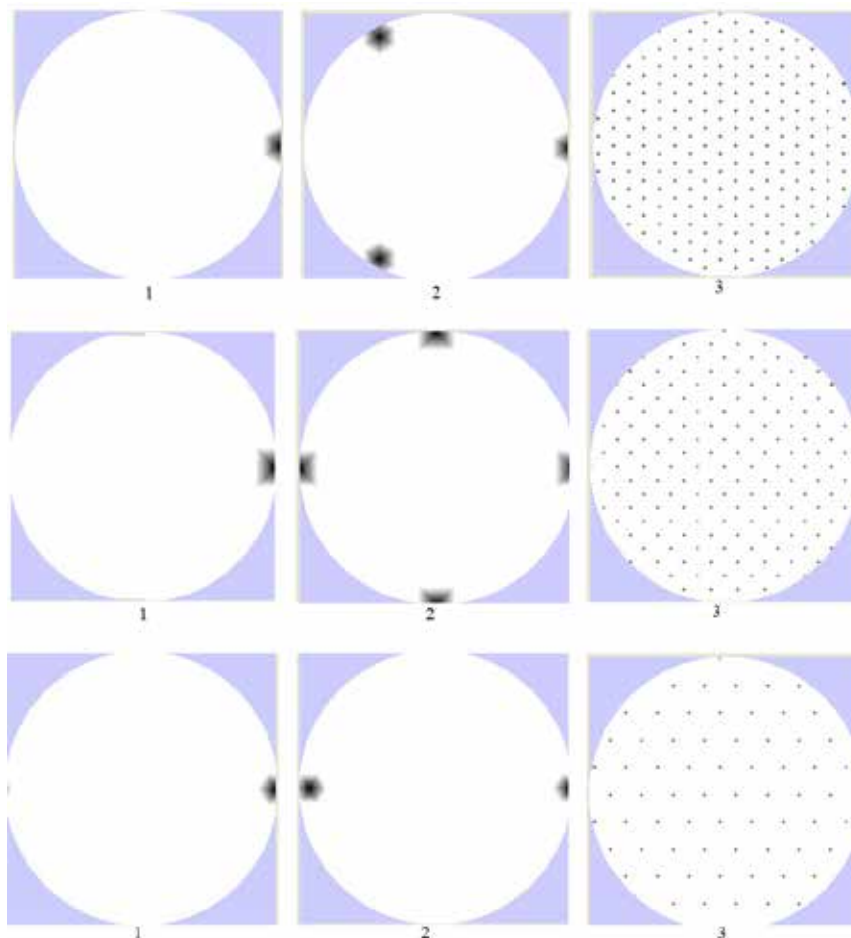


Рис. 2. Результат поиска направлений для разных антенн с количеством элементов N и диаметром D (мм): 1. $N = 3, D = 7$; 2. $N = 3, D = 8$; 3. $N = 3, D = 100$; 4. $N = 4, D = 9$; 5. $N = 4, D = 104$; 6. $N = 4, D = 1004$; 7. $N = 6, D = 114$; 8. $N = 6, D = 124$; 9. $N = 6, D = 100$

В этой связи, принимая во внимание тот факт, что для оценки устойчивости работы антенны требуется статистический анализ процесса по большому числу реализаций, был применен метод двухступенчатого расчета, позволивший сократить необходимое на одну реализацию время до 300 мс. Смысл метода состоит в том, что расчет опорных массивов по формуле (4) производится в интервале для X и Y от -500 до 500, а вычисление реакции по формуле (6) производится по этим массивам двухступенчато, с прореживанием, сначала в диапазоне от -150 до 150 (с сохранением физических величин проекций), а затем, в окрестности анализируемой точки, по полному массиву. Это приводит к тому, что на первом этапе вычисления увеличивается вероятность (по сравнению с полным прямым вычислением) попасть в воронку не с абсолютным минимумом, при этом последующее уточнение исправить эту ошибку

не сможет. Для семиэлементной антенны было установлено, что такого рода ошибок при полном прямом вычислении не возникает для отношения диаметра антенны в длине волны вплоть до 50. При двухступенчатом вычислении допустимый размер антенны ограничен величиной 380 мм при той же длине волны.

Учитывая тот факт, что верхняя граничная частота акустического сигнала, обеспечивающая дальность действия 2 км, будет выбрана в пределах порядка 40 кГц, эффективный размер соответствующей антенны составит не менее 70 см, а реальный – еще больше, количество приемников, равное 7, представляется вполне достаточным.

Существует дополнительная возможность увеличения надежности обнаружения направления в шумах. Она состоит в использовании посылок от маяка-ответчика на двух разных частотах. Дело в том, что положение главной воронки в фазовом

пространстве одинаково для всех частот (при правильном ее обнаружении), положение же вторичных воронок меняется в зависимости от частоты звука. Если в выражении (6) суммирование производится не только по парам приемников, но и по частотам, для которых в соответствии с выражением (4) заранее рассчитаны базовые массивы, отношение глубины минимума главной воронки к глубине вторичных увеличивается. Результат применения двухчастотного метода представлен на рис. 3, демонстрирующем его очевидную эффективность. Даже в том случае, когда одночастотный метод дает многочисленные вторичные воронки равной глубины с основной, двухчастотный метод позволяет получить однозначное правильное определение направления.

Применительно к семиэлементной антенне, когда воронки равной глубины и так отсутствуют, двухчастотный метод приводит к увеличению устойчивости антенны в условиях воздействия шума, поскольку углубляет главную воронку по отношению к вторичным и тем самым эффективно расширяет ее. Пример представлен на рис. 4.

Анализ свойств антенн производился статистическим методом. Для этого про-

граммным образом имитировалось добавление к модельному сигналу по выражению (5) случайной величины с задаваемым коэффициентом. В качестве источника шума использовалась стандартная функция *gandom*, которая выдает некоррелированное с предыдущим случайное действительное число в интервале (0..1). К синусной и косинусной компонентам моделируемого сигнала прибавлялись величины $\frac{\sqrt{2}}{2} \times (1 - 2 \times random) \times k$,

где *k* – задаваемый программно коэффициент. Таким образом, при энергетическом суммировании, учитывая, что мощность *gandom* равна 1/3, получаем для оценки действующего шума величину стандартного отклонения $k/\sqrt{3}$. При моделирова-

нии воздействия шума на антенну также использовалась случайная добавка к фазе в выражении (5), равномерно распределенная на интервале $-\pi \dots \pi$. Направление падения звуковой волны на плоскость антенны задавалось автоматически с использованием случайных проекций на оси фазового пространства.

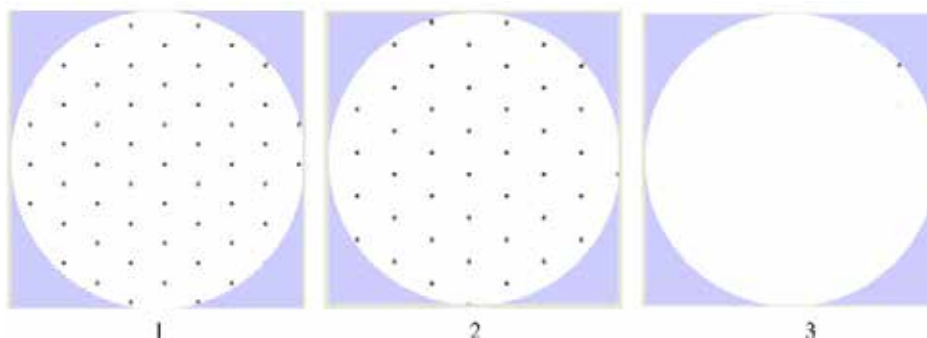


Рис. 3. Результат поиска направления для антенны из 3 элементов. Диаметр антенны 50 мм, 1 – частота 75 кГц, 2 – частота 67 Гц, 3 – суммирование по двум частотам

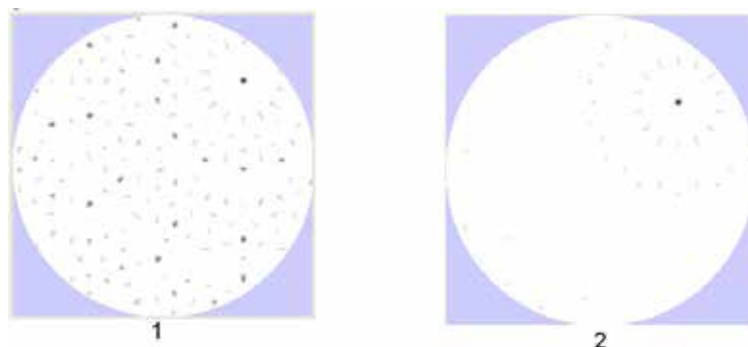


Рис. 4. Результат поиска направления для антенны из 7 элементов. Диаметр антенны 200 мм, 1 – частота 75 кГц, 2 – суммирование по частотам 75 и 70 кГц

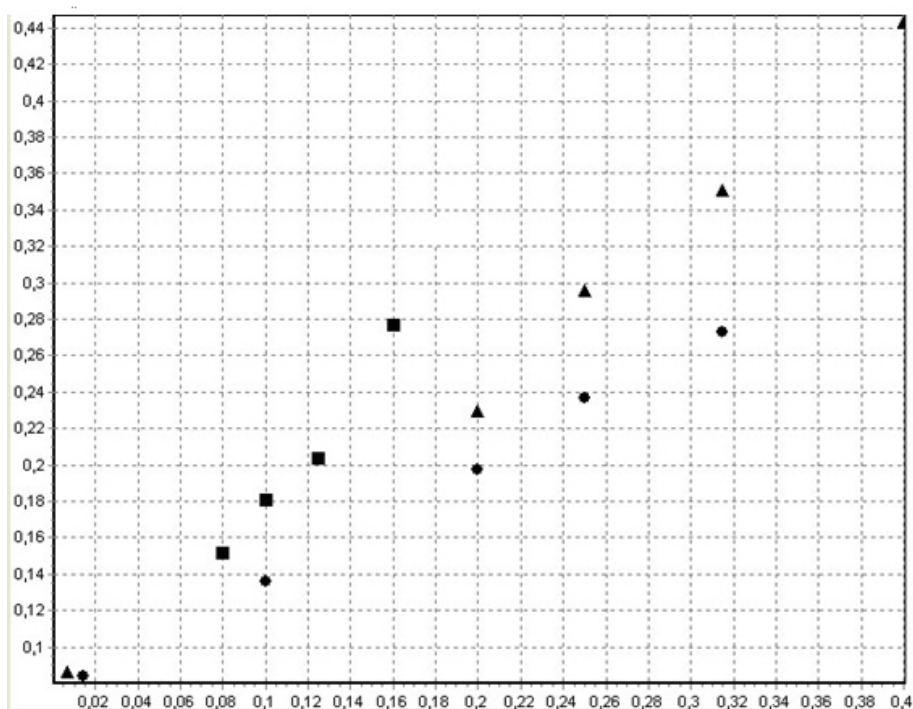


Рис. 5. Результат статистического анализа семиэлементной антенны диаметром 200 мм. На частоте 75 кГц. Квадраты – одночастотный метод, круги – двухчастотный «звездой», треугольники – двухчастотный кольцом

Зависимость ошибки направления и вероятности большой ошибки от диаметра антенны при уровне шума -12 дБ снижает устойчивость

Диаметр антенны, мм	200	300	400	500
Дисперсия направлений, градусы	0,44	0,31	0,25	0,22
Вероятность большой ошибки	1 %	1,47 %	2,7 %	6,5 %

Целью статистического анализа являлось выявление зависимости от амплитуды шума вероятности значительной ошибки (выход найденного направления за пределы главной воронки), а также стандартного отклонения найденного значения направления от заданного. Вычисление соответствующих величин производилось путем осреднения по 10000 реализаций. Равномерность покрытия фазового пространства контролировалась визуально путем последовательного вывода всех заданных направлений на соответствующее поле.

