

**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 = 0,578

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,258

№ 1 2023

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 = 0,578.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,258.

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 – 31.01.2023

Дата выхода номера – 28.02.2023

Формат 60х90 1/8

Типография

ООО НИЦ «Академия Естествознания»

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

Распространение по свободной цене

Усл. печ. л. 6,25

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2023/1

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ
И КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ АДГЕЗИИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ
НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

Халимов Р.И., Омелько Н.А., Русин Е.Е. 5

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УВЕИТАМИ
В ГОРОДЕ ТЮМЕНИ ЗА 2017–2019 ГОДЫ

Демченко Л.Д., Губин Д.Г., Сахарова С.В., Пономарева Е.Ю.,
Пономарева М.Н., Лунтовская П.А. 10

РОЛЬ РАЗНИЯЩИХСЯ ПО КЛАССАМ ЯДЕРНОСТИ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ
МАКРОФАГОВ БЦЖ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C
В ЭКСПРЕССИИ CD11, CD14, CD25, CD36, GM-CSF, TNF- α , IL-1, BFGF, CATD, MMP-1

Ильин Д.А. 15

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО
ЭНДОКАРДИТА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Фазлова И.Х., Усанова А.А., Гуранова Н.Н., Радайкина О.Г., Радайкина Е.В. 20

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Соколова И.В., Мустафина Д.А., Садертдинова А.Г., Загитова А.Н.,
Хуснуллин Д.А., Садертдинова Л.Г., Мещеряков Н.А. 25

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ПРИМЕНЕНИЕ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АВТОРСТВА ТЕКСТА НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЛЕКСИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ

Батурин М.М., Белов Ю.С. 30

МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ ЭЛЕКТРОННОГО ДОКУМЕНТООБОРОТА
ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ЦИФРОВЫХ СЕРВИСОВ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ
В ЭЛЕКТРОННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ
УНИВЕРСИТЕТА

Сысоева Л.А. 37

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

ТОКОПРОВОДЯЩИЕ ЧЕРНИЛА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА СЕРЕБРА

Мухаметова Г.М., Бузин Н.В., Киселев А.Г., Гриднев А.А. 45

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLE

EFFECT OF CULTURAL PRECONDITIONING OF SURFACE
AND CULTURE MEDIUM ON THE INDICATORS OF ADHESION
AND PROLIFERATION OF NORMAL AND CANCER CELL CULTURES

Khalimov R.I., Omelko N.A., Rusin E.E. 5

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

ANALYSIS OF THE HOSPITAL INCIDENCE OF UVEITIS
IN THE CITY OF TYUMEN IN 2017–2019

*Demchenko L.D., Gubin D.G., Sakharova S.V., Ponomareva E.Yu.,
Ponomareva M.N., Luntovskaya P.A.* 10

THE ROLE OF PERITONEAL MACROPHAGES OF BCG-INFECTED BALB/C
MICE DIFFERING IN NUCLEAR CLASSES IN EXPRESSION CD11, CD14,
CD25, CD36, GM-CSF, TNF-A, IL-1, BFGF, CATD, MMP-1

Ilin D.A. 15

FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND COURSE OF INFECTIVE ENDOCARDITIS
AGAINST THE BACKGROUND OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Fazlova I.Kh., Usanova A.A., Guranova N.N., Radaykina O.G., Radaykina E.V. 20

REVIEW

GENETIC RISK FACTOR FOR IDIOPATHIC SCOLIOSIS

*Sokolova I.V., Mustafina D.A., Sadertdinova A.G., Zagitova A.N.,
Khusnullin D.A., Sadertdinova L.G., Mescheryakov N.A.* 25

TECHNICAL SCIENCES

ARTICLES

APPLYING STRUCTURAL ANALYSIS TO DETERMINE THE AUTHORSHIP
OF A TEXT IN RUSSIAN WITHOUT USING OF LEXICAL FEATURES

Baturin M.M., Belov Yu.S. 30

MODELS OF ELECTRONIC DOCUMENT MANAGEMENT
PROCESSES WHEN IMPLEMENTING DIGITAL SERVICES
FOR STUDENTS IN THE ELECTRONIC INFORMATION
AND EDUCATIONAL ENVIRONMENT OF THE UNIVERSITY

Sysoeva L.A. 37

CHEMICAL SCIENCES

ARTICLE

ELECTRO CONDUCTING INK BASED ON A SILVER COMPLEX

Mukhametova G.M., Buzin N.B., Kiselev A.G., Gridnev A.A. 45

СТАТЬЯ

УДК [576.524+57.085.25]:616-006

**ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
ПОВЕРХНОСТИ И КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ
НА ПОКАЗАТЕЛИ АДГЕЗИИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ НОРМАЛЬНЫХ
И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР***

Халимов Р.И., Омелько Н.А., Русин Е.Е.

*Алтайский государственный университет, Барнаул,
e-mail: asu.nii@mail.ru, omelkokola@mail.ru, asu.nii@mail.ru*

Обработка культуральной посуды путем предварительного культивирования на ней различных активных клеточных линий имеет крайне богатую историю. Одной из линий клеток, которая способна выделять широкий спектр метаболитов, является линия клеток эмбриональной рабдомиосаркомы человека RD. Метаболиты клеток данной линии включают различные факторы роста и адгезии, которые потенциально способны повышать адгезию клеток к культуральному пластику, миграцию клеток из эксплантов и пролиферацию. В настоящей работе описаны результаты исследования воздействия среды, прекондиционированной с клетками RD, на миграцию и пролиферацию клеток в культуре первичных эксплантов кожи, мышц и печени. Помимо этого, данная статья представляет результаты исследования влияния обработки пластиковой посуды клетками RD на показатели адгезии клеток меланомы SK-MEL-2, а также на миграцию и пролиферацию клеток в культуре первичных эксплантов кожи, мышц и печени. Установлено, что прекондиционирование среды, но не культурального пластика, статистически достоверно повышает пролиферацию клеток мышц в культуре первичных эксплантов. Также установлено, что прекондиционирование культуральной посуды повышает адгезию клеток SK-MEL-2. Полученные данные свидетельствуют, что метаболиты клеток RD обладают биологической активностью, которая предоставляет возможность их применения в качестве компонента культуральных матриц, однако эта активность является избирательной и требует дополнительного изучения, чтобы установить ее пределы.

Ключевые слова: культура клеток, рабдомиосаркома, RD, меланома, SK-MEL-2, первичные экспланты

**Работа выполнена в рамках гранта Губернатора Алтайского края в форме субсидий для разработки качественно новых технологий, создания инновационных продуктов и услуг в сферах переработки и производства пищевых продуктов, фармацевтического производства и биотехнологий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации по теме «Разработка технологии получения биологически активного культурального клеточного матрикса» (соглашение № 5 от 12 апреля 2022 г.). Партнер проекта – ООО «Диазм».*

**EFFECT OF CULTURAL PRECONDITIONING OF SURFACE
AND CULTURE MEDIUM ON THE INDICATORS OF ADHESION
AND PROLIFERATION OF NORMAL AND CANCER CELL CULTURES**

Khalimov R.I., Omelko N.A., Rusin E.E.

Altai State University, Barnaul, e-mail: asu.nii@mail.ru, omelkokola@mail.ru, asu.nii@mail.ru

Treatment of cultureware by preliminary culturing of different robust cell lines on it has rich history. One of the cell lines which are capable of secreting a wide spectrum of metabolites is the embryonic human rhabdomyosarcoma cell line RD. Metabolites of this line include different adhesion and growth factors which are potentially capable of increasing adhesion of cells to a cultureware, cell migration out of explants and their proliferation. In the present work results of investigation of effect of RD cell-reconditioned medium on the cell migration and proliferation in the culture of primary explants of skin, muscle and liver are described. Besides that, this article presents results of studying of the effect of cultureware treatment with RD cells on the indicator of adhesion in melanoma SK-MEL-2 cell line, as well as on the migration and proliferation of cells in culture of primary explants of skin, muscle and liver. It is found that medium, but not cultureware preconditioning increases muscle cells proliferation in the primary explants culture in the statistically significant manner. It is also found that cultureware preconditioning increases adhesion of SK-MEL-2 cells. Obtained results suggests that RD cells metabolites have biological activity which presents the opportunity of using them as an ingredient of culture matrixes, however this activity is selective and demands additional studies in order to establish its extends.

Keywords: cell culture, rhabdomyosarcoma, RD, melanoma, SK-MEL-2, primary explants

По мере развития злокачественных новообразований раковые клетки приобретают ряд характерных изменений, включающих способность к неограниченной пролиферации, не зависящей от паракринных и гуморальных факторов, способность к метастазированию и к инвазии в близле-

жащие ткани и способность стимулировать ангиогенез. Эти свойства злокачественных клеточных линий отражают изменения сигнальных молекулярных путей, контролирующих пролиферацию, миграцию, адгезию и сенесцентность клеток. Многие из данных сигнальных путей в настоящее время

являются объектами пристального внимания научного сообщества как потенциальные мишени противоопухолевых средств.

Адгезия клеток к субстрату и межклеточные контакты, таким образом, представляют собой важный фактор развития онкозаболеваний.

В связи с тем, что основные злокачественные линии несут мутации, снижающие или полностью подавляющие сигнальные пути, отвечающие за экспрессию белков клеточной адгезии, первоначально некоторые исследователи предполагали, что раковые клетки после малигнизации становятся независимыми от сигналов, передаваемых в клетку белками адгезии. Однако генетические и биохимические исследования подтвердили, что факторы адгезии, такие как дизинтегрины, не просто участвуют в малигнизации, но и контролируют широкий спектр аспектов развития новообразования – от изначальной малигнизации до реактивации спящих метастазов [1].

Существуют данные, демонстрирующие, что нарушения адгезии снижают онкогенность. Так, дизинтегрины, выделенные из яда гадюковых змей, способны подавлять адгезию и метастазирование клеток линии SK-MEL-2 (меланома человека) *in vitro*, а также препятствовать развитию меланомы *in vivo*, блокируя интегрин-зависимые сигнальные пути [2–4].

В настоящее время существует потребность в доступных методах изучения клеточной адгезии, а также ее роли как одного из механизмов развития онкологических заболеваний. В лабораторных условиях культуры клеток часто находятся в нефизиологических условиях, что может сказываться на их морфологии, метаболизме и, в результате, на воспроизводимости результатов испытания противоопухолевых средств. Так, Vande Voorde и соавторы изучали влияние условий культивирования клеток линий BT549, MDAMB-468 и CAL-120 на обмен веществ в них. В результате было установлено, что такие особенности условий *in vitro*, как нефизиологически высокие концентрации питательных веществ, гипероксия и отсутствие возможности удаления продуктов метаболизма, компрометируют результаты, уменьшая число жизнеспособных колоний и общую площадь клеток в полях зрения. Было также установлено, что даже временное прекондиционирование клеток в специализированной среде с физиологической концентрацией аминокислот способно увеличить пролиферативную активность клеток и снизить экспрессию белков-маркеров, указывающих на развитие гипоксического фенотипа [5].

Одним из способов создания физиологических условий является обработка лабораторной посуды различными способами с целью придания ее поверхности свойств, способствующих прикреплению и нормальному росту клеток. Другим способом является прекондиционирование клеток, т.е. временное помещение их до начала эксперимента в условия, обеспечивающие желаемое состояние. В качестве средства для обработки культурального пластика могут эффективно использоваться культуры других клеток, выделяющие различные межклеточные белки и факторы роста. Примерами таких клеточных линий являются первичные культуры фибробластов и перевиваемая культура эмбриональной рабдомиосаркомы человека RD [6].

Цель исследования – изучить воздействие лабораторной посуды, обработанной продуктами метаболизма клеток линии RD, на пролиферацию и миграцию клеток в культуре первичных эксплантов кожи, мышц и печени, а также адгезию культур меланомы человека SK-MEL-2. Также в ходе подготовки к исследованию были проведены исследования по влиянию культуральной среды, прекондиционированной выращиванием в ней клеток линии RD, на экспланты вышеобозначенных тканей.