Результаты представлены на рис. 5. По оси абсцисс отложены значения коэффициента шума k , по оси ординат – стандартные отклонения найденных направлений от заданных в градусах, полученные по всем анализируемым направлениям. Правые границы графиков соответствуют такому уровню шума, при котором вероятность значительной ошибки (выход за пределы главной воронки)

достигает 1%. Очевидно, что двухчастотный метод значительно повышает устойчивость оценки направления. Использование пар сформированных «звездой», повышает точность, но снижает устойчивость. Представляется целесообразным использование семиэлементной антенны с формированием пар приемников по кольцу. При этом для антенны диаметром 200 мм уровень шума, при котором вероятность значительной ошибки не превосходит 1%, составляет $\frac{0.4}{\sqrt{3}} < 0.25$, то есть -12 дБ. Увеличение диаметра антенны приводит к повышению точности определения направления, но в то же время значительных отклонений для двухчастотного метода в зависимости от диаметра антенны.

В таблице приведены результаты измерения дисперсии найденных направлений и вероятность значительных отклонений для двухчастотного метода в зависимости от диаметра антенны.

Что предпочтительней – точность или устойчивость к шуму – зависит от философии разработки. Следует отметить, что реально на точность и вероятность ошибки влияет отношение диаметра антенны к длине волны звука, так что если полоса приемников и излучателей достаточно широкая, можно оперативно оптимизировать соотношение точности и надежности в соответствии с текущими условиями работы.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Предложен новый метод определения направления прихода акустического сигнала методом УКБ, не требующий определения полной разности фаз между приемниками, разнесенными на расстояние больше половины длины волны звука. Метод основан на выборе направления из заданного набора заранее определенных возможностей. Критерием выбора является величина отклика антенны на сигнал в условиях достаточного отношения сигнал/шум. Оптимальным направлением является такое, которое обеспечивает минимум отклика.

2. Предложен способ повышения надежности оценки направления в условиях окружающих шумов путем использования двух или более частот.

3. Методом численного моделирования подтверждена целесообразность использования антенны, состоящей из семи одинаковых приемников, расположенных на плоскости в вершинах правильного многоугольника.

4. Найдена связь между размером антенны и длиной волны звука, позволяющая оптимизировать соотношение точности и помехоустойчивости приема.

Заключение

Представленные материалы подтверждают, что предложенный метод определения направления прихода звуковой волны может быть использован в условиях, когда форма волны близка к плоской. Преимуществом метода является то, что он дает однозначный результат по фиксированному алгоритму, без решения уравнений и т.д.

Работа выполнена в рамках государственных заданий (темы № 0128-2021-0010, при поддержке РФФИ (проект № 20-05-00384 «А»).

Список литературы

1. Дремучев С.А., Клоев М.С., Кузнецов В.Н., Носов А.В., Парамонов А.А., Сторожев П.П. О повышении точности системы гидроакустической навигации с ультракороткой базой: материалы конференции МСОИ, 2001. М., 2001. С. 80–81.
2. Жуков Ю.Н., Румянцев Ю.В., Курсин С.Б., Бродский П.Г., Павлюченко Е.Е., Аносов В.С., Суконкин С.Я., Руденко Е.И., Чернявец В.В. Способ навигации подводного объекта посредством гидроакустической навигационной системы // Патент РФ RU2456634C1. Патентообладатели: Жуков Ю.Н., Румянцев Ю.В., Курсин С.Б., Бродский П.Г., Павлюченко Е.Е., Аносов В.С., Суконкин С.Я., Руденко Е.И., Чернявец В.В. 2012. Бюл. № 20.
3. Fabien Napolitano, Francois Cretollier. Underwater acoustic positioning system // Патент US8509030B2. Current Assignee: Ixsea, iXBlue SAS. 2013.
4. Литвиненко С.Л. Способ определения направления на гидроакустический маяк-ответчик в условиях многолучевого распространения навигационного сигнала // Патент RU 2515179 C1, Патентообладатель ОАО «НИИ гидросвязи «Штиль». 2014. Бюл. № 13.
5. Костенко В.В., Ваулин Ю.В., Дубровин Ф.С., Львов О.Ю. О точности определения координат подводного модуля на основе измеренных параметров движения буксируемой системы // Подводные исследования и робототехника. 2020. № 1/31. С. 21–29. DOI: 10.37102/24094609.2020.3.1.1.003.
6. Литвиненко С.Л. Экспериментальные исследования подсистемы пассивной гидролокации гидроакустической навигационной системы с ультракороткой базой // Известия ЮФУ. Технические науки. 2012. № 3 (128). С. 92–101.

УДК 627.352.2(470.620)

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПАССАЖИРСКОГО КАТЕРНОГО ПИРСА НА ОКРУЖАЮЩУЮ ПРИРОДНУЮ СРЕДУ

Цыганков Д.А.

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет водного транспорта»,
Новосибирск, e-mail: palsatan@outlook.com*

Рассматриваемая статья относится к вопросам охраны окружающей среды применительно к реконструкции пассажирского катерного пирса, расположенного в акватории г. Севастополя на Чёрном море. В результате были выделены два этапа проведения работ – демонтажный и общестроительный, которые существенно отличаются друг от друга по задачам и срокам проведения. Применительно к каждому из выделенных этапов рассматривается применяемая техника и определяются объёмы образующихся токсичных веществ, загрязняющих воздушную среду. Дополнительно к этому ведётся оценка воздействия работ на водную, земельную среду (почвы) и недр. Поскольку самым объективным критерием степени загрязнения окружающей среды является концентрация загрязнителей в контрольных точках, то были проведены соответствующие расчёты для пяти мест, располагающихся на границе жилой застройки. В результате оценки степени токсичности образующихся отходов было выяснено, что все они относятся к 4 и 5 классам опасности, позволяющим размещать их на полигонах. Ввиду небольшой площади, занимаемой строительством, а также отсутствия в его районе охраняемых животных и растений его воздействие на флору и фауну рассматривается как незначительное. Итогом проведения работы явился главный вывод о том, что по всем основным направлениям воздействия на окружающую среду его предельно допустимые уровни не превышаются. Воздух главным образом загрязняется оксидом и диоксидом азота, сажей, оксидом углерода и керосином, составляющим 92,0% общей суммы выбросов. На полигоны твёрдых токсичных отходов будет поступать обтирочный материал, механические осадки сточных вод и промышленный мусор.

Ключевые слова: окружающая среда, токсичные вещества, концентрация загрязнителя, твёрдые отходы, класс опасности, уровень воздействия

ASSESSMENT OF THE ENVIRONMENTAL IMPACT OF THE PASSENGER BOAT PIER RECONSTRUCTION

Tsygankov D.A.

Siberian State University of Water Transport, Novosibirsk, e-mail: palsatan@outlook.com

The article under consideration refers to environmental protection issues in relation to the reconstruction of a passenger boat pier located in the water area of the city of Sevastopol on the Black Sea. As a result of the work, two stages of their implementation were identified – dismantling and general construction, which significantly differ from each other in terms of tasks and timing. In relation to each of the identified stages, the applied technique is considered and the volumes of the generated toxic substances that pollute the air are determined. In addition to this, the assessment of the impact of work on the water, land environment (soil) and subsoil is being carried out. Since the most objective criterion for the degree of environmental pollution is the concentration of pollutants at control points, appropriate calculations were carried out for five points located on the border of residential buildings. As a result of assessing the degree of toxicity of the generated waste, it was found that all of them belong to the 4th and 5th hazard classes, allowing them to be placed on landfills. Due to the small area occupied by the works, as well as the absence of protected animals and plants in the construction area, their impact on flora and fauna is considered insignificant. The result of the work was the main conclusion that in all the main areas of impact on the environment, the maximum permissible exposure levels are not exceeded. The air is mainly polluted by nitrogen oxide and dioxide, soot, carbon monoxide and kerosene, accounting for 92.0% of the total emissions. The landfills of solid toxic waste will receive cleaning material, mechanical sewage sludge and industrial waste.

Keywords: environment, toxic substances, pollutant concentration, solid waste, hazard class, exposure level

В соответствии с [1] при проведении различных видов работ по строительству новых и реконструкции действующих предприятий промышленного или другого назначения должны предусматриваться мероприятия по охране окружающей среды, рациональному использованию и воспроизводству природных ресурсов, а также выполняться требования экологической безопасности проектируемых объектов и охраны здоровья населения. Согласно [1] учёт факторов экологической безопасности при принятии решений о строительстве

новых объектов, а также реконструкции или техническом перевооружении действующих являются главными. В результате проводимых работ делается прогноз об экологической целесообразности проводимых строительно-монтажных работ.

Цель проведённого исследования заключалась в проведении экологической оценки фактического состояния окружающей природной среды, подверженной воздействию различных видов строительно-монтажных работ. Наряду с этим проводилась разработка мероприятий по охране и рациональ-

ному использованию природных ресурсов. Они связаны с техническими и технологическими решениями по профилактике негативного воздействия строительно-монтажных работ на природу и здоровье населения. При этом оценка воздействия проводимых работ осуществлялась применительно к различным компонентам окружающей природной среды – атмосфере, почвам (землям), поверхностным и подземным водам, а также животному и растительному миру.

Материалы и методы исследования

Научное исследование осуществлено на базе результатов анализа фактического состояния окружающей природной среды, а также использования данных об объёмах проводимых строительно-монтажных работ и их оценки с применением стандартизованных методик.

Результаты исследования и их обсуждение

Рассматриваемый объект, которым является пирс № 146, расположен на западном берегу Севастопольской бухты на Чёрном море и названной исходя из своего фактического расположения с ориентацией на юг. До момента начала реконструкции на строительной площадке находилось гидротехническое сооружение, которым являлся пирс, выполненный в виде эстакады на металлических сваях из стальных труб диаметром 180 мм, укрепленных железобетоном (рисунок).

Длина сооружения составляет 26,7 м, а ширина – 7,3 м. Отметки кордона составляют от 0,874 м до 0,915 м в соответствии с Балтийской системой высот. При этом проектная отметка дна не определена. Работы по реконструкции пассажирского пирса выполнялись в соответствии с [2]. Назначение подверженного реконструкции объекта заключается в обеспечении внутригородских пассажирских перевозок, использующих акваторию морского порта и его отдельные участки.

Основными видами оцениваемых работ являются работы по расширению площади причала, ремонту существующих конструкций, а также установке ограждений и осветительных фонарей. Расчётным судном является катер проекта 1438 «Молодёжный» водоизмещением 84,2 т, длиной 28,7 м, шириной 5,9 м и осадкой 1,5 м.

Среднегодовая температура воздуха в Севастополе практически всегда положительная. Самым холодным месяцем является февраль со средней температурой воздуха 2,6 °С, а тёплым – июль с аналогичным показателем, равным 24 °С. Температура поверхностного слоя воды Чёрного моря в течение года положительная и в июле достигает 26 °С. Среднегодовая относительная влажность воздуха довольно низкая и составляет 60–80%, в зимние месяцы она составляет 45–60%. В холодный период года средние скорости ветра могут достигать 6,5–9,7 м/с, а в тёплый – уменьшаться до 1,7–3,0 м/с.



Географическое расположение реконструируемого объекта

Таблица 1

Техника, применяемая при работах по демонтажу

Наименование	Тип	Мощность двигателя, кВт	Количество единиц
Вспомогательный катер	Пр. 1437	165	1
Передвижной компрессор	–	132	1
Водолазная станция на самоходном боте	Пр. 1415	220	1
Буксир	Пр. 1496	232	1
Охранный буксир	БУК 49	346	1
Баржи самоходные, 100 т	–	–	2
Автобус	ПАЗ 32054	100	1

Таблица 2

Техника, применяемая при общестроительных работах

Наименование	Тип (марка)	Мощность двигателя, кВт	Количество единиц
Катер спасательный	Пр. КС-100Д	132	1
Плавкран самоходный	Пр. Д 9021	530	1
Водолазная станция на самоходном боте	Пр. 1415	220	1
Буксир	Пр. 1496	232	1
Автобус	ПАЗ 3205	100	1
Вибропогрузатель	Müller MS 100 HNF	708	1
Бетононасос дизельный	БН 250Д	25	1
Выпрямитель для сварки и резки	ВД 502	–	1
Оборудование для газовой резки	NORD	–	1
Бортовой автомобиль	КамАЗ 43253	165	2

В соответствии с существующим графиком в течение пяти месяцев предусматривается выполнение демонтажных и общестроительных работ. Период выполнения демонтажных работ составит десять дней. Перечень используемой строительной техники, оказывающей воздействие на атмосферный воздух в период проведения работ по демонтажу устаревших конструкций, приведён в табл. 1.

Всего в период производства работ по демонтажу выявлено шесть источников выбросов загрязняющих веществ. В них присутствуют восемь загрязняющих веществ, из которых два характеризуются как твёрдые, а шесть – как жидкие и газообразные. Согласно расчёту, общий выброс загрязняющих веществ будет составлять 5,533 т. Из них твёрдые составят 0,133 т, а жидкие и газообразные – 5,4 т. Период выполнения общестроительных работ продлится сто тридцать дней. Перечень используемой строительной техники, оказывающей воздействие на атмосферный воздух при ведении общестроительных работ, приведён в табл. 2.

Всего в выбросах токсичных веществ, выделяющихся при выполнении обще-

строительных работ, присутствует тринадцать загрязнителей. Из них шесть являются твёрдыми, а семь – жидкими и газообразными. Общий выброс загрязняющих веществ не будет превышать 18,549 т, в которых твёрдые составляют 0,406 т, а жидкие и газообразные – 18,143 т.

Выбросы загрязняющих веществ за весь период выполнения работ представлены в табл. 3. В них присутствует шестнадцать источников, из которых один – организованный, а пятнадцать – неорганизованные. Всего в выбросах за весь период выполнения работ присутствует тринадцать загрязняющих веществ из которых шесть – твёрдые, а семь – жидкие и газообразные. Общий выброс за весь период производства работ составит 25,238 т из которых 2,125 т – твёрдые, а 23,113 т – жидкие и газообразные. Наименования, критерии и классы опасности загрязняющих веществ, присутствующих в выбросах, связанных с работами по реконструкции пирса, приняты по [3].

В результате проведения работ выявлены следующие группы веществ, обладающие эффектом суммарного вредного действия: углерода оксид и пыль цементного производства; фтористый водород

и нерастворимые соли фтора; диоксид азота и диоксид серы; диоксид серы и фтористый водород. Расчёты выбросов выполнены согласно [4].

Для оценки воздействия производимых выбросов загрязняющих веществ на качество воздуха был выполнен расчёт их рассеивания в атмосфере [5]. Расчёты уровня её загрязнения выполнены для наиболее нагруженного периода одновременной работы строительной техники, характеризующейся наибольшими значениями максимально разовых выбросов. Для этого был произведён проверочный расчёт для пяти точек, расположенных на границе жилой зоны с разных

сторон от оцениваемого производственного объекта. Результаты представлены в табл. 4.

Анализ результатов расчётов говорит о том, что по всем загрязняющим веществам, присутствующим в выбросах при реконструкции пассажирского катерного пирса, максимальные приземные концентрации на границах с жилой зоной не превышают ПДК [6]. С учётом последовательности выполнения строительно-монтажных работ и рассредоточенного характера использования землеройной техники, их воздействие на состояние атмосферного воздуха прилегающих территорий можно назвать допустимым.

Таблица 3

Суммарные выбросы загрязняющих веществ за период реконструкции

Загрязняющее вещество	Критерий оценки	Критерий опасности, мг/м ³	Класс опасности	Выброс загрязняющего вещества	
				г/с	т/г
Железа оксид	ПДК _{сс}	0,04000	3	0,00079	0,00618
Соединения марганца	ПДК _{мр}	0,01000	2	0,00007	0,000538
Азота диоксид	ПДК _{мр}	0,20000	3	2,318027	9,25952
Азота оксид	ПДК _{мр}	0,40000	3	0,37662	1,50431
Углерод (сажа)	ПДК _{мр}	0,15000	3	0,88825	2,11542
Серы диоксид	ПДК _{мр}	0,50000	3	0,46019	1,86782
Углерода оксид	ПДК _{мр}	5,00000	4	2,05750	7,42683
Фториды газообразные	ПДК _{мр}	0,02000	2	0,00014	0,00108
Фториды нерастворимые	ПДК _{мр}	0,20000	2	0,00024	0,0019
Бенз-альфа-пирен	ПДК _{сс}	0,000001	1	0,000003	0,000015
Формальдегид	ПДК _{мр}	0,05000	2	0,03705	0,13584
Керосин	ОБУВ	1,20000	3	0,64386	2,91740
Пыль неорганическая	ПДК _{мр}	0,30000	3	0,00010	0,00081

Таблица 4

Приземные концентрации загрязняющих веществ

Наименование загрязняющего вещества	Приземная концентрация, доли ПДК				
	Точки				
	1	2	3	4	5
Железа оксид	0,01	0,01	0,01	0,009	0,0085
Соединения марганца	0,01	0,01	0,01	0,008	0,008
Азота диоксид	0,87	0,63	0,60	0,59	0,51
Азота оксид	0,15	0,11	0,10	0,10	0,09
Углерод (сажа)	0,18	0,12	0,11	0,11	0,10
Серы диоксид	0,18	0,14	0,13	0,13	0,11
Углерода оксид	0,07	0,05	0,05	0,05	0,04
Фториды газообразные	0,007	0,005	0,005	0,004	0,004
Фториды нерастворимые	0,001	0,0009	0,0007	0,0005	0,0004
Бенз-альфа-пирен	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02
Формальдегид	0,12	0,08	0,08	0,07	0,06
Керосин	0,12	0,08	0,08	0,07	0,06
Пыль неорганическая	0,0003	0,0002	0,0002	0,0001	0,0001

Таблица 5

Классы опасности образующихся отходов

Наименование отхода	Класс опасности по ФККО
Обтирочный материал	4
Осадок механической очистки сточных вод	4
Мусор непромышленный	4
Обрез древесины	5
Лом бетонных изделий	5
Лом и отходы стальных изделий	5
Лом железобетонных изделий	5
Лом и отходы чугунных изделий	5
Лом изделий из природного камня	5

Главными источниками нарушения рельефа и недр будут являться строительная техника и материалы. Их воздействие будет выражаться в случайных утечках горючесмазочных материалов, когда-либо возникающих при эксплуатации автотранспорта, строительной техники и механизмов. Воздействие на недра будет проявляться в виде загрязнения грунта и подземных вод токсичными веществами. Оно будет проявляться в виде утечек и проливов горючесмазочных материалов, а также фильтрации атмосферных осадков через площади, занятые складированными строительными материалами и отходами производства.

Прямые воздействия реконструкции объекта на земельные ресурсы будут заключаться в захламлении прилегающих территорий отходами строительных материалов, а также мусором. Косвенные воздействия на земельные ресурсы (почвы) будут выражаться во влиянии выбросов строительной техники и плавсредств путём привнесения тяжёлых металлов и неорганических химических соединений, поступающих от двигателей внутреннего сгорания.

Количество образующихся в результате проведения работ сточных вод принимается равным объёму водоотведения, которое осуществляется за счёт отвода воды в специальные аккумулирующие ёмкости. Объём сточных вод принимается равным не более чем 22 м³/смену. Сброс сточных вод в акваторию не предусматривается.

Источниками образования отходов всех видов при проведении работ по реконструкции катерного пирса будут являться: водолазное обследование акватории; строительные материалы; демонтажные работы; эксплуатация судов, осуществляющих проведение работ в акватории; мойка автотранспорта.

Отходы, образующиеся в период проведения строительного-монтажных ра-

бот, относятся к 4 и 5 классам опасности по федеральному классификационному каталогу отходов (ФККО) [7]. Они приведены в табл. 5.

Из табл. 5 следует, что образующиеся в результате проведения строительного-монтажных работ отходы относятся к 4 и 5 классам, считающимся безопасными. Такие отходы допускается без ограничения размещать на полигонах твёрдых бытовых отходов.