Материалы и методы исследования

В работе использовались клеточные линии рабдомиосаркомы человека RD и меланомы человека SK-MEL-2, а также культуры первичных эксплантов тканей кожи, мышц и печени. Клеточные линии были предоставлены ООО «БиоЛот» (РФ). Культуры первичных эксплантов были получены от самцов беспородных мышей-альбиносов. Выбор указанных трех видов тканей обусловлен их различным эмбриональным происхождением – из эктодермы, мезодермы и энтодермы соответственно.

Отбор фрагментов ткани для культуры первичных эксплантов проводился следующим образом. Самцов беспородных мышей-альбиносов наркотизировали парами диэтилового эфира, после чего умерщвляли путем цервикальной дислокации. С участка площадью 1 кв. см сбривали волосяной покров и обрабатывали его 70%-ным этанолом, после чего отделяли фрагмент кожи, удаляли фасции и переносили полученный фрагмент в среду DMEM с добавлением гентамицина (4 мг/мл). Затем обрабатывали спиртом задние лапы, удаляли кожу и отбирали *m. gastrocnemius* и *m. soleus*, которые также переносили в DMEM с гентамицином. После этого проводили вскрытие брюшной полости, отбирали доли печени и переноси-

ли в среду DMEM с гентамицином. Емкость с фрагментами тканей осторожно взбалтывали, чтобы обеспечить полное покрытие фрагментов антибиотиком. Оба эксперимента на первичных эксплантах проводили в трех повторениях, для каждого из которых использовалось одно животное.

Собранные таким способом фрагменты тканей асептически переносили в ламинарный бокс и осторожно разделяли с помощью пинцета, скальпеля и ножниц на мелкие части величиной около 1 куб. мм, которые помещали в чашки Петри с обработанной поверхностью (JetBiofil, КНР). Питательная среда состояла из 90% среды DMEM и 10% фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли гентамицин (0,4 мг/мл).

Культивирование клеток проводили в среде DMEM («БиоЛот», РФ) с добавлением 10% FBS («Диаэм», РФ) и 1%-ного раствора пенициллина-стрептомицина (ThermoFisher, США). Клетки наращивали в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C и 5%-ном содержании углекислого газа. Для наращивания клеток использовали пластиковые чашки Петри с обработанной поверхностью (JetBiofil, КНР).

Оценку активности метаболитов клеток RD в преколонизированных средах на первичных эксплантах проводили путем измерения индекса площади (ИП) эксплантов [7]. Экспланты тканей помещали в чашки Петри диаметром 3,5 см с обработанной поверхностью в количестве не более 9 эксплантов на чашку. Экспланты каждого вида ткани разделяли на две группы (n=40) – экспланты контрольной группы культивировали в обычной среде, как описано выше, а экспланты экспериментальной группы – в преколонизированной среде. Преколонизирование среды проводили путем засева в чашку Петри клеток линии RD в количестве 500 тыс. клеток на чашку в среде DMEM, содержащей 10% FBS и гентамицин, как описано выше. Спустя сутки культуральную среду собирали и центрифугировали в течение 15 минут при 1 500 оборотах в минуту на центрифуге LMC-3000 (bioSan, Латвия). Освобожденную таким путем от клеток и клеточного дебриса среду, содержащую метаболиты клеток линии RD, использовали в дальнейшем исследовании. На третьи сутки экспланты фотографировали на микроскопе Zeiss Imager.Z1 (Zeiss, Германия). Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для расчета ИП эксплантатов использовали програм-

му «AxioVision». Значения ИП выражали в процентах. Величину ИП в контрольных культурах (без добавления преколонизированной среды) принимали за 100%.

Оценку влияния обработки культурального пластика клетками линии RD на миграцию и пролиферацию клеток в культуре первичных эксплантов проводили путем прямого посева. Экспланты тканей помещали в чашки Петри диаметром 3,5 см с обработанной поверхностью в количестве не более 9 эксплантов на чашку. При этом экспланты каждого вида ткани разделяли на две группы (n=40) – экспланты контрольной группы культивировали на обычных чашках Петри, как описано выше, а экспланты экспериментальной группы – на преколонизированных чашках. При этом обе группы эксплантов выращивали в обычной среде DMEM, содержащей 10% FBS и гентамицин (0,4 мг/мл). Преколонизирование чашек проводили путем засева в каждую чашку 300 тыс. клеток и их культивирования в ней в течение трех суток. На четвертые сутки клетки RD удаляли из лунок посредством обработки раствором Версена в течение 15 минут и трехкратного отмывания PBS. Освобожденные таким образом от клеток и клеточного дебриса чашки использовали для культивирования эксплантов экспериментальной группы. Степень миграции и пролиферации клеток оценивали по индексу площади.

Оценку адгезии опухолевых клеток проводили методом, описанным Anguiano и соавторами, и с изменениями, описанными далее [8]. Тест проводили в 24-луночных плоскодонных планшетах с необработанной поверхностью (JetBiofil, КНР). Лунки были разделены на три экспериментальные группы, а также группы негативного и позитивного контроля (n=16). Лунки в экспериментальных группах были предварительно обсеяны клетками RD в количестве 50 тыс. клеток на лунку, после чего клетки RD были оставлены для роста на трое суток. На четвертые сутки клетки RD удаляли из лунок посредством обработки раствором Версена в течение 15 минут и трехкратного отмывания PBS. После этого в лунки экспериментальной группы I не засеивались никаких клеток (0% адгезии), а в лунки групп II и III были засеяны клетки SK-MEL-2 в количестве 100 тыс. клеток на лунку, при этом в группе II клетки были смыты PBS через 20 минут, в группе III клетки смылись через 2 часа. Краткое время адгезии – 20 минут – было выбрано в ходе предварительных пробных экспериментов, выбор

связан с тем, что клетки SK-MEL-2 обладают высокой скоростью адгезии по сравнению с линиями, использованными Anguiano и соавторами. Негативная контрольная группа включала лунки, не подвергавшиеся никакой обработке клетками, однако подвергавшиеся всем остальным процедурам. Группа позитивного контроля включала лунки, не подвергавшиеся предварительной обработке клетками RD, но засеянные клетками SC-MEL-2 так же, как экспериментальная группа III (без смывания).

После обработки клетками в соответствии с вышеописанным протоколом все лунки осторожно освобождали от остатков ростовых сред, клетки фиксировали раствором формальдегида и окрашивали 0,5%-ным водным раствором кристаллического фиолетового в течение 20 минут при комнатной температуре. После фиксации и окрашивания планшеты тщательно промывали дистиллированной водой так, чтобы не повредить зафиксированные клетки. Затем в лунки на 60 минут добавляли 500 мкл 5%-ного водного раствора ТВИН-20, чтобы растворить краситель, содержащийся в клетках, и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 490 нм. Оптическая плотность полученных растворов пропорциональна количеству красителя, количество которого, в свою очередь, зависит от числа клеток в лунках.

Статистическая обработка результатов проводилась в программном обеспечении MS Excel путем расчета двухпарного t-критерия с неравным отклонением.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе изучения активности кондиционированной среды, содержащей продукты метаболизма клеток линии RD, в отношении клеток в культуре первичных эксплантов тканей кожи, мышц и печени были получены следующие значения среднего ИП в экспериментальных группах: для кожи – $98,90 \pm 2,1\%$, для мышц – $117,81 \pm 6,6\%$, для печени – $101,55 \pm 4,3\%$.

Статистическая обработка результатов подтвердила отсутствие статистически достоверных отличий между контрольной и экспериментальной группами эксплантов кожи и печени. При этом было установлено, что повышение пролиферации ткани мышц носит достоверный характер ($p=0,0487$). Такое положительное воздействие среды, содержащей метаболиты клеток RD, на клетки мышц может быть связано с тем, что линия RD представлена клетками рабдомиосаркомы и выделяемые ею в кондиционирован-

ную среду факторы роста могут быть специфичны в отношении клеток мышц.

Изучение влияния обработки культуральной посуды клетками RD не выявило статистически достоверных отличий ни в одной из групп, включая мышцы, в отношении культур ткани которых можно предполагать лишь наличие тенденции к увеличению. Индексы площади составляли $100,29 \pm 1,6\%$, $106,90 \pm 3,7\%$ и $103,33 \pm 6,5\%$ для культур эксплантов кожи, мышц и печени соответственно. Одним из возможных объяснений может являться использование в данной серии экспериментов обработанной культуральной посуды в противовес необработанной посуде, использованной для оценки адгезии опухолевых клеток. Таким образом, изменения, вызванные на поверхности посуды клетками RD, оказались незначительными на фоне существующего покрытия пластика. Дальнейшие исследования с использованием различных протоколов обработки посуды могут способствовать установлению причины подобных результатов.

При проведении оценки адгезии опухолевых клеток были получены следующие значения спектрофотометрии (в условных единицах, у.е.): Негативный контроль – $58,93 \pm 0,19$; Позитивный контроль – $66,56 \pm 0,41$; Группа I – $57,69 \pm 0,45$; Группа II – $66,69 \pm 0,34$; Группа III – $69,5 \pm 0,31$.

Статистическая обработка результатов не выявила статистически достоверных различий между группой I и негативным контролем, а также между группой II и позитивным контролем. Однако различия между группой III и позитивным контролем были статистически достоверны ($p=0,032$). Подобное повышение оптической плотности позволяет предполагать, что за равный временной промежуток в группе III, которая включала обработанные лунки, произошла адгезия большего числа клеток. Вместе с тем отсутствие достоверных различий между группой II и позитивным контролем также свидетельствует о повышении адгезии, которая привела к равной оптической плотности при меньшем времени.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что клетки RD способны экспрессировать внеклеточные факторы роста и/или адгезии, которые могут ускорить пролиферацию клеток мышц и адгезию опухолевых клеток других линий (в данном случае линии SK-MEL-2). Данные литературы позволяют предположить, что данные факторы имеют белковую природу и могут быть эффективны также в отношении дру-

гих клеточных линий. Изучение точного состава продуктов жизнедеятельности данных клеток и возможностей их применения для культивирования других клеточных линий в различных условиях представляет собой потенциальное направление дальнейших исследований.

Список литературы

1. Cooper J., Giancotti F.G. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*. 2019. Mar 18. № 35(3). P. 347-367. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
2. Chung K.H., Kim S.H., Han K.Y., Sohn Y.D., Chang S.I., Baek K.H., Jang Y., Kim D.S., Kang I.C. Inhibitory effect of salmosin, a Korean snake venom-derived disintegrin, on the integrin α v-mediated proliferation of SK-Mel-2 human melanoma cells. *J Pharm Pharmacol*. 2003. № 55(11). P. 1577-1582. DOI: 10.1211/0022357022160.
3. Teodoro A., Gonçalves F.J.M., Oliveira H., Marques S.. Venom of Viperidae: A Perspective of its Antibacterial and Antitumor Potential. *Curr Drug Targets*. 2022. № 23(2). P. 126-144. DOI: 10.2174/1389450122666210811164517.
4. Schönthal A.H., Swenson S.D., Chen T.C., Markland F.S. Preclinical studies of a novel snake venom-derived recombinant disintegrin with antitumor activity: A review. *Biochem Pharmacol*. 2020. № 181. P. 114149. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114149.
5. Vande Voorde J., Ackermann T., Pfetzer N., Sumpton D., Mackay G., Kalna G., Nixon C., Blyth K., Gottlieb E., Tardito S. Improving the metabolic fidelity of cancer models with a physiological cell culture medium. *Sci Adv*. 2019. Jan 2. № 5(1). P. eaau7314. DOI: 10.1126/sciadv.aau7314.
6. D'Agostino S., Tombolan L., Saggioro M., Frasson C., Rampazzo E., Pellegrini S., Favaretto F., Biz C., Ruggieri P., Gamba P., Bonvini P., Aveic S., Giovannoni R., Pozzobon M. Rhabdomyosarcoma Cells Produce Their Own Extracellular Matrix With Minimal Involvement of Cancer-Associated Fibroblasts: A Preliminary Study. *Front Oncol*. 2021. Jan 29. № 10. P. 600980. DOI: 10.3389/fonc.2020.600980.
7. Хавинсон В.Х., Чалисова Н.И., Линькова Н.С., Халимов Р.И., Ничик Т.Е. Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 2 (Ч. 3). С. 497-503.
8. Anguiano M., Morales X., Castilla C., Pena A.R., Eder C., Martínez M., Ariz M., Esparza M., Amaveda H., Mora M., Movilla N., Aznar J.M.G., Cortés-Domínguez I., Ortiz-de-Solorzano C. The use of mixed collagen-Matrigel matrices of increasing complexity recapitulates the biphasic role of cell adhesion in cancer cell migration: ECM sensing, remodeling and forces at the leading edge of cancer invasion. *PLoS One*. 2020 Jan 16. № 15(1). P. e0220019. DOI: 10.1371/journal.pone.0220019.