Растительность участка проведения работ характеризуется как скудная и носящая эпизодический характер. Она представлена сообществом сорно-рудеральных растений при отсутствии древесной. На территории строительства отсутствуют краснокнижные и охраняемые виды растений. Ввиду кратковременности воздействия, ограниченного небольшой продолжительностью периода строительства, а также отсутствия охраняемого растительного покрова, воздействие проведения работ на него характеризуется как минимальное.

Выводы

1. В результате проведённой комплексной оценки воздействия строительного-монтажных работ по реконструкции пассажирского катерного пирса на окружающую природную среду выяснилось, что оно не превышает предельно допустимых значений.

2. Основными загрязнителями воздуха являются азота диоксид, азота оксид, углерод (сажа), углерода оксид и керосин, в сумме составляющие 92,0% выбросов.

3. Самыми опасными отходами являются: обтирочный материал; осадок механической очистки сточных вод; мусор непромышленный. Эти загрязнители относятся к четвёртому классу опасности с возможностью размещения на полигонах твёрдых бытовых отходов.

Список литературы

1. Закон РФ «Об охране окружающей среды» (с изменениями на 2 июля 2021 года). Федеральный закон от 10 января 2002 г. № 7-ФЗ. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/17718> (дата обращения: 10.01.2022).
2. Постановление Правительства РФ от 11.08.2014 № 790 «Об утверждении федеральной целевой программы "Социально-экономическое развитие республики Крым и г. Севастополя до 2020 года"». [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/70714732/> (дата обращения: 10.01.2022).
3. Перечень и коды веществ, загрязняющих атмосферный воздух. [Электронный ресурс]. URL: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293755/4293755294.htm> (дата обращения: 10.01.2022).
4. Перечень методик, используемых в 2016 году для расчёта, нормирования и контроля выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух (утв. Министерством природных ресурсов и экологии РФ 29 июня 2021 г.). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402674938/> (дата обращения: 10.01.2022).
5. МР 2.1.6.0157-19. 2.1.6. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха. Формирование программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха и количественная оценка экспозиции для задач социально-гигиенического мониторинга. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 02.12.2019). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402674938/> (дата обращения: 10.01.2022).
6. СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населённых мест» (утверждены главным санитарным врачом РФ 17.05.2001). [Электронный ресурс]. URL: http://64.rospotrebnadzor.ru/432/-/asset_publisher/K4qq/document/id/114458 (дата обращения: 10.01.2022).
7. Приказ Росприроднадзора от 22.05.2017 № 242 (ред. от 02.11.2018) «Об утверждении Федерального классификационного каталога отходов». [Электронный ресурс]. URL: <https://rpn.gov.ru/fkko/> (дата обращения: 10.01.2022).

СТАТЬЯ

УДК 533.951

**ВЫСЫПАНИЕ ЧАСТИЦ РАДИАЦИОННЫХ ПОЯСОВ ЗЕМЛИ
И АТМОСФЕРНЫЕ ВИХРЕВЫЕ СТРУКТУРЫ****¹Ижовкина Н.И., ²Артеха С.Н., ²Ерохин Н.С., ²Михайловская Л.А.**¹*Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн
им. Н.В. Пушкова РАН, Троицк, e-mail: izhovn@izmiran.ru;*²*Институт космических исследований РАН, Москва*

Грозовые разряды излучают пакеты электромагнитных волн, проникающие на ионосферные и магнитосферные высоты. В результате электростатические и электромагнитные возмущения в неустойчивой плазме вызывают стимулированное выпадение заряженных частиц. Показано, что при образовании волноводных каналов в геомагнитных силовых трубках электромагнитные волны, захваченные в плазменные волноводы, провоцируют выпадение в атмосферу потоков энергичных заряженных частиц из радиационных поясов Земли. В каскадах выпадающих частиц ионизируются атмосферные частицы, в частности аэрозоли. На градиентах давления плазмы, ортогональных геомагнитному полю, в атмосфере возбуждаются плазменные вихри, а при взаимодействии последних с высотными волнами Россби на роторном генетическом уровне формируются мощные атмосферные вихревые структуры. Электромагнитные волны, отражаясь от слоёв ионосферной плазмы в магнитосопрежжённых районах, стимулируют выпадение частиц на двух противоположных границах геомагнитной силовой трубки. Волновые пакеты, излучаемые при разрядах молний, влияют на атмосферную вихревую структуру, генерирующую разряды, как напрямую, так и через возникающую положительную обратную связь. Если в определённом районе над вихревой структурой образовались волноводные каналы, то стимулированное выпадение частиц влияет на атмосферные процессы также и в магнитосопрежжённом к нему районе.

Ключевые слова: электростатические возмущения, плазменные неоднородности, радиационные пояса Земли, ячеистые структуры в молниевых разрядах и космических плазмах, волноводный канал

**PRECIPITATION OF PARTICLES FROM THE EARTH RADIATION BELTS
AND ATMOSPHERIC VORTEX STRUCTURES****¹Izhovkina N.I., ²Artekha S.N., ²Erokhin N.S., ²Mikhaylovskaya L.A.**¹*Pushkov Institute of Terrestrial Magnetism, Ionosphere and Radio Wave Propagation of RAS,
Troitsk, e-mail: izhovn@izmiran.ru;*²*Space Research Institute of RAS, Moscow*

Lightning discharges emit packets of electromagnetic waves that penetrate the ionospheric and magnetospheric heights. As a result, electrostatic and electromagnetic disturbances in unstable plasma cause stimulated precipitation of charged particles. It is shown that during the formation of waveguide channels in geomagnetic field tubes, electromagnetic waves trapped in plasma waveguides provoke the precipitation of energetic charged particles from the radiation belts of the Earth into the atmosphere. In the cascades of precipitating particles, atmospheric particles, in particular aerosols, are ionized. Plasma vortices are excited in the atmosphere at plasma pressure gradients orthogonal to the geomagnetic field. When plasma vortices interact with high-altitude Rossby waves at the rotary genetic level, powerful atmospheric vortex structures are formed. Electromagnetic waves, reflecting from layers of ionospheric plasma in magnetically conjugated regions, stimulate the precipitation of particles at two opposite boundaries of the geomagnetic field tube. The wave packets emitted by lightning discharges affect the atmospheric vortex structure that generates the discharges, both directly and through the resulting positive feedback. If waveguide channels are formed in some region above the vortex structure, then the stimulated precipitation of particles affects atmospheric processes in the region, which is magnetically conjugated to it also.

Keywords: electrostatic disturbances, plasma inhomogeneities, cellular structures in lightning discharges and cosmic plasmas, earth radiation belts, waveguide channel

В атмосфере Земли постоянно генерируются и развиваются различные крупномасштабные вихревые структуры: циклоны, тайфуны и торнадо. Внутри таких вихрей часто происходят многочисленные вспышки молний. Систематическое дистанционное зондирование подобных крупномасштабных вихревых структур доказывает положительную корреляцию между усилением электромагнитной активности (масштабом разделения зарядов, увеличением напряжённости электрических полей, количеством молниевых разрядов) и последующей интенсификацией крупномасштабного вихря [1–3].

Значит, плазменные вихри, составляющие электромагнитную основу структуры, могут оказывать заметное воздействие на структуру и генезис атмосферных вихрей в целом. К примеру, плазменные вихри взаимодействуют с атмосферными волнами Россби как вихри скорости частиц (т.е. на роторном «генетическом» уровне). Таким образом, определённая доля энергии крупномасштабных вихревых образований в земной атмосфере генерируется и подпитывается плазменными вихрями.

Заметную роль в процессе генерации и усиления плазменных вихрей в атмосфере Земли играет аэрозольная примесь. Аэрозоль, как единый объект, обладает заметно меньшим потенциалом ионизации по сравнению с атомами и молекулами, входящими в его структуру. Тем не менее такая примесь играет ключевую роль в возбуждении плазменных вихрей и последующем накоплении усиливающихся атмосферными вихрями энергии и массы в процессе конденсации атмосферной влаги. С возникающими электрическими полями в атмосферной аэрозольной плазме связано возбуждение и нарастание плазменных вихрей [4–7]. Немонотонная пространственная зависимость коэффициента диэлектрической проницаемости по отношению к стохастическим электростатическим возмущениям детерминированно приводит к усилению плазменных неоднородностей и появлению ячеистых структур в переменных электромагнитных полях, возникающих при разделении зарядов и электрических пробоях. Возникающее расслоение способствует мозаичному распределению аэрозольных подсистем. При неоднородном нагреве ячеистых структур плазмы в атмосфере возбуждаются вихри.

Влияние ионизирующего потока энергичных космических частиц на земную атмосферу, погоду и климат описано в [8, 9]. Ионизация аэрозолей высыпавшимися заряженными частицами провоцирует генерацию атмосферных вихрей [10–13].

Цель исследования – показать, что на процесс усиления вихревых структур в атмосфере влияют обратные связи. Электромагнитные волны, излучаемые при разрядах молний, при распространении в плазменных волноводах в геомагнитных силовых трубках стимулируют высыпание энергичных заряженных частиц из радиационных поясов Земли, в частности протонов внутреннего радиационного пояса с энергией до 100 МэВ. В каскадах высыпавшихся частиц ионизируются аэрозоли. На градиентах давления плазмы, ортогональных геомагнитному полю, возбуждаются плазменные вихри. С нарастанием концентрации загрязнений, в частности аэрозолей, происходит усиление мощности атмосферных вихревых структур и, как следствие, раскочка климатических качелей. Усиливаются торнадо, засухи и наводнения. При образовании волноводных каналов в геомагнитных силовых трубках над атмосферной вихревой структурой, генерирующей разряды молний, вихревая структура влияет на ионизацию аэрозоля также и в магнитосопряженном районе.

Положительные обратные связи и динамика вихрей

Грозовые разряды связаны с плазменными вихрями. Возбуждение электрических полей зависит от координат немонотонно даже при монотонном исходном распределении плотности аэрозольной плазмы. Относительная скорость движения плазменных неоднородностей влияет на спектры электрических полей, которые приобретают многомодовый характер. Одна из причин образования мощных вихрей в системе подвижных плазменных вихрей связана с проявлением резонансов в спектрах электрических полей взаимодействующих неоднородностей.

Грозовые разряды излучают пакеты электромагнитных волн, проникающие на ионосферные и магнитосферные высоты. В результате электростатические и электромагнитные возмущения в неустойчивой плазме вызывают стимулированное высыпание энергичных заряженных частиц из радиационных поясов Земли. В каскадах высыпавшихся энергичных заряженных частиц ионизируются атмосферные аэрозоли. Так возникают положительные обратные связи, которые влияют на процесс усиления вихревых структур в атмосфере и на усиление грозовой активности.