СТАТЬИ

УДК 617.7-002-031.74

**АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УВЕИТАМИ
В ГОРОДЕ ТЮМЕНИ ЗА 2017–2019 ГОДЫ**¹Демченко Л.Д., ¹Губин Д.Г., ²Сахарова С.В.,²Пономарева Е.Ю., ¹Пономарева М.Н., ¹Лунтовская П.А.¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, e-mail: liana.mustafinaa@yandex.ru;²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень

В статье представлен анализ нерандомизированного ретроспективного исследования 655 историй болезни пациентов с различными формами увеитов за 3 года по данным офтальмологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» г. Тюмени. Были оценены клиничко-анамнестические данные, результаты полного офтальмологического обследования и полного анализа крови всех испытуемых, на их основании был верифицирован диагноз увеит. Изучены соматическая полиморбидность, гендерная особенность и отношение к группам крови по системе АВ0. В ходе работы было выявлено, что отмечается тенденция к росту заболеваемости увеитом с 2017–2019 гг., чаще всего болели мужчины молодого возраста, большую группу составляли передние увеиты, чаще наблюдалось одностороннее поражение сосудистого тракта, большинство пациентов были ассоциированы с различными соматическими патологиями (сердечно-сосудистая система, ревматические заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет), наиболее часто встречались больные с 1 и 2 группами крови и преобладали увеиты инфекционного генеза. К сожалению, ретроспективный анализ работы не позволяет в полной мере сделать достоверные выводы об этиологии заболевания. Необходимо дальнейшее проспективное исследование с расширением объема данных клиничко-анамнестических, лабораторных, инструментальных методов.

Ключевые слова: офтальмологическое отделение, увеит, заболеваемость увеитами, классификация увеитов, анализ крови

**ANALYSIS OF THE HOSPITAL INCIDENCE OF UVEITIS
IN THE CITY OF TYUMEN IN 2017–2019**¹Demchenko L.D., ¹Gubin D.G., ²Sakharova S.V.,²Ponomareva E.Yu., ¹Ponomareva M.N., ¹Luntovskaya P.A.¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen,
e-mail: liana.mustafinaa@yandex.ru;²Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

The article presents an analysis of a non-randomized prospective study of 655 case histories of patients with various forms of uveitis over 3 years according to the ophthalmology department of the Regional Clinical Hospital No. 2 in Tyumen. Clinical and anamnestic data, the results of a complete ophthalmological examination and a complete blood count of all subjects were evaluated, and the diagnosis of uveitis was verified on their basis. Somatic polymorbidity, gender peculiarity and relation to blood groups according to the AB0 system were studied. In the course of the work, it was revealed that there has been a trend towards an increase in the incidence of uveitis since 2017-2019, young men were most often ill, a large group consisted of anterior uveitis, unilateral lesions of the vascular tract were more often observed, most patients were associated with various somatic pathologies (cardiovascular system, rheumatic diseases, diseases of the gastrointestinal tract, diabetes mellitus), the most common were patients with blood types 1 and 2, and uveitis of infectious origin prevailed. Unfortunately, a retrospective analysis of the work does not allow us to fully draw any conclusions. A further prospective study is needed with the expansion of the volume of data from clinical, anamnestic, laboratory, and instrumental methods.

Keywords: ophthalmology department, uveitis, incidence of uveitis, classification of uveitis, blood test

Одной из значимых проблем российского здравоохранения являются заболевания глаз воспалительного характера, которые часто приводят к ухудшению зрения или даже к его потере [1]. Особое внимание уделяется воспалением увеального тракта (увеитам), относящимся к тяжелым воспалительным патологиям глаз, которые широко распространены в популяции и регистрируются в различных регионах мира. При этом частота заболеваемости варьирует и составляет от 50 до 620 на 100 тыс. чел. [2, 3]. Важно,

что воспаления внутренних структур глаза встречаются у людей разных возрастов, но преимущественно у лиц трудоспособного возраста. Они имеют рецидивирующий характер, приводящий к появлению осложнений, которые проявляются снижением или полной потерей зрения и, как следствие, существенно ухудшают качество жизни. Инвалидность выявлена у 30% больных с увеитами в различных возрастных и этиологических группах, достигая 50–60% при тяжелых системных заболе-

ваниях [4]. Неоспоримо, что для уменьшения количества неблагоприятных исходов и успешного лечения пациентов необходимо основываться на классификации увеитов, которая делится по анатомическим структурам и этиологии. Анатомическая классификация включает передний, срединный, задний и панuveит. Внутриглазное воспаление также можно классифицировать по этиологическим факторам, например инфекционные, аутоиммунные системные заболевания, травматические, лекарственно индуцированные увеиты и др. [5]. Несмотря на многолетнее изучение увеитов и наличие своевременной диагностики, установление этиологии воспаления увеального тракта до сих пор представляет большие трудности [6]. Отсутствие точных представлений о механизмах и причинах хронического течения увеитов препятствует своевременной патогенетической терапии, позволяющей в ранние сроки прервать прогрессирование заболевания, из этого следует, что увеиты являются одними из самых трудноизлечимых заболеваний глаза [7].

Цель работы – анализ клинико-лабораторных особенностей течения увеитов по данным офтальмологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» г. Тюмени за 2017–2019 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено нерандомизированное ретроспективное исследование 655 историй болезни пациентов с различными формами увеитов за 3 года (с 2017 по 2019 г.), находившихся на лечении в офтальмологическом отделении, работающем круглосуточно. Увеиты классифицированы соответственно предложенной рабочей группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group в зависимости от первичной анатомической локализации: передние увеиты (ириты, иридоциклиты, передние циклиты), срединные (интермедиальные, периферические) увеиты, задние увеиты (хориоидиты, ретиниты, хориоретиниты), генерализованные увеиты (панuveиты). Были оценены клинико-анамнестические данные, результаты полного офтальмологического обследования и полного анализа крови всех испытуемых, на их основании был верифицирован диагноз увеит. Все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включая максимально корригированную остроту зрения, измерение внутриглазного давления, изучение глазного дна с непрямой офтальмоскопией и биомикроскопией с щелевой лампой для определения глазного дна, ультразвуковое исследование органа

зрения и оптическую когерентную томографию. Также использовались лабораторные методы исследования: клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза), ревматоидный фактор, С-реактивный белок и определение групп крови по системе АВ0. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета STATISTICA (версия 10). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего). Графически результаты представлены в виде диаграмм Box-whisker.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа данных за 2017–2019 гг. отмечается достоверная ($p < .01$) тенденция к росту заболеваемости увеитом в офтальмологическом отделении ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» г. Тюмени (рис. 1).

Общее количество госпитальной заболеваемости увеитом составило 655 случаев, из них преобладают мужчины 60,7% ($n = 398$), число женщин составляет 39,3% ($n = 257$). Структура возрастного состава пациентов складывается следующим образом: молодой возраст 18–44 лет – 35,3% ($n = 262$), средний возраст 45–59 лет – 25,9% ($n = 170$), пожилой возраст 60–74 лет – 21,2% ($n = 139$), старческий возраст 75–90 лет – 12,6% ($n = 83$) и долгожители (старше 90 лет) – 0,1% ($n = 1$) (рис. 2).

При анализе анатомического расположения превалировала группа пациентов с передним увеитом – 95,2% ($n = 624$), меньше было пациентов с задним увеитом – 5,3% ($n = 23$) и панuveитом 1,8% ($n = 8$). Стоит отметить, что группы срединных увеитов не наблюдались. В возрастных категориях от 18 до 59 лет преимущественно часто встречался передний увеит 93,1% ($n = 409$). Одностороннее поражение сосудистого тракта глаза наблюдалось у 92,2% ($n = 604$), причем замечена тенденция к увеличению правосторонней патологии, а двустороннее поражение было выявлено у 7,8% ($n = 51$). Выявлено, что большее количество пациентов с диагнозом увеит были ассоциированы с какими-либо соматическими заболеваниями. Преимущественно у пациентов имела место патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – 39,5% ($n = 259$), хроническая сердечная недостаточность – 27,3% ($n = 179$), ишемическая болезнь сердца – 21,3% ($n = 140$)).

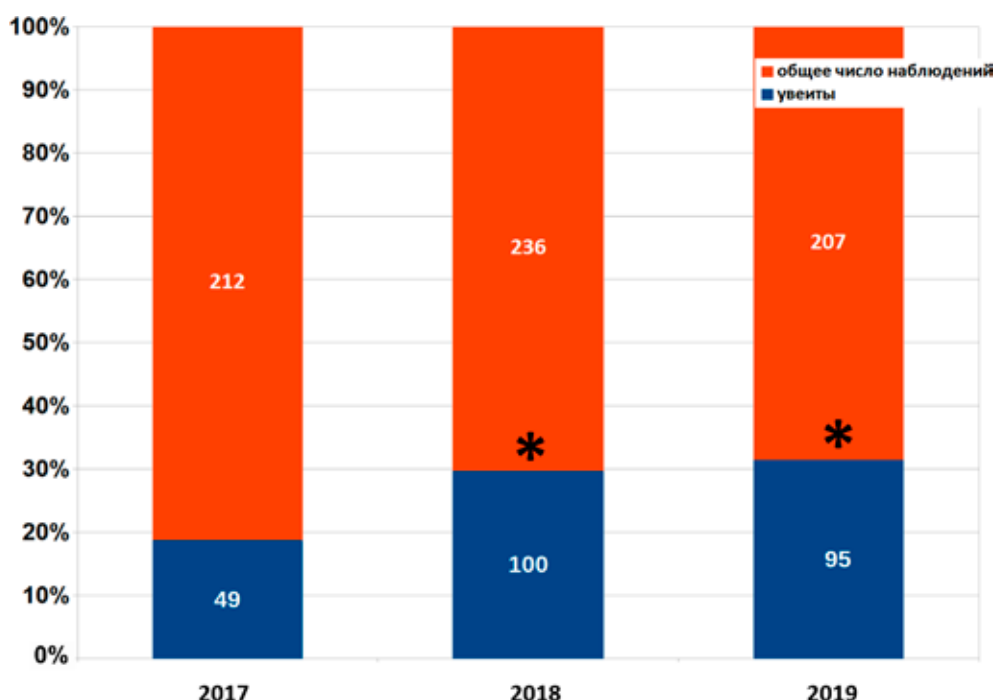


Рис. 1. Распределение заболеваемости по годам. * $p < .01$ (критерий χ^2)

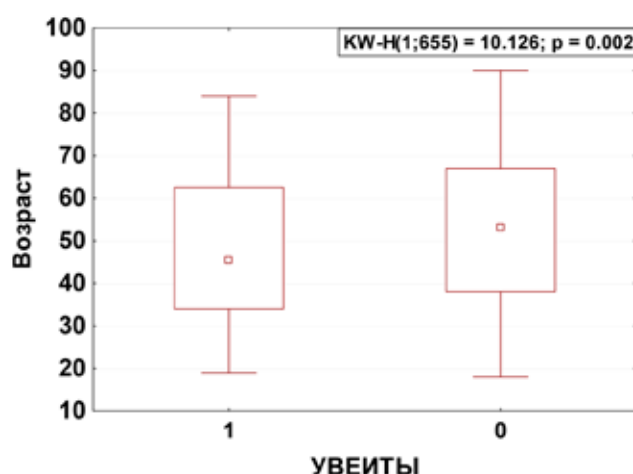


Рис. 2. Возрастные особенности (более молодой средний возраст) у пациентов в диагнозом увеит (1) в сопоставлении с совокупной выборкой наблюдений: медиана; $\square$ 25–75%; $\perp$ диапазон без выбросов (возрастной состав наблюдений)

Кроме того, отмечены заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 1 типа – 0,5% ($n = 3$) и 2 типа – 9,1% ($n = 60$)), желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка и ДПК – 3,5% ($n = 23$)), желчнокаменная болезнь – 1,4% ($n = 9$)), ревматические патологии (болезнь Бехтерева – 6,1% ($n = 40$)), ревматоидный артрит – 1,4% ($n = 9$)). Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у паци-

ентов на момент госпитализации составило 722 случая, некоторые имели несколько патологий. В ходе определения групп крови по системе АВ0 наиболее часто встречались А (II группа) – 37,3% ($n = 244$) (в популяции 42,0%) и 0 (I группа) – 28,7% ($n = 188$) (в популяции 46,0%), при этом наименьшее количество пациентов было с АВ (IV группа) Rh – 0,6% ($n = 4$), (в популяции независимо от Rh 3,0%).