В первом приближении распространение электромагнитных волн в плазменном волноводе можно представить по следующей модели. Для вычисления координатной зависимости амплитуды исследуемой волны, распространяющейся вдоль бесконечного цилиндрического волновода, воспользуемся, например, волновым уравнением для векторного потенциала:

$$\Delta \mathbf{A} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \mathbf{A}}{\partial t^2} = 0$$

(можно исходить из подобного же уравнения, записанного для векторов электрической или магнитной напряженности \mathbf{E} , \mathbf{H} поля волны). При этом вдоль оси волновода компоненты электромагнитного поля будут: в частном случае ТМ-волны магнитное поле $\mathbf{H} = 0$, а в частном случае ТЕ-волны электрическое поле $\mathbf{E} = 0$. В нашем случае можно считать длину образующегося волновода порядка расстояния вдоль силовой трубки между двумя плотными слоями ионосферной плазмы, которые отражают эти распространяющиеся электромагнитные волны (т.е. между магнитосопряженными районами). Данная длина, как правило, имеет порядок десятков тысяч километров, т.е. существенно больше длины волны захваченного электромагнитного излучения.

Рассмотрим вначале ТЕ-волну, которая движется вдоль волновода круглого сечения, образованного геомагнитной силовой трубкой, и для простоты пренебрежём её затуханием:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial H}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 H}{\partial \phi^2} + \frac{\omega^2}{c^2} H = 0, \quad (1)$$

$$0 < r < a, \quad 0 \leq \phi < 2\pi,$$

$$\frac{\partial H}{\partial \mathbf{n}}(a, \phi) = 0, \quad 0 \leq \phi < 2\pi, \quad (2)$$

где \mathbf{n} – нормаль к поверхности волновода. Данная задача для осевого компонента магнитного поля волны H может быть решена методом разделения переменных, который приводит к следующему общему ответу:

$$H_{n,m} = J_n(\alpha_{n,m} r) [A_{n,m} \cos(n\phi) + B_{n,m} \sin(n\phi)], \quad (3)$$

здесь J_n – функции Бесселя первого рода, коэффициенты $\alpha_{n,m} = \lambda_{n,m} / a$, где $\lambda_{n,m}$ – m -ый положительный корень дифференциального уравнения $dJ_n / dx = 0$, $x = r\omega / c$.

Пусть теперь имеем ТМ-волну вдоль того же идеального волновода. Решая аналогичную уравнению (1) задачу для электрического компонента E осевого волнового поля, но вместо (2) – с другим граничным условием: $E(a, \phi) = 0$, $0 \leq \phi < 2\pi$, аналитическое выражение для E также получается методом разделения переменных. Решение по структуре совпадает с (3), только вместо H пишем поле E , и здесь $\lambda_{n,m}$ – m -ый положительный корень другого уравнения: $J_n(x) = 0$. Граничные условия определяют порядок величины волнового вектора (в направлении, ортогональном геомагнитному полю) захваченных волн: $\lambda_T \sim 1 / k_T \sim a$. Поскольку природные волноводы искривлены, то нужно учесть изменение поперечного сечения волновода S и групповой скорости волнового пакета вдоль оси волновода v_g . Тогда получим для поля

$$E^2 \sim E_0^2 (v_{g0} / v_g) (S_0 / S).$$

В зависимости от вида функции распределения частиц в ионосферной плазме волны либо усиливаются в плазменном волноводе, либо затухают. При этом, даже при частичном захвате волновых пакетов в плазменный волновод, эти волны детектируются на больших расстояниях, так как мощность электромагнитного сигнала вдоль канала волновода убывает пропорционально первой, а не второй степени r , как в случае волн от точечного источника. В субавроральной зоне магнитное поле

Земли способно захватывать поляризационные потоки, например, которые появляются в области с пониженной плазменной плотностью от затухающих электростатических колебаний. Заряженные частицы могут покинуть волновод перпендикулярно геомагнитному полю (например, за счёт поляризационного дрейфа). Поперечная диффузия потоков заряженных частиц в волноводных каналах происходит при столкновениях с ионосферными частицами и при рассеянии на флуктуирующих электромагнитных полях. Изменение питч-угла θ рассеянной частицы имеет порядок:

$$\Delta\theta \sim \Omega(B / B_0)\Delta t,$$

где Ω – циклотронная частота, B – амплитуда магнитного поля волны, Δt – итоговое время рассеяния частиц в излучаемых электромагнитных полях (например, от молниевых разрядов). Все виды рассеяния частиц приводят к увеличению их попадания в конус потерь и высыпания в атмосферу (что проявляется, например, в виде полярных сияний).

При поляризационном дрейфе положительно и отрицательно заряженные потоки движутся с разной по модулю скоростью в направлении, перпендикулярном геомагнитному полю. В результате может появиться поперечное электрическое поле (из-за частичного разделения зарядов) и плазменный вихрь. Вихревая структура поддерживает далее существование волноводного канала, увеличивая устойчивость возникшей плазменной неоднородности к диффузионным процессам.

На спутниках детектируются электромагнитные волны от различных источников, в частности от грозных разрядов. При этом электрические и магнитные компоненты поля электромагнитной волны можно записать в виде комбинаций:

$$E_+ = (E_x + iE_y) / 2, \quad E_- = (E_x - iE_y) / 2, \quad E_z,$$

$$B_+ = (B_x + iB_y) / 2, \quad B_- = (B_x - iB_y) / 2, \quad B_z.$$

Известны численные и аналитические решения для инкрементов (декрементов) роста волн различной поляризации. Так, в магнитоактивной плазме с учётом взаимодействий волна-частица для геликонов имеем

$$\gamma = -\mathbf{e}_i^{\sigma*} \text{Im} \Lambda_{ij} \mathbf{e}_j^\sigma / \mathbf{e}_i^{\sigma*} \frac{\partial \Lambda_{\xi\delta}}{\partial \omega} \mathbf{e}_\delta^\sigma, \quad (4)$$

где $\Lambda_{ij} = k^2 \delta_{ij} - k_i k_j - \frac{\omega^2}{c^2} \epsilon_{ij}$, \mathbf{e}^σ – собственные векторы следующей задачи Эрмита:

$\Lambda_{ij} \mathbf{e}_j^\sigma = 0$; $\varepsilon_{ij} = \delta_{ij} + \frac{4\pi i}{\omega} \sigma_{ij}$, σ_{ij} – тензор проводимости.

Так как собственные векторы взаимно ортогональны [14], то для свистов вместо (4) инкременты можно записать в виде

$$\gamma_{++} = -\text{Im} \Lambda_{++} / \frac{\partial}{\partial \omega} \text{Re} \Lambda_{++}, \quad (5)$$

а матричный элемент имеет следующую операторную форму:

$$\sigma_{++} = \frac{e^2 N}{im} \int d\mathbf{v} \frac{v_\perp}{2} \sum_n \frac{J_{n-1}^2 \left(\frac{k_\perp v_\perp}{\Omega} \right)}{\omega - n\Omega - k_z v_z} \tilde{\Lambda} f(\mathbf{v}),$$

$$\tilde{\Lambda} = \frac{\partial}{\partial v_\perp} + \frac{k_z}{\omega} \left(v_\perp \frac{\partial}{\partial v_z} - v_z \frac{\partial}{\partial v_\perp} \right),$$

где $f(\mathbf{v})$ – функция распределения частиц по скоростям.

Выберем для электронов следующую функцию v -распределения с потоком:

$$f(\mathbf{v}_b) = (2\pi)^{-3/2} v_{zb}^{-1} v_{\perp b}^{-2} \delta(v_\perp - v_{\perp b}) \exp \left[- \left(\frac{v_z - U_b}{v_{zb}} \right)^2 \right], \quad (6)$$

здесь v_{zb} – среднеквадратичная скорость потока вдоль геомагнитного поля (переменная z); средняя скорость направленного потока вдоль z будет U_b ; $v_{\perp b}$ – среднеквадратичная скорость в потоке для направления поперёк магнитного поля \mathbf{B}_0 ; δ – дельта-функция.

Для фоновой плазмы возьмём двухтемпературное распределение электронов:

$$f(\mathbf{v}) = (2\pi)^{-3/2} \alpha^{-1} \beta^{-2} \exp \left(- \frac{v_z^2}{\alpha^2} - \frac{v_\perp^2}{\beta^2} \right), \quad (7)$$

где α, β – тепловые скорости соответственно для продольного и поперечного направлений (по отношению к геомагнитному полю).

Для введённых в (6) и (7) функций распределения $f(v), f(v_b)$ с отношением плотности потока к плотности фоновой плазмы, равным p , из (5) компоненты тензора $\text{Im} \Lambda_{++} / \frac{\partial}{\partial \omega} \text{Re} \Lambda_{++}$ для свистов имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{Im} \Lambda_{++} &= (\pi/2)^{1/2} \frac{\omega^2}{c^2} \frac{\omega_p^2}{\omega^2} \sum_{n>0} \exp \left[- \left(\frac{\omega - n\Omega}{k_z \alpha} \right)^2 \right] \left(\frac{n\Omega - \omega}{\alpha^2} - \frac{n\Omega}{\beta^2} \right) \frac{\beta^2}{2k_z \alpha} \left(\frac{k_\perp^2 \beta^2}{4\Omega^2} \right)^{n-1} \times \\ &\times \frac{1}{\Gamma(n)} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{m+n+1}{m!} \left(- \frac{k_\perp^2 \beta^2}{4\Omega^2} \right)^m F(-m, -n+1-m, n, 1) + p(\pi/2)^{1/2} \frac{\omega^2}{c^2} \frac{\omega_p^2}{\omega k_z v_{zb}} \times \\ &\times \sum_{n>0} \exp \left[- \left(\frac{\omega - n\Omega - k_z U_b}{k_z v_{zb}} \right)^2 \right] \left\{ \frac{(\omega - n\Omega - k_z U_b) v_{\perp b}^2}{\omega v_{zb}^2} J_{n-1}^2 \left(\frac{k_\perp v_{\perp b}}{\Omega} \right) + \frac{n^2 \Omega}{\omega} J_{n-1}^2 \left(\frac{k_\perp v_{\perp b}}{\Omega} \right) - \right. \\ &\quad \left. - \frac{nk_\perp v_{\perp b}}{\omega} J_{n-1} \left(\frac{k_\perp v_{\perp b}}{\Omega} \right) J_n \left(\frac{k_\perp v_{\perp b}}{\Omega} \right) \right\}, \\ \frac{\partial}{\partial \omega} \text{Re} \Lambda_{++} &= - \frac{2\omega}{c^2} + \frac{\omega_p^2}{c^2 2^{1/2}} \sum_{n>0} \left(\frac{k_\perp^2 \beta^2}{4\Omega^2} \right)^{n-1} \frac{1}{\Gamma(n)} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{m+n+1}{m!} \left(- \frac{k_\perp^2 \beta^2}{4\Omega^2} \right)^m F(-m, -n+1-m, n, 1) \times \\ &\times \left[\frac{1}{k_z \alpha} Z(x_n) - \frac{\beta^2}{\omega} \left(\frac{1}{\alpha^2} - \frac{1}{\beta^2} \right) Z'(x_n) \right] + \frac{\omega \omega_p^2}{c^2 2^{1/2}} \sum_{n>0} \left(\frac{k_\perp^2 \beta^2}{4\Omega^2} \right)^{n-1} \frac{1}{\Gamma(n)} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{m+n+1}{m!} \left(- \frac{k_\perp^2 \beta^2}{4\Omega^2} \right)^m \times \\ &\times F(-m, -n+1-m, n, 1) \left[\frac{1}{(k_z \alpha)^2} Z'(x_n) + \frac{\beta^2}{\omega^2} \left(\frac{1}{\alpha^2} - \frac{1}{\beta^2} \right) Z'(x_n) - \frac{\beta^2}{\omega k_z \alpha} \left(\frac{1}{\alpha^2} - \frac{1}{\beta^2} \right) Z''(x_n) \right], \end{aligned}$$

где циклотронная частота для электронов $\Omega = eB_0 / mc$, $x_n = (\omega - n\Omega) / (k_z \alpha)$, а функции $Z', Z''(x_n)$ – производные от плазменной дисперсионной функции $Z(x_n)$, которые можно последовательно найти из дифференциального уравнения: $Z'(x) = -2xZ(x) - 2$;

$\Gamma(n) = (n-1)!$; $F(-m, -n+1-m, n, 1)$ – гипергеометрическая функция; $p = N_b / N_0$, а N_b , N_0 – обозначают соответственно плотности электронного потока и фоновой плазмы. Суммирование ведётся по натуральным числам ($n > 0$).

Известно, что для свистов частота лежит в пределах $\Omega_p \ll \omega < \min(\omega_p, \Omega)$, где ω_p – плазменная частота. При этом резонансное условие $\omega - n\Omega = \mathbf{k}\mathbf{v}$ отвечает движению волн против потока: $\mathbf{k}\mathbf{v} < 0$, т.е. свисты эффективно взаимодействуют с набегающим потоком частиц, что приводит к усилению волн. Инкременты роста свистовых волн оказываются на несколько порядков меньше, чем инкременты электростатических колебаний. Из закона дисперсии вистлеров следует ограничение величиной $\pi/2$ на угол между волновым вектором \mathbf{k} и групповой скоростью. Для анизотропного распределения по скоростям волны свистового диапазона усиливаются в волноводном потоке электронов в ионосферной плазме.

Следует учитывать, что в области магнитных зеркальных точек продольная скорость захваченных геомагнитным полем частиц близка к нулю. В результате заряженные частицы успевают рассеиваться даже в более медленных полях электростатических возмущений. Высыпание заряженных частиц, захваченных геомагнитным полем, в конус потерь связано с изменением питч-угла частиц при столкновениях с частицами среды, при рассеянии в полях электромагнитных волн и электростатических колебаний в неустойчивой плазме. Мощные пакеты электромагнитных волн от грозовой активности усиливают электростатическую турбулентность в верхней ионосфере, провоцируя возбуждение параметрических взаимодействий волн и высыпание заряженных частиц. Распространение волн сквозь слой неоднородной плазмы можно описать также как туннелирование через потенциальный волновой барьер [15], включая безотражательное прохождение. В каскадах высыпаящихся энергичных заряженных частиц радиационных поясов Земли ионизируется атмосферный аэрозоль, что способствует усилению плазменных вихрей и атмосферной вихревой структуры, излучающей электромагнитные волны при грозовых разрядах. Вихри возбуждаются на градиентах давления плазмы, ортогональных геомагнитному полю. Плазменные вихри взаимодействуют с высотными волнами Россби как вихри скорости частиц (на роторном, «генетическом» уровне), приводя к интенсификации атмосферных вихрей. Усиление мощности и устойчивости вихревых структур нелинейным образом связано с ростом

концентрации загрязнений в атмосфере. Грозовая активность не только напрямую, но и через обратные связи влияет на усиление вихревых структур. Одна из причин образования мощных вихрей в системе подвижных плазменных вихрей связана с проявлением резонансов в спектрах электрических полей взаимодействующих вихрей. Спектры электростатических возмущений в структуре торнадо имеют многомодовый характер.

Крупномасштабная атмосферная вихревая структура генерирует разряды молний, которые излучают пакеты электромагнитных волн, способные проникать на ионосферные высоты. Если над такой структурой формируются волноводные каналы в геомагнитных силовых трубках, такое влияние усиливается. Электромагнитные моды, излучаемые разрядами молний, при попадании в волноводный канал, стимулируют высыпание энергичных заряженных частиц из радиационных поясов Земли. Ионизация аэрозолей в каскадах высыпаящихся частиц приводит к увеличению активности плазменных вихрей в земной атмосфере. В процессе взаимодействия плазменных вихрей с волнами Россби происходит подпитка крупномасштабных вихревых структур атмосферы дополнительной энергией плазменных вихрей. Рост концентрации атмосферных загрязнений коррелирует с интенсификацией таких крупномасштабных вихревых структур, как циклоны (включая тропические), смерчи (торнадо) и антициклоны. Так, в 2021 г. резко увеличилось количество и мощность торнадо и циклонов. Усиливаются засухи и наводнения, раскачиваются климатические качели. Мощные вихревые структуры, генерирующие молнии, влияют на раскочку кризисных атмосферных процессов также и в магнитосопрежжённых районах.

Список литературы

1. Pan L., Qie X., Wang D. Lightning activity and its relation to the intensity of typhoons over the Northwest Pacific Ocean. *Advances in Atmospheric Sciences*. 2014. Vol. 31. P. 581–592. DOI: 10.1007/s00376-013-3115-y.
2. Stevenson S.N., Corbosiero K.L., DeMaria M., Vigh J.L. A 10-year survey of tropical cyclone inner-core lightning bursts and their relationship to intensity change. *Weather and Forecasting*. 2018. Vol. 33. No. 1. P. 23–36. DOI: 10.1175/WAF-D-17-0096.1.
3. Price C., Asfur M., Yair Yo. Maximum hurricane intensity preceded by increase in lightning frequency. *Nature Geoscience*. 2009. Vol. 2:5. P. 329–332. DOI: 10.1038/NNGEO477.
4. Artekha S.N., Belyan A.V. On the role of electromagnetic phenomena in some atmospheric processes. *Nonlinear Processes in Geophysics*. 2013. Vol. 20. P. 293–304. DOI: 10.5194/npg-20-293-2013.
5. Синкевич О.А., Маслов С.А., Гусейн-заде Н.Г. Электрические разряды и их роль в генерации вихрей // *Физика плазмы*. 2017. Т. 43. № 2. С. 203–226. DOI: 10.7868/S0367292117020147.

6. Izhovkina N.I., Artekha S.N., Erokhin N.S., Mikhailovskaya L.A. Interaction of atmospheric plasma vortices. *Pure and Applied Geophysics*. 2016. Vol. 173. Iss. 8. P. 2945–2957. DOI: 10.1007/s00024-016-1325-9.
7. Izhovkina N.I., Artekha S.N., Erokhin N.S., Mikhailovskaya L.A. Aerosol, plasma vortices and atmospheric processes. *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*. 2018. Vol. 54. No. 11. P. 1513–1524. DOI: 10.1134/s0001433818110038.
8. Бикташ Л.З. Влияние потока полной солнечной радиации на климат Земли // *Геомагнетизм и аэронавтика*. 2019. Т. 59. № 3. С. 393–399. DOI: 10.1134/S0016794019030052.
9. Логинов В.Ф. Влияние солнечной активности и других внешних факторов на климат Земли // *Фундаментальная и прикладная климатология*. 2015. Т. 1. С. 163–182.
10. Бондур В.Г., Пулинец С.А., Ким Г.А. О роли вариаций галактических космических лучей в тропическом циклогенезе на примере урагана Катрина // *Доклады Академии Наук*. 2008. Т. 422. С. 244–249. DOI: 10.1134/S1028334X08070283.
11. Mironova I.A., Aplin K.L., Arnold F., Bazilevskaya G.A., Harrison R.G., Krivolutsky A.A., Nicoll A., Rozanov E.V., Turunen E., Usoskin I.G. Energetic particle influence on the Earth's atmosphere. *Space Science Reviews*. 2015. Vol. 194. P. 1–96. DOI: 10.1007/s11214-015-0185-4.
12. Krivolutsky A.A., Repnev A.I. Impact of space energetic particles on the Earth's atmosphere (a review). *Geomagnetism and Aeronomy*. 2012. Vol. 52 (6). P. 685–716. DOI: 10.1134/S0016793212060060.
13. Sato Y., Miyamoto Y., Tomita H. Large dependency of charge distribution in a tropical cyclone inner core upon aerosol number concentration. *Progress in Earth and Planetary Science*. 2019. Vol. 6. Article number 62. DOI: 10.1186/s40645-019-0309-7.
14. Шафранов В.Д. Электромагнитные волны в плазме // *Вопросы теории плазмы*. 1973. Т. 3. С. 3–141.
15. Ерохин Н.С., Артеха С.Н., Артеха Н.С. Резонансное туннелирование электромагнитных волн через градиентные барьеры в неоднородной плазме // *Инженерная физика*. 2019. № 8. С. 3–9. DOI: 10.25791/infizik.08.2019.806.