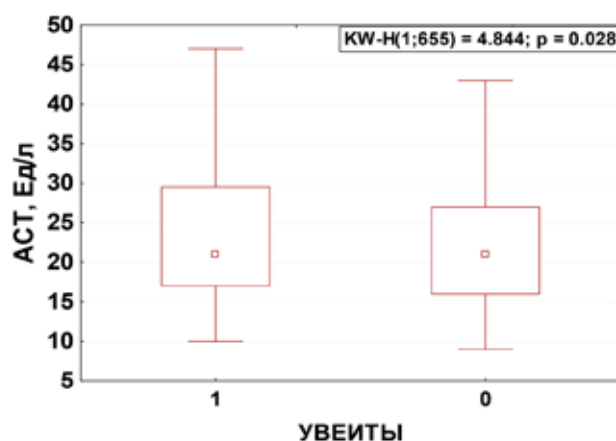


Рис. 3. Уровень АСТ при увеитах:
медиана; $\square$ 25–75%; I диапазон без выбросов

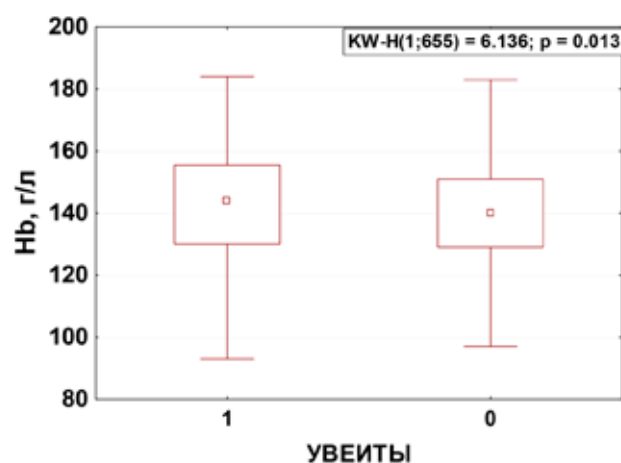


Рис. 4. Уровень гемоглобина при увеитах:
медиана; $\square$ 25–75%; I диапазон без выбросов

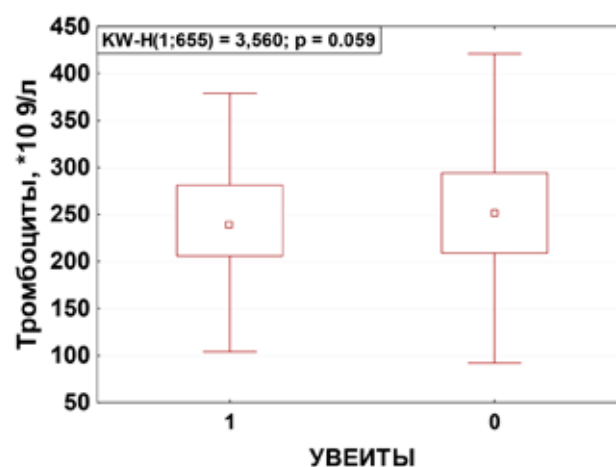


Рис. 5. Уровень тромбоцитов при увеитах:
медиана; $\square$ 25–75%; I диапазон без выбросов

В нашем исследовании у пациентов при расчете индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ) было выявлено, что у 50,3 % ($n = 330$) наблюдалось повышенное значение ИСЛ $> 2,08$, что подтверждает развитие острого гнойного процесса. Также у 13,2 % ($n = 86$) выявлен маркер активности воспалительного процесса – увеличение С-реактивного белка (СРБ). Полученные данные свидетельствуют о преобладании увеитов инфекционного характера. По данным лабораторных анализов крови наблюдались повышенные показатели АСТ – 10,3 % ($n = 68$), гемоглобина – 31,7 % ($n = 208$) и тромбоцитов – 5,5 % ($n = 36$) (рис. 3–5).

Таким образом, достаточно большая выборка пациентов (655 случаев за три года) свидетельствует о преобладании инфекционного процесса бактериальной этиологии, что подтверждается показателями ИСЛ. Также выявлено снижение функциональной активности печени (более высокие показатели АСТ), повышение уровня тромбоцитов и гемоглобина, что требует дальнейшего наблюдения и изучения корреляций с данными коагулограммы у пациентов с заинтересованностью сосудистой оболочки. К сожалению, ретроспективный анализ работы не позволяет в полной мере сделать какие-либо выводы. Необходимо дальнейшее проспективное исследование с расширением объема данных клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных методов.

Выводы

1. Установлено, что увеитами часто болеют люди в возрасте от 18 до 59 лет муж-

ского пола, большую группу составляли односторонние передние увеиты инфекционного генеза.

2. Большинство пациентов были ассоциированы с различными соматическими патологиями (сердечно-сосудистая система, ревматические заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет).

3. Наиболее часто встречались больные с 0 (I) и A (II) группами крови по системе ABO.

Список литературы

1. Конькова А.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Заболеваемость увеитами населения Пермского края // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. XXXII. № 6. С. 54–59.
2. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 16. № 3. С. 155–159.
3. Конькова А.Ю., Бояршинов Д.А., Гаврилова Т.В., Гитман М.Б. Анализ причин возникновения воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза // Российский журнал биомеханики. 2019. Т. 23. № 1. С. 22–32.
4. Арбенёва Н.С., Братко В.И., Трунов А.Н., Братко Г.В., Черных В.В. Комплексное лечение неинфекционного увеита, сопровождающегося макулярным отеком, с применением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Actabiomedica scientifica. 2019. Т. 4. № 4. С. 83–90.
5. Cem Ozgonul, Erdim Sertoglu, Onder Ayyildiz, Tarkan Mumcuoglu, Murat Kucukcilioglu, Gokcen Gokce, Ali Hakan Durukan. Novel biomarkers for patients with idiopathic acute anterior uveitis: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. Int J Ophthalmol. 2017. Vol. 10. P. 262–266.
6. Амансахатов Ш.А., Ялкабова А.П. Ретроспективный анализ госпитальной заболеваемости увеитами // Современные технологии в офтальмологии. 2021. № 2. С. 116–120.
7. Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? // Офтальмологические ведомости. 2019. Т. 12. № 3. С. 21–30.

УДК 611.018

**РОЛЬ РАЗНЯЩИХСЯ ПО КЛАССАМ ЯДЕРНОСТИ
ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ
БЦЖ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МЫШЕЙ
ЛИНИИ BALB/C В ЭКСПРЕССИИ CD11, CD14, CD25,
CD36, GM-CSF, TNF- α , IL-1, bFGF, CATD, MMP-1**

Ильин Д.А.*НИИ экспериментальной и клинической медицины**ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,
Новосибирск, e-mail: ilindenil.in@yandex.ru*

Многоядерные макрофаги (МФ) участвуют в развитии патологических процессов, в том числе в патогенезе туберкулезного гранулематоза, являющегося в достаточной степени актуальной проблемой. ПолинуCLEARные гистиоциты имеют высокий функциональный потенциал, что позволяет им быть активными участниками гранулемогенеза. Основная субпопуляция многоядерных гистиоцитов представлена бинуклеарными макрофагальными формами, что обуславливает актуальность их изучения. Кроме того, бинуклеарные МФ являются предшественниками собственно многоядерных и гигантских полинуCLEARных гистиоцитов, которые непосредственно участвуют в формировании гранул и детерминируют характер их развития. Заметим также, что макрофагальные клетки, включая их бинуклеарные формы, характеризуются экспрессией ряда молекул клеточной поверхности, продукцией цитокинов и гидролитических ферментов. Эти белки обеспечивают участие МФ соответственно в процессах клеточной мультинуклеации, гранулемогенезе, фиброзе тканей органов и обуславливают высокий гидролитический потенциал, являющийся причиной некроза тканей. Поэтому при проведении исследования учитывали экспрессию CD11, CD14, CD25, CD36, GM-CSF, TNF- α , IL-1, bFGF, CatD, MMP-1 МФ, в том числе их бинуклеарными производными в культурах перитонеальных клеток (ПК) интактных и БЦЖ-инфицированных мышей линии BALB/c. Согласно результатам исследования в культурах ПК экспериментальной группы МФ обычно имели более высокий потенциал в отношении экспрессии ряда CD рецепторов, цитокинов и гидролитических ферментов по сравнению с контролем. Кроме того, мы отмечали некоторые различия в экспрессии этих белков МФ, разняющимися по классам ядерности. Продолжение этих исследований целесообразно в смысле постижения значения гистиоцитов в реализации патогенеза туберкулезного гранулематоза.

Ключевые слова: макрофаги, CD рецепторы, цитокины, гидролитические ферменты, туберкулезный гранулематоз

**THE ROLE OF PERITONEAL MACROPHAGES
OF BCG-INFECTED BALB/C MICE DIFFERING
IN NUCLEAR CLASSES IN EXPRESSION CD11, CD14,
CD25, CD36, GM-CSF, TNF- α , IL-1, bFGF, CATD, MMP-1**

Ilin D.A.*Research Institute of Experimental and Clinical Medicine**of FSBRI the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine,
Novosibirsk, e-mail: ilindenil.in@yandex.ru*

Multinucleated macrophages (MF) are involved in the development of pathological processes, including the pathogenesis of tuberculous granulomatosis, which is a sufficiently urgent problem. Polynuclear histiocytes have a high functional potential, which allows them to be active participants in granulomogenesis. The main subpopulation of multinucleated histiocytes is represented by binuclear macrophage forms, which determines the relevance of their study. In addition, binuclear MF are the precursors of the actual multinuclear and giant polynuclear histiocytes, which are directly involved in the formation of granulomas and determine the nature of their development. It should also be noted that macrophage cells, including their binuclear forms, are characterized by the expression of a number of cell surface molecules, the production of cytokines and hydrolytic enzymes. These proteins ensure the participation of MF, respectively, in the processes of cellular multinucleation, granulomogenesis, fibrosis of organ tissues and cause a high hydrolytic potential, which is the cause of tissue necrosis. Therefore, the study took into account the expression of CD11, CD14, CD25, CD36, GM-CSF, TNF- α , IL-1, bFGF, CatD, MMP-1 MF, including their binuclear derivatives in cultures of peritoneal cells (PC) of intact and BCG-infected BALB/c mice. According to the results of the study, in the PC cultures of the experimental group, MF usually had a higher potential for the expression of a number of CD receptors, cytokines and hydrolytic enzymes compared with the control. In addition, we noted some differences in the expression of these MF proteins, differing by nuclear classes. The continuation of these studies is advisable in the sense of understanding the importance of histiocytes in the implementation of the pathogenesis of tuberculous granulomatosis.