СТАТЬЯ

УДК 615.012.1

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ****¹Эрмекова Д.У., ¹Исмаилов И.З., ²Сабирова Т.С., ¹Мурзабаева Э.Б.**¹*Институт химии и фитотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики,
Бишкек, e-mail: dinaermekova.de@gmail.com;*²*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: sabirova_ts@mail.ru*

В статье представлены данные о распространенности и характере ненадлежащего отпуска фармацевтами лекарственных препаратов из группы НПВП жителям Кыргызстана. Анализу были подвергнуты 620 анкет потребителей НПВС, участвовавших в анонимном социологическом исследовании. В результате исследования было установлено, что основной круг потребителей НПВП в популяции – это больные с хронической патологией суставов и позвоночника. Среди НПВС, пользующихся высоким спросом среди потребителей, респонденты указали диклофенак (Вольтарен, Ортофен и Наклофен) – 30%; кетопрофен (Кетонал дуо, Быструмгель, Кетонал актив) – 17% и ибупрофен – 12%. Результаты фармакоэпидемиологического исследования показали, что большинство респондентов (47,5%) соблюдают рекомендации врача либо фармацевта, только исходя из своих обстоятельств, а 14% отметили, что совершенно не следуют советам врачей и фармацевтов. Установлено, что у большинства пациентов, получавших НПВП, имеются факторы, указывающие на риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, но лишь ограниченное число респондентов (13,1%) были проинформированы фармацевтом о профилактике гастропатий при приеме НПВП. Еще хуже ситуация с выявлением НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы: доминирующее большинство посетителей аптек (54%) имели затруднения при ответе на вопрос о побочных эффектах НПВП со стороны сердца и сосудов, так как не были информированы о возможности развития подобных побочных эффектах.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, нежелательные лекарственные реакции, НПВП, потребители, фармацевты

**PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF NON-STEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USE IN THE KYRGYZ REPUBLIC****¹Ermekova D.U., ¹Ismailov I.Z., ²Sabirova T.S., ¹Murzabaeva E.B.**¹*Institute of Chemistry and Phytotechnology of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic,
Bishkek, e-mail: dinaermekova.de@gmail.com;*²*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: sabirova_ts@mail.ru*

The article presents data on the nature and improper release of pharmaceuticals from the group of NSAIDs close to Kyrgyzstan. The analysis revealed 620 questionnaires of NSAID users who participated in sociological perception in incognito variants. As a result of the study, it was found that the main circle of NSAID users in the population are patients with chronic pathology of the joints and spine. Among NSAIDs that are in high demand among consumers, respondents used Diclofenac (Voltaren, Ortofen and Naklofen) – 30%; ketoprofen (Ketonalduo, Bystrumgel, Ketonalactiv) – 17%, Ibuprofen – 12%. The results of the pharmacoepidemiological study showed that the majority of respondents (47.5%) follow the recommendations of a doctor or pharmacist only based on their circumstances, and 14% noted that they do not follow the advice of doctors and pharmacists at all. It was found that the majority of patients treated with NSAIDs have factors that indicate the risk of developing adverse events from the gastrointestinal tract, but only a limited number of respondents (13.1%) were informed by the pharmacist about the prevention of gastropathy when taking NSAIDs. The situation with the identification of adverse reactions from the cardiovascular system is even worse: the dominant majority of pharmacy visitors (54%) had difficulty answering the question about the side effects of NSAIDs on the part of the heart and blood vessels, because were not informed about the possibility of developing such side effects.

Keywords: pharmacoepidemiology, adverse drug reactions, NSAIDs, consumers, pharmacists

Активное развитие мирового фармрынка в последнее время определило широкое проведение фармакоэпидемиологических исследований во всех государствах. Полученные результаты фармакоэпидемиологических исследований позволяют реально оценить качество оказания лекарственной помощи и определить рациональность использования лекарственных препаратов. На основании полученных данных можно оптимизировать фармакотерапию в реаль-

ной клинической практике. Повышенный интерес к фармакоэпидемиологическим исследованиям лекарственных средств из группы НПВП связан с широким использованием этой группы лекарств [1–3]. Как известно из литературных данных, более 30 млн чел. в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет. Добавочный фактор – это высокая распространенность в популяции хронического болевого синдро-

ма, как основного показателя к длительному применению НПВП, реально улучшающих качество жизни пациентов. В доступных нам источниках данные по использованию НПВП в Кыргызской Республике отсутствуют, что и послужило основанием для проведения данного исследования [4, 5].

Цель исследования – провести фармакоэпидемиологический анализ использования НПВП потребителями лекарств в Кыргызстане при воспалительных заболеваниях суставов, позвоночника и других болевых симптомах.

Материалы и методы исследования

Для проведения фармакоэпидемиологического исследования нами были разработаны анкеты, предназначенные для потребителей НПВС, прошедшие социологическую экспертизу. Дизайн исследования: случайное бесповторное анкетирование респондентов в варианте инкогнито. Были опрошены 620 потребителей НПВС. В исследование были включены все регионы Кыргызской Республики. В процессе исследования использовались социологические методы (анкетирование, интервьюирование, экспертная оценка). Статистическая обработка данных производилась пакетом SPSS и Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Опрос больных, получавших медикаментозное лечение, позволяет установить не только характер терапии (какие НПВС использует пациент, их дозы и режим приема), но и установить также вовлеченность

пациентов в лечение, их комплаентность к терапии, ее адекватность и переносимость.

При изучении вопроса о частоте использования НПВП при конкретных заболеваниях и симптомах доминирующая часть респондентов указали на воспалительные заболевания суставов и позвоночника. По мнению потребителей лекарств, реже всего НПВП используются при зубных болях.

Различия в ответах можно отметить в разных возрастных категориях респондентов. Большая часть респондентов пенсионного возраста принимают НПВП при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника, а среди молодых респондентов преобладает использование НПВП при головных болях, 38% респондентов-женщин в возрасте 18–34 лет используют НПВП при менструальных болях (рис. 1).

Потребители, участвовавшие в опросе, чаще всего использовали НПВП, содержащие в качестве действующего вещества диклофенак (Вольтарен, Ортофен и Наклофен) – 30% и кетопрофен (Кетонал дуо, Быструмгель, Кетонал актив) – 17%, а 12% потребителей использовали НПВП, содержащие ибупрофен (рис. 2).

Проведенный анализ показал, что Диклофенак, несмотря на наличие на фармацевтическом рынке Напроксена, препарата с лучшим профилем безопасности, чем Диклофенак, продолжает оставаться наиболее часто назначаемым НПВП в 15 странах мира. Причем Диклофенак применяется с одинаковой частотой, как в промышленно развитых, так и в беднейших государствах планеты [6, 7].

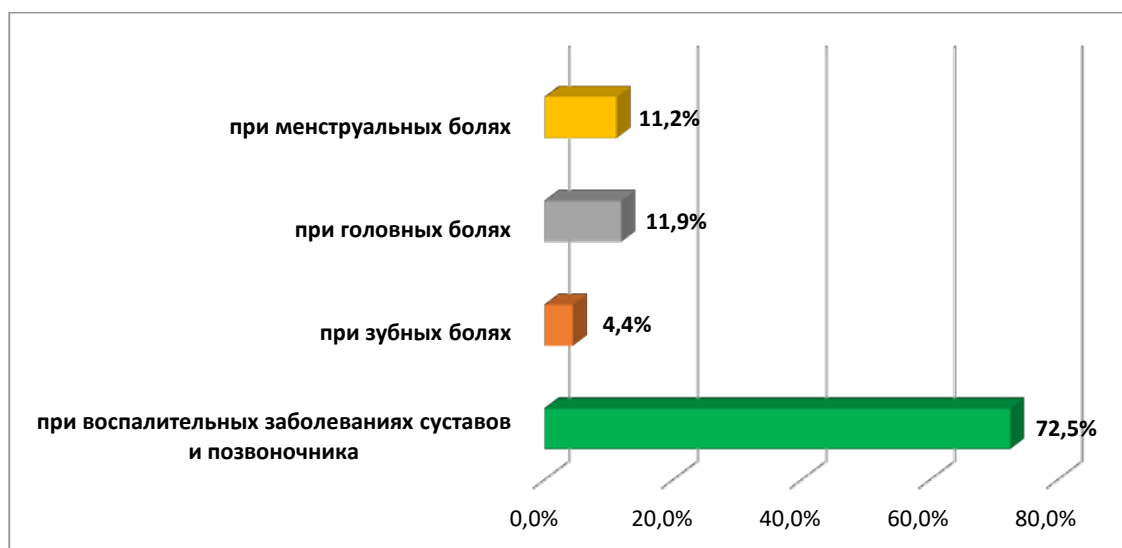


Рис. 1. Болезни и симптомы, при которых потребители использовали нестероидные противовоспалительные препараты

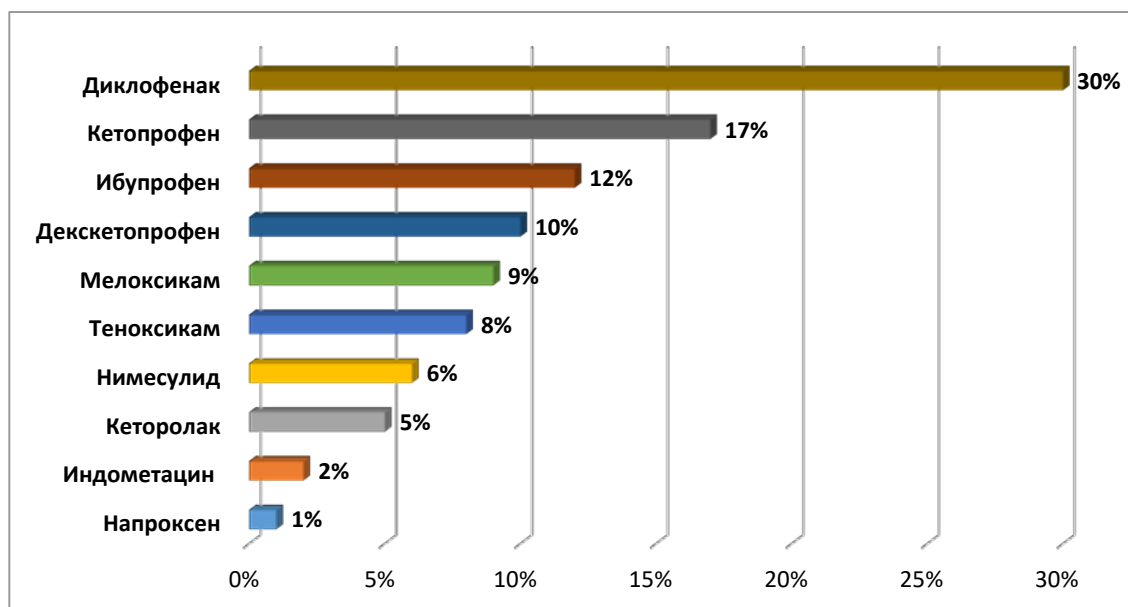


Рис. 2. Рейтинг нестероидных противовоспалительных препаратов по частоте использования

Нами было установлено, что на фармрынке КР Диклофенак также занимает первое место по частоте использования. Возможно, это объясняется тем, что Диклофенак включен в НПЖВЛС КР, а также по результатам маркетингового анализа Диклофенак, Кетопрофен, Ибупрофен в Кыргызстане являются доступными для индивидуального бюджета пациента в диапазоне розничных цен. Ввиду ценовой недоступности препаратов из группы высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 и относительно малой широты ассортимента данных ЛП, Диклофенак, Кетопрофен, Ибупрофен занимают первые места по потреблению. На сегодняшний день в КР Диклофенак представлен 70 торговыми наименованиями, среди потребителей НПВП наиболее востребованной лекарственной формой являются таблетки и капсулы (71,3%), а наименее используемыми видами – инъекционные формы – 5,3% [8].