Keywords: macrophages, CD receptors, cytokines, hydrolytic enzymes, tuberculous granulomatosis

Известно, что фундаментальная биологическая проблема многоядерных клеток имеет различные аспекты своего изучения

[1]. Например, необходимо понимание особенностей развития процессов образования многоядерных клеток, их строения и по-

ведения в ходе реализации физиологических, а также патологических процессов. Внимания заслуживают вопросы методологии изучения и классифицирования мультиядерных клеток.

Многоядерные клетки, конечно, могут иметь как неидентичный генез, так и морфофункциональные характеристики и, вне всякого сомнения, отличаться по характеру своего участия в развитии компенсаторно-приспособительных процессов и вовлечения в патогенез разнородных по этиологии заболеваний. Для удобства рассмотрения проблемы требуется, по мнению автора, выделять макрофагальное, а также и немакрофагальное происхождение клеток, что объясняется наличием многочисленных гистиоцитарных дериватов, составляющих длинный ряд клеток различных видов, которые, несомненно, обладают неидентичными морфологическими и функциональными особенностями, в связи с чем имеют весьма различное назначение в плане развития цитофизиологических и патологических процессов. Методологическая проблема изучения многоядерных клеточных производных базируется, на наш взгляд, на вычлениении унифицированных подходов в процессе исследования этих клеток. Необходимо также учитывать реальную потребность в единой терминологической базе рассмотрения означенной проблемы.

Кроме того, имеются достаточно редко рассматриваемые вопросы настоящей темы. В частности, следует упомянуть о редких типах полинуклеаров, а также о комбинированных процессах образования многоядерных клеточных производных и, кроме этого, о феноменах развития гибридных поликарионов и об образовании в достаточной степени небезынтересных надклеточных формирований. Например, можно сказать о синцитиях и симпластах и об участии полинуклеарных клеток в процессах, приводящих к их образованию.

В научной литературе отмечено несомненное существование феномена многоядерных клеток [1–3]. При этом наличие макрофагальных полинуклеаров представляет, по нашему мнению, значительный интерес, поскольку многоядерные макрофагальные производные, составляя существенное звено проблемы полинуклеаров ввиду многочисленности типов многоядерных гистиоцитарных форм, играют важнейшую роль в реализации патологических процессов [1]. В частности, многоядерные МФ участвуют в патогенезе гранулематозных заболеваний – сложной социально-экономической проблеме.

Причем туберкулезный гранулематоз, представляя собой актуальную проблему медицины вследствие его распространенности и последствий его существования, является социально значимым заболеванием. В основе развития туберкулезного гранулематоза лежит феномен формирования гранулем, значимыми участниками образования которых являются клетки макрофагального происхождения.

Среди МФ особенно выделяются гистиоцитарные полинуклеары, в том числе гигантские многоядерные клетки макрофагального генеза, обладающие высоким функциональным потенциалом, способствующим реализации их значимой роли в развитии патологических процессов [1]. Достаточно многочисленной субпопуляцией среди многоядерных гистиоцитов являются бинуклеарные макрофагальные производные, которые, вероятно, относятся к предшественникам полинуклеарных МФ [1]. Данные обстоятельства, а также то, что бинуклеарные МФ остаются сравнительно малоизученной субпопуляцией гистиоцитов, обуславливает актуальность их исследования.

В этой связи интерес, в частности, представляет роль бинуклеарных МФ в патогенезе туберкулезного гранулематоза. Несомненно, что большое значение в нем имеют процессы мультиядерности и активации МФ, способствующие гранулемогенезу, а также их участия в развитии фиброза и некроза тканей различных органов. Поэтому следует указать, что в основе мультиядерности МФ в патологических условиях лежит процесс клеточной фузии, обеспечиваемой посредством молекул клеточной адгезии при контролирующем влиянии медиаторов [1]. При этом известно, что в процессах клеточной мультиядерности принимают участие фузогенные медиаторы и молекулы клеточной поверхности [1]. Кроме того, небезынтересна роль активационных CD рецепторов в инициации комплекса клеточных функций у МФ в ответ на присутствие них *M. tuberculosis*.

Иной аспект рассматриваемой проблемы заключается в следующей ее особенности. В патогенезе туберкулезного гранулематоза важна роль образования казеозного некроза [4] и фибрирования тканей органов [5]. Поэтому исследование формирования некроза [4], а также участия профиброзных [6] и противифиброзных факторов [7] в регуляции процессов фибрирования тканей представляется актуальной задачей. Отмечая значение профиброзных цитокинов [6; 8] и протеолитических ферментов,

вовлеченных в развитие упомянутых процессов, можно упомянуть, в частности, о том, что матриксные металлопротеиназы обладают протеолитическим эффектом [9; 10] и детерминируют деструкцию ткани, определяя значительное разрушение коллагена, влекущее развитие казеозного некроза. Это также справедливо в отношении катепсинов, роль которых в этих процессах исследована, вероятно, в меньшей степени.

Изучение экспрессии упомянутых факторов и молекул клеточной поверхности целесообразно в смысле постижения аспектов патогенеза туберкулезного гранулематоза. Это верно в отношении многоядерных МФ, входящих в состав туберкулезных гранул и обладающих высоким уровнем функциональной активности в плане экспрессии различных факторов, контролирующих мультинуклеацию МФ, гранулемогенез, процессы фиброобразования и деструкции тканей органов, что характерно для туберкулезного гранулематоза и имеет большое значение для исследования его патогенеза.

Изучение вышеизложенных аспектов полезно с точки зрения понимания патогенеза туберкулезного гранулематоза, что важно для разработки перспективных методов диагностики такового, прогнозирования развития его осложнений и при выборе клеток-мишеней, используемых при терапевтической коррекции гранулематозных заболеваний.

Цель исследования – в культурах ПК, выделенных от интактных и БЦЖ-инфицированных мышей, изучить характер экспрессии моно- и бинуклеарными МФ ряда CD рецепторов, цитокинов и гидролитических ферментов, обеспечивающих реализацию соответственно процессов мультинуклеации МФ и их активации, а также участия МФ в фиброзировании и некрозе тканей органов.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на культурах ПК, выделенных от интактных (контрольная группа) и БЦЖ-инфицированных (экспериментальная группа) мышей-самцов линии BALB/c. Мышам проводили внутрибрюшинное введение вакцины БЦЖ в дозе 0,5 мг [2]. Выведение мышей из эксперимента было реализовано методом дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом через 3 месяца после введения им вакцины БЦЖ [2]. Культивирование ПК осуществляли в среде 199 в течение 48 ч при 37 °C в планшетах для культуральных исследований.

Анализ цитологических препаратов культур ПК проводили методами световой микроскопии. Определяли показатели относительной численности моно- и бинуклеарных МФ с признаками экспрессии детектируемых белков, принимая за 100% количество МФ в пределах каждого класса ядерности. Иммуноцитохимический анализ проводили непрямым иммуноцитохимическим методом с использованием диагностических наборов моноклональных антител, оценивая у МФ признаки экспрессии CD11, CD14, CD25, CD36, GM-CSF, TNF- α , IL-1, bFGF, CatD, MMP-1. При статистическом исследовании данных, полученных в ходе проведенного эксперимента, осуществляли анализ показателей средней арифметической и стандартной ошибки средней. В качестве достоверных был проведен учет различий между сравниваемыми средними величинами при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В культурах ПК контрольной группы бинуклеарные МФ зачастую имели более высокий уровень функциональной активности, чем мононуклеарные МФ, что выражалось в интенсивной экспрессии некоторых CD рецепторов и продукции отдельных цитокинов и гидролитических ферментов (таблица).

В частности, можно отметить, что относительная численность бинуклеарных МФ с признаками экспрессии CD 14, GM-CSF, MMP-1 превосходила, а с экспрессией CD 36 и bFGF значительно превышала уровни соответствующих параметров у мононуклеарных МФ (таблица). Исключение составляли бинуклеарные МФ по показателям экспрессии TNF- α и CatD (таблица). Кроме того, отсутствовали достоверные различия по уровням параметров частоты встречаемости моно- и бинуклеарных МФ с экспрессией CD 11, CD 25 и IL-1 (таблица).

В то же время в культурах ПК экспериментальной группы относительная численность бинуклеарных МФ с признаками экспрессии CD 36 существенно, а с экспрессией CD 11, GM-CSF, TNF- α значительно превышала уровни соответствующих показателей у одноклеточных МФ (таблица). По остальным учитываемым параметрам достоверных различий не наблюдалось за исключением численности бинуклеарных МФ с экспрессией CatD, поскольку значение данного показателя у двуклеточных МФ уступало таковому у мононуклеарных МФ (таблица).

Относительная численность одноклеточных и бинуклеарных МФ (%)
с экспрессией CD11, CD14, CD25, CD36, GM-CSF, TNF- α ,
CatD, MMP-1, IL-1, bFGF в культурах ПК

Показатель	Интактные мыши		БЦЖ-инфицированные мыши	
	Субпопуляции МФ		Субпопуляции МФ	
	Мононуклеарные МФ	Бинуклеарные МФ	Мононуклеарные МФ	Бинуклеарные МФ
CD11	1,0 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	45,0 $\pm$ 3,0*	70,0 $\pm$ 5,7*●
CD14	72,8 $\pm$ 3,0	84,7 $\pm$ 1,7●	94,0 $\pm$ 1,5*	96,5 $\pm$ 2,0*
CD25	22,5 $\pm$ 2,6	32,0 $\pm$ 3,0	92,0 $\pm$ 2,0*	84,0 $\pm$ 3,0*
CD36	4,0 $\pm$ 1,0	19,0 $\pm$ 1,0●	56,0 $\pm$ 3,0*	75,0 $\pm$ 5,0*●
GM-CSF	4,7 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,6●	23,0 $\pm$ 2,0*	38,0 $\pm$ 3,0*●
TNF- α	2,0 $\pm$ 0,2	0●	11,0 $\pm$ 1,0*	31,6 $\pm$ 3,0*●
CatD	77,5 $\pm$ 2,6	65,9 $\pm$ 1,0●	91,0 $\pm$ 2,0*	72,0 $\pm$ 7,0●
MMP-1	32,0 $\pm$ 2,9	48,0 $\pm$ 5,0●	88,0 $\pm$ 2,0*	84,0 $\pm$ 5,0*
IL-1	4,2 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 0,4*	9,3 $\pm$ 1,0*
bFGF	16,0 $\pm$ 2,0	48,0 $\pm$ 3,0●	95,0 $\pm$ 1,0*	95,0 $\pm$ 4,0*

Примечание. Каждая группа включала одинаковое количество (n) образцов культур ПК (n = 6); *p < 0,05 в сравнении с контролем; ●p < 0,05 в сравнении с одноклеточными МФ в одной группе.

Тогда как при проведении межгруппового сравнения результатов исследования можно отметить следующие факты. Прежде всего, наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости моно- и бинуклеарных МФ с признаками экспрессии учитываемых в исследовании CD рецепторов, цитокинов и гидролитических ферментов в культурах ПК экспериментальной группы по сравнению с контролем (таблица). Исключение составляли бинуклеарные МФ с экспрессией CatD (таблица). Нередко возрастание уровней показателей можно было охарактеризовать как значительное, неоднократное и в некоторых случаях многократное. Итак, среди мононуклеарных МФ в культурах ПК экспериментальной группы зарегистрировано многократное возрастание числа клеток с экспрессией CD 11, CD 36, GM-CSF, TNF- α (таблица). Кроме того, неоднократно увеличивалось число мононуклеарных МФ с признаками экспрессии CD 25, MMP-1, bFGF (таблица). Существенное увеличение количества мононуклеарных МФ отмечалось с экспрессией CD 14, CatD, IL-1 (таблица).

В отношении бинуклеарных МФ в культурах ПК экспериментальной группы можно заметить, что по сравнению с контролем многократно увеличивалось количество клеток с экспрессией CD 11, GM-CSF, TNF- α (таблица). Неоднократно возрастала численность двуклеточных МФ, экспрессирующих CD 25, CD 36, IL-1 (таблица). Значи-

тельно интенсифицировалась экспрессия CD 14, MMP-1, bFGF у бинуклеарных МФ (таблица).

Из вышеизложенной информации логически следует вывод о несомненном существовании различий в реализации процессов экспрессии ряда CD рецепторов, а также продукции отдельных цитокинов и гидролитических ферментов мононуклеарными и двуклеточными МФ в условиях интактной культуры ПК и в культурах ПК, выделенных от БЦЖ-инфицированных животных.

Причем в интактных культурах ПК среди МФ, принадлежащих к одноклеточным и бинуклеарным, преобладали клетки с иммуноцитохимическими признаками экспрессии CD 14 (таблица), обуславливающего клеточную активацию. Кроме того, высокая частота встречаемости моно- и бинуклеарных МФ с экспрессией CatD (таблица), на наш взгляд, свидетельствовала о значительной потенциальной роли этих гистиоцитарных клеток в процессе некроза тканей.

При этом бинуклеарные МФ лидировали по интенсивности экспрессии CD 36 и bFGF по сравнению с мононуклеарными (таблица), что говорит о функции первых в обусловленных действием указанных белков процессах. В культурах ПК экспериментальной группы степень интенсивности экспрессии у МФ CD 11 и CD 36, непосредственно участвующих в реализации процесса слияния МФ, была сопоста-

вима ввиду многократно возросшей активности экспрессии CD 11 у МФ (таблица). Многократно увеличивалась и интенсивность экспрессии фузогенных цитокинов (GM-CSF и TNF- α) по сравнению с контролем, что в большей степени справедливо для МФ с экспрессией TNF- α , но превалировали все же МФ с экспрессией GM-CSF (таблица).

Уровни экспрессии активационных рецепторов CD 14 и CD 25 у моно- и бинуклеаров можно расценивать в качестве сопоставимых, что в принципе справедливо также в отношении особенностей экспрессии гидролитических ферментов CatD и MMP-1 у МФ упомянутых классов ядерности (таблица). Из цитокинов с профиброзным эффектом стоит выделить bFGF, экспрессия которого у моно- и бинуклеарных МФ была более значима, чем экспрессия IL-1 (таблица), что указывало на роль продуцирующих их МФ в возможной реализации фиброза.

В общем, интенсивность экспрессии изученных CD рецепторов, цитокинов и ферментов возрастала у моно- и бинуклеарных МФ в культурах ПК, выделенных от БЦЖ-инфицированных животных. Особенно хотелось бы подчеркнуть роль бинуклеарных МФ в экспрессии CD 11, GM-CSF и TNF- α (таблица), обуславливающих мультиноклеацию МФ и потенциальную возможность дальнейшего повышения класса ядерности у бинуклеаров – вероятных предшественников собственно многоядерных МФ, и не исключено, что в перспективе – представителей гигантских многоядерных МФ.

В заключение отметим, что исследование специфики продукции МФ фузогенных медиаторов и экспрессии ими молекул клеточной поверхности, обеспечивающих слияние гистиоцитов – ведущий механизм мультиноклеации МФ в условиях туберкулезного гранулематоза, а также экспрессии МФ активационных CD рецепторов и продукции цитокинов с профиброзным эффектом и гидролитических ферментов способствует пониманию патогенеза туберкулезного гранулематоза, сопряженного с ролью МФ и их бинуклеаров в формировании гранулем, в процессах клеточной активации, фиброзировании и некроза тканей.

По нашему мнению, весьма существенно, что вопросы изучения полинуклеаров содержат комплекс составляющих не только теоретического, но и терминологическо-

го, а также методологического плана. Их дальнейшая эффективная разработка имеет большое значение в процессе выделения основных компонентов теории полинуклеаров и в их адекватном классифицировании. Несомненно, что последующее успешное и всестороннее изучение этих вышеизложенных аспектов фундаментальной медико-биологической проблемы многоядерных гистиоцитарных производных, по всей видимости, обладает кардинальным практическим значением, например, для создания будущих различных информативных способов современной цитологической диагностики длинного ряда различающихся по своей весьма обширной этиологии гранулематозных заболеваний и поиска клеток-мишеней для их эффективной терапевтической коррекции.

Список литературы

1. Ильин Д.А. Многоядерные макрофаги. Новосибирск: Наука, 2011. 56 с.
2. Ильин Д.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С. Исследование *in vitro* экспрессии рецепторов CD1, CD14, CD25, CD30, CD35, CD95 макрофагами мышей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 172. № 7. С. 52–55.
3. 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. Vol. 34. No. 7. P. 449–457.
4. Al Shammari B., Shiomi T., Tezera L., Bielecka M.K., Workman V., Sathyamoorthy T., Mauri F., Jayasinghe S.N., Robertson B.D., D'Armiento J., Friedland J.S., Elkington P.T. The Extracellular Matrix Regulates Granuloma Necrosis in Tuberculosis. *J. Infect. Dis*. 2015. Vol. 212. No. 3. P. 463–473.
5. Шкурупий В.А., Ильин Д.А., Архипов С.А. Феномен многоядерности – реакция макрофагов на персистенцию в них *M. tuberculosis* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 11-2. С. 218–222.
6. Zhang L., Yan J.W., Wang Y.J., Wan Y.N., Wang B.X., Tao J.H., Chen B., Li B.Z., Yang G.J., Wang J. Association of interleukin 1 family with systemic sclerosis. *Inflammation*. 2014. Vol. 37. No. 4. P. 1213–1220.
7. Poosti F., Bansal R., Yazdani S., Prakash J., Post E., Klok P., van den Born J., de Borst M.H., van Goor H., Poelstra K., Hillebrands J.L. Selective delivery of IFN- γ to renal interstitial myofibroblasts: a novel strategy for the treatment of renal fibrosis. *FASEB J*. 2015. Vol. 29. No. 3. P. 1029–1042.
8. Chen Z., Tan W., Zhang L., Tan Q., Yang J. Beneficial Impact of bFGF Antisense Therapy in a Rat Model of Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2015. Vol. 32. No. 1. P. 22–31.
9. Hwang K.E., Shon Y.J., Cha B.K., Park M.J., Chu M.S., Kim Y.J., Jeong E.T., Kim H.R. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is responsible for residual pleural thickening in pleural tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med*. 2015. Vol. 235. No. 4. P. 327–333.
10. Ong C.W., Elkington P.T., Friedland J.S. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014. Vol. 190. No. 1. P. 9–18.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Фазлова И.Х., Усанова А.А., Гуранова Н.Н., Радайкина О.Г., Радайкина Е.В.
*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: fazlova@inbox.ru*

Инфекционный эндокардит является одной из самых сложных проблем современной кардиологии. Это поражение эндокарда преимущественно бактериальной этиологии. В связи с наличием большого количества вариантов дебюта болезни инфекционный эндокардит диагностируется зачастую несвоевременно. Любые интеркуррентные инфекции способны изменить клиническую картину болезни, способствовать утяжелению инфекции и резко осложнять прогноз. В статье рассматривается случай развития инфекционного эндокардита с присоединением новой коронавирусной пневмонии в дебюте болезни. Коронавирусная инфекция способствовала утяжелению и поздней диагностике инфекционного эндокардита: присоединившаяся вирусная инфекция привела к дополнительному угнетению иммунной системы и снижению резистентности больного, а клиническое сходство иммуновоспалительного синдрома при COVID-19 и инфекционного эндокардита затруднило своевременную диагностику основной болезни. Кроме того, такие признаки бактериальной инфекции, как выраженная слабость, потливость, сердцебиение и периодический субфебрилитет, долгое время расценивались у пациента как проявление постковидного синдрома. Учитывая высокую вероятность учащения развития инфекционного эндокардита на фоне пандемии COVID-19, необходимо тщательное обследование состояния клапанного аппарата сердца пациентов с эпизодами лихорадки после перенесенной коронавирусной инфекции с помощью повторного ультразвукового исследования.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, новая коронавирусная инфекция, чреспищеводная микробные вегетации, эхокардиоскопия, недостаточность аортального клапана, антибактериальная терапия, протезирование аортального клапана

FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND COURSE OF INFECTIVE ENDOCARDITIS AGAINST THE BACKGROUND OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Fazlova I.Kh., Usanova A.A., Guranova N.N., Radaykina O.G., Radaykina E.V.
National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: fazlova@inbox.ru

Infective endocarditis is one of the most difficult problems of modern cardiology. This lesion of the endocardium is predominantly of bacterial etiology. Due to the presence of a large number of options for the debut of the disease, infective endocarditis is often diagnosed late. Any intercurrent infections can change the clinical picture of the disease, contribute to the severity of the infection and greatly complicate the prognosis. The article considers a case of infective endocarditis with the addition of a new coronavirus pneumonia at the onset of the disease. Coronavirus infection contributed to the aggravation and late diagnosis of infective endocarditis: the associated viral infection led to additional suppression of the immune system and a decrease in patient resistance, and the clinical similarity of the immunoinflammatory syndrome in COVID-19 and infective endocarditis made it difficult to timely diagnose the underlying disease. In addition, such signs of a bacterial infection as severe weakness, sweating, palpitations and periodic subfebrile condition have long been regarded in a patient as a manifestation of post-COVID syndrome. Given the high likelihood of an increase in the development of infective endocarditis during the COVID-19 pandemic, a thorough examination of the state of the valvular apparatus of the heart of patients with episodes of fever after a coronavirus infection using repeated ultrasound is necessary.

Keywords: infectious endomyocarditis, new coronavirus infection, transesophageal echocardiography, microbial vegetations, aortic valve insufficiency, antibiotic therapy, aortic valve replacement

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является одной из самых сложных проблем современной кардиологии. Заболевание встречается во всех странах, независимо от климатогеографических зон. Согласно данным различных авторов, заболеваемость ИЭ составляет от 3 до 9 случаев на 100 тыс. чел. в год [1]. В РФ распространенность ИЭ имеет более высокие показатели по отношению к другим странам и составляет 46,3 чел. на 1 млн населения в год [2]. Заболеваемость имеет гендерные различия и растет с возрастом: соотношение больных мужчин и женщин составляет 3:1, а к 60 годам это

соотношение достигает 8:1. Также отмечается частое развитие заболевания в пожилом и старческом возрасте [1]. ИЭ является серьезной проблемой, так как сохраняется неблагоприятный прогноз и непредсказуемость лечения [3], а в течение последних лет отмечается увеличение числа больных. Тенденция к росту заболеваемости ИЭ во многом обусловлена изменением факторов риска развития болезни и их соотношения. Увеличилась частота кардиохирургических операций, ИЭ после них возникает в 0,2–10% случаев. Широко используются инвазивные медицинские манипуляции, в том

числе выполняемые на сердце и сосудах, в 40% случаев они предшествуют заболеванию. Так, ИЭ возникает у 1,6–5,2% больных, находящихся на гемодиализе, у 1,2% больных при имплантации электрокардиостимулятора, в 0,8% случаев при длительном нахождении катетера в вене. Большой проблемой остается инъекционная наркомания [1, 4, 5]. На фоне новой коронавирусной инфекции часто наблюдаются поражения сердца, среди них миокардиты, перикардиты, острый коронарный синдром, острое повреждение сердца [6–9]. Мы наблюдали случай развития коронавирусной пневмонии у пациента, страдающего инфекционным эндокардитом.

Цель исследования – изучение эпидемиологических и клинико-морфологических особенностей инфекционного эндокардита у пациента с присоединившейся новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинских карт стационарного больного и амбулаторной карты пациента, страдающего инфекционным эндокардитом нативного аортального клапана. Пациент получал стационарное лечение в ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница».