На вопрос «Всегда ли Вы соблюдаете рекомендации врача/фармацевта» 38% участников опроса ответили, что строго соблюдают рекомендации врача либо фармацевта при употреблении НПВП, тогда как 47,5% участников опроса соблюдают их рекомендации, только исходя из своих обстоятельств, и 14% респондентов совершенно не следуют советам врачей и фармацевтов. Рекомендации врачей/фармацевтов больше склонны соблюдать респонденты в возрасте старше 45 лет (40%).

Потребители НПВП на вопрос «Вы принимали ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в том числе в процессе лечения и профилактики COVID-19?» ответили «Да» 58,4% и «Нет» – 41,6%. Значительное большинство принимали НПВП для снижения свертываемости крови, в том числе в процессе лечения и профилактики COVID-19.

Большинство респондентов (44,4%), принимавших ацетилсалициловую кислоту (аспирин) для профилактики и лечения, отметили, что принимали ЛП в дозе 50 мг, 12% потребителей принимали АСК в дозе 75 мг, а 2% – в дозировке 100 мг.

Препаратами первой линии при лечении воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, а также наиболее востребованными являются НПВП. Их несомненными преимуществами является доказанная эффективность и экономическая доступность. Но, с другой стороны, именно с применением НПВС связаны и достаточно серьезные лекарственные осложнения, поэтому очень важен своевременный мониторинг ПЭ НПВП, в котором большую роль играют и сами потребители лекарств.

Результаты проведенного исследования показали, что 42,5% респондентов – потребителей лекарств считают, что о нежелательных лекарственных реакциях нужно сообщать фармацевту, 30% считают, что при появлении ПЭ нужно обращаться к врачу, а 27,5% не знают, что они должны делать при развитии НЛР.

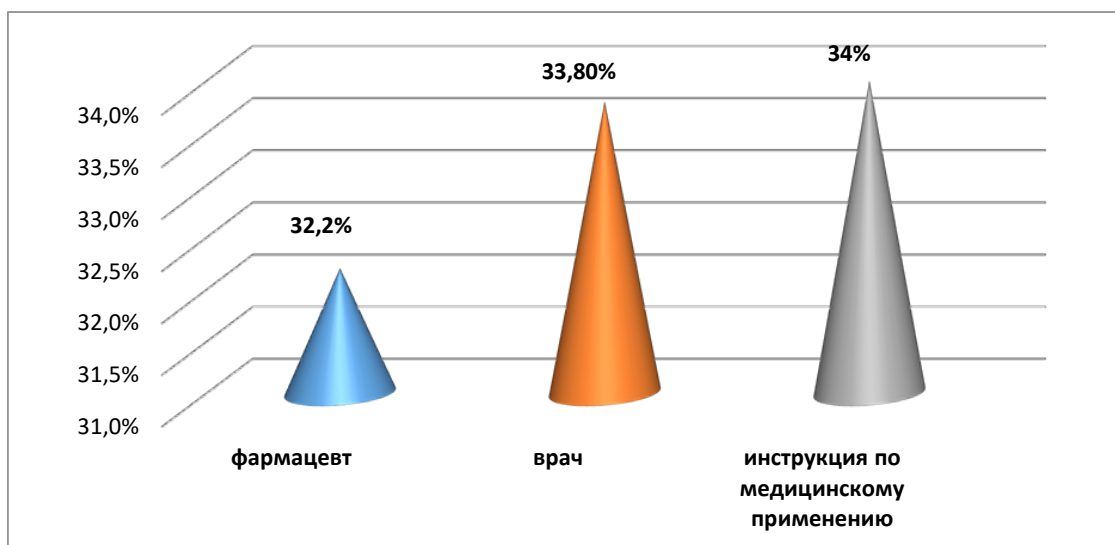


Рис. 3. Источник информации о побочных эффектах нестероидных противовоспалительных препаратов

Согласно результату нашего опроса, основным источником информации о ПЭ для потребителей (34%) является ИМП, 32,2% потребителей узнают о побочных действиях НПВП от фармацевтов, а 33,8% – от врачей (рис. 3).

Различия в ответах на этот вопрос прослеживаются и в зависимости от возрастной категории респондентов:

- почти треть потребителей в возрасте 25–44 лет предпочитают получать информацию о побочных действиях ЛП из ИМП;
- большинство потребителей лекарств пенсионного возраста предпочитают консультироваться насчет побочных действий ЛП с фармацевтами и врачами.

Результаты исследования показали, что фармацевты в недостаточной степени информируют посетителей аптек о нежелательных действиях НПВП со стороны ЖКТ. Только 15% респондентов потребителей указали, что их информировали в аптеке о ПЭ, связанных с нежелательным действием НПВП на желудок. При этом 49,4% респондентов посетителей аптек отметили, что при применении НПВП у них наблюдались тошнота, рвота и вздутие живота. 30% потребителей ЛС ощущали боли в желудке.

На вопрос «Когда Вы принимали НПВП, Вам назначили какие-нибудь лекарства для профилактики ПЭ со стороны желудка?» 82,2% респондентов отметили, что им не назначали никаких ЛП для профилактики осложнений со стороны желудка, 13% потребителей были назначены ЛП из группы ингибиторов протонной помпы.

На вопрос «Вы не заметили, что с тех пор, как Вы стали принимать НПВП, у Вас начали или стали сильнее отекать ноги или лицо?» Большая часть респондентов 81,3% отметили, что затрудняются ответить на это вопрос, тогда как 16% отметили, что не замечали сильные отеки ноги и лица после приема НПВП, а 3% отметили, что у них проявлялись такого рода побочные действия.

На вопрос «Вы не заметили, что с тех пор, как Вы стали принимать НПВС, у Вас начало подниматься кровяное давление, а если была артериальная гипертензия, то она участилась?» Доминирующее большинство (54%) посетителей аптек имели затруднения при ответе на этот вопрос. Возможно, они не могли вспомнить такие эпизоды. 6% отметили, что у них проявлялись такие нежелательные реакции, как повышение кровяного давления и усиление артериальной гипертензии (рис. 4).

Больше половины респондентов молодого возраста не отмечали нежелательных реакций в виде повышения кровяного давления либо усиления артериальной гипертензии, а 54% затруднились ответить на этот вопрос. Пациенты старше 55 лет, страдающие гипертонической болезнью, отмечали развитие данного ПЭ при приеме НПВП.

Полученные данные указывают на то, что потребители НПВП практически остаются не информированы о возможности развития ПЭ со стороны ССС при приеме НПВП.

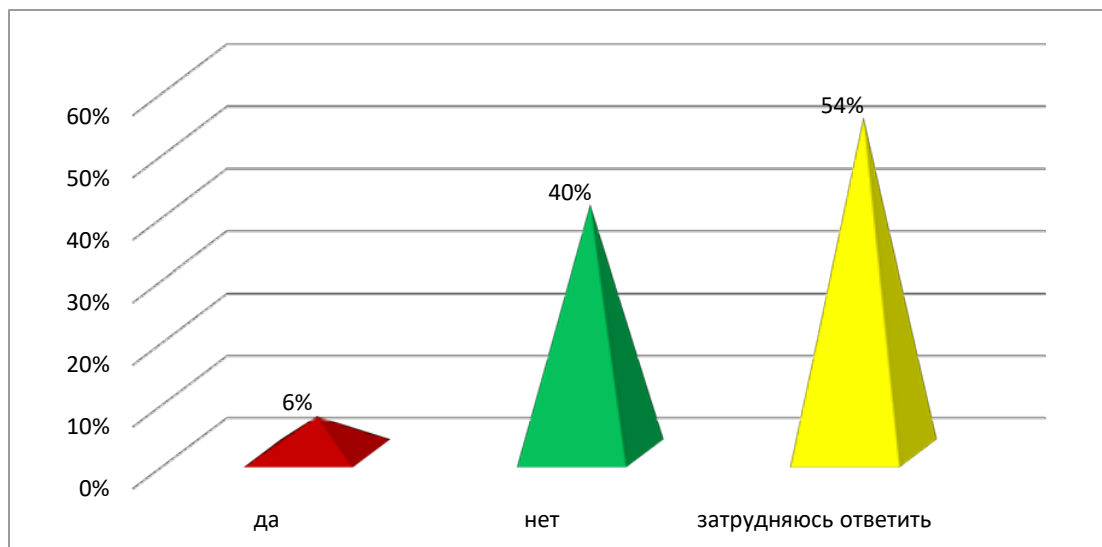


Рис. 4. Нежелательные действия нестероидных противовоспалительных препаратов в виде повышения кровяного давления

Заключение

– 72,5% респондентов отметили, что НПВП применяют в основном при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника.

– Лидирующие позиции по частоте использования НПВП занимают диклофенак (Вольтарен, Ортофен и Наклофен) – 30% и кетопрофен (Кетонал дуо, Быструмгель, Кетонал актив) – 17%, а 12% потребителей использовали НПВП, содержащие ибупрофен.

– Подавляющее большинство (47,5%) респондентов соблюдают рекомендации врача либо фармацевта, только исходя из своих обстоятельств, а 14% отметили, что при приеме НПВП совершенно не следуют советам врачей и фармацевтов.

– 27,5% респондентов не знают, что они должны делать при развитии НЛР при приеме НПВП.

Учитывая, что НПВП являются ЛС, активно потребляемыми на этапе амбулаторного лечения, а не только в стационаре, необходимо проведение образовательной работы среди врачей и фармацевтов с акцентированием внимания на вопросах фармакобезопасности при назначении и отпуске НПВП. В первую очередь речь идет о неблагоприятных лекарственных взаимодействиях и побочных эффектах этих препаратов с целью повышения эффективности и безопасности терапии НПВС.

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 4–23.
2. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6–4. С. 687–696.
3. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // Semin Arthritis Rheum. 2016. № 45(4 Suppl). P. S22-7.
4. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // Русский мед. журнал. 2013. Т. 21. № 34. С. 1734–1736.
5. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 21. № 28. С. 2015.
6. Малаев М.Г. Анализ закупок нестероидных противовоспалительных препаратов лечебными учреждениями // Качественная клиническая практика. 2018. № 2. С. 63–65.
7. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12853> (дата обращения: 15.01.2022).
8. Эрмекова Д.У., Исмаилов И.З. Контент-анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов групп производных уксусной кислоты в Кыргызской Республике // Вестник Авиценны. 2020. № 1. URL: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-74-81> (дата обращения: 11.01.2022).