Результаты исследования и их обсуждение

Мужчина 1971 года рождения обратился к врачу с жалобами на одышку и сердцебиение при ходьбе, выраженную общую слабость.

Anamnesis morbi. Страдает гипертонической болезнью в течение 5 лет, максимальные цифры артериального давления 170/100 мм рт. ст., медикаментозно достигнутый уровень артериального давления 130/80 мм рт. ст. Наследственность отягощена по гипертонической болезни по обеим линиям. В августе-сентябре 2020 г. лечился по поводу мочекаменной болезни, был установлен стент внутреннего дренирования правой почки. После оперативного вмешательства повышалась температура тела до фебрильных цифр. Ситуация была расценена как проявление инфекции мочевыводящих путей, на фоне применения уросептиков температура нормализовалась. В октябре 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, осложнившуюся пневмонией с поражением 35% легочной ткани. Получал стационарное лечение. После выписки пациента в течение 4 месяцев беспокоили выраженная общая слабость, недомогание, периодически субфебрильная температура. В марте 2021 г. у пациента

вновь стала повышаться температура до фебрильных цифр, что сопровождалось ознобами и выраженной потливостью, стали беспокоить одышка и сердцебиение при ходьбе в обычном темпе, появилась выраженная общая слабость. 27.04.21. обратился к кардиологу в поликлинику по месту жительства, проведена ЭХО-КС, впервые обнаружены микробные вегетации на створке аортального клапана. 28.04.21 госпитализирован в кардиологическое отделение ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» с диагнозом: Инфекционный эндокардит с поражением нативного аортального клапана с формированием умеренной аортальной регургитации, подострое течение, активность I степени. ХСН IIА стадии, II ФК. Легочная гипертензия (СДЛА 40 мм рт. ст.). Была проведена массивная антимикробная терапия, на фоне которой достигнуто клиническое улучшение и уменьшение в размерах микробной вегетации на правой коронарной створке аортального клапана. Был выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства с рекомендациями продолжения антибактериальной терапии. Повторное ухудшение самочувствия произошло в августе 2021 г.: вновь стала повышаться температура тела до субфебрильных цифр, вновь стали беспокоить сердцебиение и одышка при ходьбе, выраженная общая слабость. Вновь госпитализирован в ГБУЗ РМ «МРЦКБ» 20.09.21.

Объективный статус при поступлении. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Питание удовлетворительное. Положение в постели активное. Температура тела 37 °С. Кожные покровы обычной окраски, высыпаний нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозность голеней и стоп. Щитовидная железа не пальпируется. Над легкими перкуторный звук легочный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту, SpO₂ 98%. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье по левой срединно-ключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая по правому краю грудины в IV межреберье, верхняя в III межреберье слева от грудины, левая на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии в V межреберье. Ослабление I тона на верхушке сердца, систолический шум на верхушке сердца, ослабление II тона над аортой, протодиастолический шум над аортой и в точке Боткина. Ритм сердца правильный, ЧСС 80 уд/мин. АД 140/50 мм рт. ст. Слизистые оболочки ротовой полости чистые, влажные. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации

мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ЭКГ от 20.09.21: Синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 80 в минуту. Электрическая ось сердца не отклонена.

Общий анализ крови от 24.09.21: HGB – гемоглобин 90 г/л; WBC – лейкоциты $8,8 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 26 мм/ч; RBC – эритроциты $3,36 \cdot 10^{12}$ /л; HCT – гематокрит 26,7%; PLT – тромбоциты $291 \cdot 10^9$ /л; MCV – средний объем эритроцита 79,4 фл; MCH – среднее объемное содержание гемоглобина в эритроците 26,8 пг; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците 337; LYM – лимфоциты 20,0%; MON – моноциты 10,0%; GRAN – гранулоциты 70,0%.

Общий анализ мочи от 20.09.21: Цвет – желтая; прозрачность – прозрачная; удельный вес 1012; реакция кислая; белка нет; лейкоциты – 6–12 в поле зрения; клетки плоского эпителия – 0–1 в поле зрения; слизь.

Биохимический анализ крови от 21.09.2021: глюкоза 5,34 ммоль/л; общий белок 82,5 г/л; белковые фракции: альбумин 53%; альфа1-глобулины 4%; альфа2-глобулины 8%; бета-глобулины 13%; гамма-глобулины 22%; сывороточный альбумин 30,5 г/л; общий билирубин 11,4 мкмоль/л; мочевины 5,9 ммоль/л; креатинин 139,9 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 51,6 мл/мин; холестерин 4,22 ммоль/л; триглицериды 1,3 ммоль/л; ЛПНП 2,04 ммоль/л; ЛПВП 1,38 ммоль/л; коэффициент атерогенности 2,1; креатинкиназа 31 Е/л; активность АСТ 6,5 Е/л; активность АЛТ 12,3 Е/л; альфа-амилаза в крови 45,5 Е/л; лактатдегидрогеназа 294,6 Е/л; гамма-глутамилтранспептидаза 31,1 Е/л; кальций 2,50 ммоль/л; фосфор 1,22 ммоль/л; магний 0,90 ммоль/л; калий 4,2 ммоль/л; натрий 143 ммоль/л; хлориды 102 ммоль/л. ИФА диагностика крови от 21.09.21: прокальцитонин 0,20 нг/мл.

Исследование крови на стерильность от 21.09.21: микроорганизмы не выделены (пациент получал повторные курсы антибиотикотерапии).

Эхокардиоскопия 27.09.21: Уплотнение стенок аорты. Уплотнение и утолщение створок аортального клапана с незначительным стенозом, аортальная регургитация 2 степени. Вегетация на правой коронарной створке аортального клапана размером 12х5 мм. Уплотнение и утолщение створок митрального клапана с регургитацией 2 степени. Вегетация на передней створке

митрального клапана размером 9х7 мм. Высокая вероятность легочной гипертензии. Дилатация легочной артерии. Гипертрофия стенок левого желудочка. Дилатация всех камер сердца. Незначительное диффузное снижение глобальной сократимости левого желудочка (УО 151 мл, ФВ 48%). Диастолическая дисфункция левого желудочка. Повышенное диастолическое давление наполнения левого желудочка. Систолическая функция правого желудочка в пределах нормы.

УЗИ органов брюшной полости от 30.09.21: Ультразвуковые признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, увеличенного желчного пузыря, хронического холецистита, взвеси и замазкообразной желчи в желчном пузыре, структурных изменений поджелудочной железы по типу хронического панкреатита, уменьшения размеров и истончения паренхимы правой почки, микролитов обеих почек.

Начата антимикробная терапия цефтриаксоном 2,0 на 100 мл физ. раствора внутривенно капельно 2 раза в день в комбинации с ципрофлоксацином 200 мл 2 раза в день внутривенно капельно. Пациенту назначены β-блокаторы (бисопролол 2,5 мг утром), ингибиторы АПФ (эналаприл 1,25 мг утром), мочегонная терапия (верошпирон 50 мг 2 раза в день, торасемид 10 мг 2 раза в день, фуросемид 40 мг внутривенно струйно по потребности), антикоагулянты (гепарин 5000 ЕД 4 раза в день), препараты железа (мальтофер 100 мг 2 раза в день), гастропротекторы (омепразол 20 мг один раз в день). В дальнейшем были проведены еще два курса антибиотикотерапии: зинforo 0,6 г 2 раза в день на 100 мл физиологического раствора в комбинации с ванкомицином 1,0 г внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора и линезолидом 300 мл 2 раза в день внутривенно капельно.

Несмотря на проводимую терапию, воспалительный процесс усиливался, продолжали увеличиваться в размерах микробные вегетации на створках аортального и митрального клапана, усугубилась выраженность митральной регургитации, стали расти уровни азотистых шлаков и снижаться скорость клубочковой фильтрации. Общий анализ крови от 27.09.21: СОЭ 57 мм/ч. Общий анализ крови от 30.09.21: HGB – гемоглобин 73 г/л; СОЭ 63 мм/ч. Биохимический анализ крови от 30.09.21: мочевины 13,0 ммоль/л; креатинин 205,7 мкмоль/л; СКФ 32,4 мл/мин; калий 4,8 ммоль/л. Биохимический анализ крови от 03.10.21: мочевины 21,7 ммоль/л; креатинин 221,4 мкмоль/л; СКФ 29,6 мл/мин; калий 4,3 ммоль/л.

Эхокардиоскопия от 30.09.21: Уплотнение и утолщение створок аортального клапана с незначительным стенозом, аортальная регургитация 2 степени. Vegetация на правой коронарной створке аортального клапана размером 15х6 мм. Уплотнение и утолщение створок митрального клапана с регургитацией 2 степени. Vegetация на передней створке митрального клапана размером 12х7 мм.

Эхокардиоскопия 05.10.21: Уплотнение стенок аорты. Уплотнение и утолщение створок аортального клапана с незначительным стенозом, аортальная регургитация 3 степени. Vegetация на правой коронарной створке аортального клапана размером 18х5 мм. Уплотнение и утолщение створок митрального клапана с регургитацией 2 степени. Vegetация на передней створке митрального клапана размером 12х7 мм. Умеренная легочная гипертензия. Гипертрофия стенок ЛЖ. Дилатация всех камер сердца. Умеренное диффузное снижение глобальной сократимости ЛЖ (УО 100 мл, ФВ 45%). Диастолическая дисфункция левого желудочка. Жидкость в перикарде в небольшом количестве 100–150 мл, без признаков тампонады.

Чреспищеводная эхокардиоскопия от 06.10.21: Vegetация на правой коронарной створке аортального клапана размером 14х6 мм. Краевая vegetация на передней створке митрального клапана размером 10х7 мм.

Пациенту проведены дополнительные исследования: суточное мониторирование ЭКГ, цветное дуплексное сканирование аорты и артерий почек, цветное дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей, фиброгастроскопия.

В связи с неудовлетворительным результатом консервативной терапии врачебным консилиумом было принято решение об оперативном лечении пациента. Больной был переведен в кардиохирургическое отделение ГБУЗ РМ «МРЦКБ». Оперативное вмешательство проведено 07.10.21: протезирование аортального клапана протезом АДМ–23 МедИнж, санация митрального клапана. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны первичное.

ЭКГ от 08.10.21: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 75–87 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки от 12.10.21: В проекции грудины тени металлических петель и скобок. Легочный

рисунок выражен обычно. Корни пониженной структуры, левый перекрыт тенью сердца. Правый купол диафрагмы четкий ровный, левый купол диафрагмы ровный, левый латеральный синус завуалирован, не исключается жидкость в малом объеме. Срединная тень расширена за счет камер сердца. УЗИ плевральных полостей от 13.10.21: В плевральных полостях свободная жидкость: справа около 60 мл, слева около 450 мл. Рентгенологическая динамика от 18.10.21. положительная в виде рассасывания выпота в плевральной полости слева.

Эхокардиоскопия от 13.10.21: Протезированный аортальный клапан без признаков дисфункции. Уплотнение стенок аорты. Умеренная легочная гипертензия. Уплотнение и утолщение створок митрального клапана с регургитацией 1 степени. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Дилатация левых камер, правые не расширены. Умеренное снижение глобальной сократимости левого желудочка (УО 86 мл, ФВ 42%). Диастолическая дисфункция левого желудочка.

Анализ крови общий от 18.10.21: Гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,47 \cdot 10^{12}/л$, тромбоциты $349 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $9,9 \cdot 10^9/л$, СОЭ 46 мм/ч.

В послеоперационном периоде медикаментозная терапия β -блокаторами, ингибиторами АПФ, препаратами железа была продолжена. Проводились гемотрансфузии 07.10.21: Эритроцитарная взвесь O(I) Rh+ 1297 мл; Свежезамороженная плазма O(1) Rh+ 1020 мл; 08.10.2021: Эритроцитарная взвесь O(1) Rh+ 571 мл. После протезирования аортального клапана начат подбор дозы варфарина. Пациент был выписан домой под наблюдение кардиолога в поликлинике по месту жительства.

Представленная история болезни демонстрирует развитие инфекционного эндокардита с присоединением коронавирусной пневмонии в дебюте болезни. Оперативное вмешательство, предположительно ставшее причиной развития ИЭ – дренирование правой почки в связи с мочекаменной болезнью. Первый эпизод лихорадки, развившийся после хирургического лечения, был расценен как проявление урогенной инфекции и был подавлен антибиотикотерапией. Активного поиска инфекционного поражения клапанов сердца в то время не проводилось. В следующем месяце пациент заболевает коронавирусной инфекцией с 35% поражением легких, лихорадка возникает вновь. Пациент, наряду с противовирусной терапией и глюкокортикостероидами, вновь получает антибиотики. На протяжении следующих четырех месяцев пациен-

та беспокоят выраженная слабость, потливость, сердцебиение и периодический субфебрилитет, что логично расценивается как проявление постковидного синдрома. Наконец температурная реакция становится фебрильной, что сопровождается ознобами и выраженной потливостью. Одновременно появляются клинические признаки поражения клапана сердца – выраженные одышка и сердцебиение при ходьбе в обычном темпе. При ультразвуковом исследовании сердца обнаруживаются вегетации на правой коронарной створке аортального клапана и уже сформированный порок сердца – аортальная недостаточность с регургитацией 2 степени. Пациент неоднократно госпитализируется в стационар, проводятся повторные курсы массивной комбинированной антибиотикотерапии, однако эпизоды клинического улучшения короткие и непродолжительные. Активность воспалительного процесса достигает 3 степени, прогрессирует порок аортального клапана, присоединяется инфицирование митрального клапана. На этом фоне начинает расти уровень азотистых шлаков, снижается скорость клубочковой фильтрации, что ограничивает дальнейшее применение многих противомикробных препаратов. В связи с неудовлетворительным результатом консервативной терапии врачебным консилиумом принимается решение об оперативном лечении пациента – протезировании аортального клапана и санации митрального клапана, что приводит к клиническому излечению пациента.

Таким образом, можно предположить, что коронавирусная инфекция, перенесенная пациентом в дебюте ИЭ, способствовала утяжелению и поздней диагностике ИЭ. Присоединившаяся вирусная инфекция способствовала дополнительному угнетению иммунной системы и снижению резистентности организма, а клиническое сходство иммуновоспалительного синдрома при COVID-19 и ИЭ затруднило своевременную диагностику основной болезни.

Заключение

На фоне пандемии COVID-19 заболеваемость инфекционным эндокардитом может значительно увеличиться. Схожесть клинических симптомов тяжелой коронавирусной инфекции и инфекционного эндокардита служит причиной позднего обращения и несвоевременной диагностики последнего, что приводит к ухудшению прогноза па-

циентов. Несмотря на современные методы диагностики и применение рациональной антибиотикотерапии, на фоне ИЭ сохраняется высокая летальность. Своевременно проведенная хирургическая коррекция способствует выздоровлению. Учитывая высокую вероятность учащения развития инфекционного эндокардита на фоне пандемии COVID-19, необходимо тщательное обследование состояния клапанного аппарата сердца пациентов с эпизодами лихорадки после перенесенной коронавирусной инфекции с помощью повторного ультразвукового исследования. Именно инструментальные методы исследования играют основную роль в выявлении микробных вегетаций [2, 10].

Список литературы

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с.
2. Зарудский А.А., Кривошапова И.И., Присяжнюк Е.И., Гречишкина Ю.К., Вережкин А.А. Инфекционный эндокардит на современном этапе: клинико-эпидемиологическая характеристика заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27586> (дата обращения: 11.01.2023).
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. 2017. № 62 (1–2). С. 30–34.
4. Желтовский Ю.В., Григорьев Е.Г. Инфекционный эндокардит клапанов сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. № 7. С. 138–143.
5. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. № 17 (4). С. 113–117.
6. Пономарева Е.Ю., Кошелева Н.А. Сочетание инфекционного эндокардита и инфекции COVID-19 у молодой пациентки // Архив внутренней медицины. 2021. № 11 (4). С. 297–302. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-297-302.
7. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19 // Кардиология. 2020. № 60 (8). С. 23–26. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1215.
8. Фазлова И.Х., Усанова А.А., Гуранова Н.Н., Радайкина О.Г., Радайкина Е.В. Перикардальный выпот после коронавирусной инфекции // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 82 (Ч. 4). С. 48–50. DOI: 10.18411/trnio-02-2022-148.
9. Благоева О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Александрова С.А., Фомин В.В. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов // Кардиология. 2021. № 61 (6). С.11–27. DOI: 10.18087/CARDIO.2021.6.N1659.
10. Данилов А.И., Абраменкова Н.Ю., Милиагин В.А. Современные методы визуализации поражения клапанного аппарата сердца при инфекционном эндокардите // Трудный пациент. 2019. № 17 (10). С. 10–12. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10068.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 617.3:616.711-007.55

**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА
РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА****Соколова И.В., Мустафина Д.А., Садертдинова А.Г., Загитова А.Н.,
Хуснуллин Д.А., Садертдинова Л.Г., Мещеряков Н.А.***ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: kirillkuznetsov@aol.com*

Идиопатический сколиоз является наиболее распространенным типом деформации позвоночника, встречающимся у 1–3 % детей и подростков во всем мире. Если сколиоз прогрессирует, он может перейти в тяжелую деформацию с пагубным влиянием на легочную функцию. Хирургическое вмешательство является единственным доступным методом лечения тяжелого сколиоза. Исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько локусов предрасположенности к идиопатическому сколиозу, например, рядом с генами *LBX1*, *GPR126/ADGRG6*, *PAX1* и *BNC2*. В близнецовых исследованиях для расчета наследуемости использовалась степень конкордантности идиопатического сколиоза между монозиготными и дизиготными близнецами. Исследования проводились в странах Восточной Азии, Европы и Северной Америки. Семь исследований были близнецовыми, а два – семейными. Результаты исследования показывают, что парная конкордантность для монозиготных близнецов (от 0,11 до 1,0) была примерно в два раза выше, чем для дизиготных близнецов (от 0 до 1,0) в большинстве исследований. Наследуемость в широком смысле варьировалась от 0,13 до 1,0, тогда как единственная доступная оценка наследуемости в узком смысле в исследовании близнецов составляла 0,38. Диагноз сколиоза был подтвержден у пробандов с помощью рентгенограмм в обоих исследованиях. Оценки наследуемости в узком смысле составили 0,49 и 0,88 соответственно.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, наследственность, близнецовый метод, гены *LBX1*, *GPR126/ADGRG6*, *PAX1*, *BNC2*

GENETIC RISK FACTOR FOR IDIOPATHIC SCOLIOSIS**Sokolova I.V., Mustafina D.A., Sadertdinova A.G., Zagitova A.N.,
Khusnullin D.A., Sadertdinova L.G., Mescheryakov N.A.***Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa,
e-mail: kirillkuznetsov@aol.com*

Idiopathic scoliosis is the most common type of spinal deformity, occurring in 1-3 % of children and adolescents worldwide. If scoliosis progresses, it can turn into a severe deformity with a detrimental effect on pulmonary function. Surgical intervention is the only available method of treating severe scoliosis. Studies of candidate genes and genome-wide associative studies have revealed several loci of predisposition to idiopathic scoliosis, for example, next to the genes *LBX1*, *GPR126/ADGRG6*, *PAX1* and *BNC2*. In twin studies, the degree of concordance of idiopathic scoliosis between monozygotic and dizygotic twins was used to calculate heritability. The studies were conducted in the countries of East Asia, Europe and North America. Seven studies were twin studies, and two were family studies. The results of the study show that the pair concordance for monozygotic twins (from 0.11 to 1.0) was about twice as high as for dizygotic twins (from 0 to 1.0) in most studies. Heritability in the broad sense ranged from 0.13 to 1.0, while the only available estimate of heritability in the narrow sense in the study of twins was 0.38. The diagnosis of scoliosis was confirmed in probands using radiographs in both studies. Estimates of heritability in the narrow sense were 0.49 and 0.88, respectively.

Keywords: Idiopathic scoliosis, heredity, the twin method, genes *LBX1*, *GPR126/ADGRG6*, *PAX1*, *BNC2*

Идиопатический сколиоз является наиболее распространенным типом деформации позвоночника, встречающимся у 1–3 % детей и подростков во всем мире [1–3]. Если сколиоз прогрессирует, он может перейти в тяжелую деформацию с пагубным влиянием на легочную функцию [4]. Хирургическое вмешательство является единственным доступным методом лечения тяжелого сколиоза.

Генетический компонент идиопатического сколиоза хорошо известен, однако плохо изучен. Исследования, проведенные на близнецах при идиопатическом сколиозе, показали более высокие показатели конкордантности у монозиготных близнецов

по сравнению с дизиготными [5, 6]. Также была выявлена более высокая распространенность сколиоза среди родственников по сравнению с общей популяцией [7–9]. Несмотря на это, характер наследования и этиопатфизиологию идиопатического сколиоза еще предстоит изучить [10]. Исследования семейных форм идиопатического сколиоза выявили несколько типов наследования, включая Х-сцепленный, аутосомно-доминантный и многофакторный [11, 12]. Было идентифицировано несколько локусов с высоким риском пенетрантности [11, 12]. Однако доля пациентов с идиопатическим сколиозом, которые следуют этим менделевским моделям наследования, не-

велика, и сегодня идиопатический сколиоз рассматривается как сложный признак [10, 12]. Как и другие сложные признаки, они не следуют менделевскому типу наследования, и комбинация нескольких локусов с низким риском пенетрантности является наиболее вероятной причиной формирования фенотипа сколиоза [10, 12, 13].

Исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько локусов предрасположенности к идиопатическому сколиозу, например, рядом с генами *LBX1*, *GPR126/ADGRG6*, *PAX1* и *BNC2* [14–17]. Механизмы, с помощью которых эти гены предрасположенности вносят вклад в фенотип сколиоза, неясны.

Наследуемость является важным параметром в количественной генетике и оценивает долю конкретной фенотипической изменчивости, которая связана с различиями в генах конкретной популяции [18]. Однако наследуемость не является прямой мерой генетического воздействия на признак.

О наследуемости идиопатического сколиоза сообщалось в нескольких исследованиях с использованием различных методологий, подтверждающих важность наследственных факторов [5, 7, 19]. Однако доля наблюдаемой дисперсии при идиопатическом сколиозе, связанная с генетикой, неопределенна.

Цель исследования – проанализировать зарубежную литературу, посвященную оценке наследуемости идиопатического сколиоза.

Материалы и методы исследования

Авторами был выполнен электронный поиск публикаций в базе данных PubMed. В настоящий обзор включались исследования, содержащие оценку наследуемости идиопатического сколиоза с использованием близнецового и семейного метода. Критерий возраста не применялся. Исключены были публикации, в которых не сообщалось о каких-либо новых результатах (например, обзоры), а также исследования не на английском языке.

В близнецовых исследованиях для расчета наследуемости использовалась степень конкордантности идиопатического сколиоза между монозиготными и дизиготными близнецами. Этот метод предполагает, что 100 % генома является общим для монозиготных близнецов, а 50 % генома является общим для дизиготных близнецов. Двойной метод – это надежный способ свести к минимуму влияние окружающей среды [20].

В семейных исследованиях распространенность идиопатического сколиоза среди

членов семьи и контрольной группы использовалась для расчета наследуемости. Этот метод предполагает, что 50 % генома является общим между родителем и ребенком, а также между двумя братьями и сестрами. Предполагается, что общий геном между кузенами первой степени родства составляет 12,5 % [20].

Оценка риска систематической ошибки была выполнена из-за возможности потенциального влияния на результаты и выводы. Авторы использовали инструмент оценки качества исследований случай-контроль (Quality Assessment Tool for Case Series Studies). Общее качество оценивалось как «good», «fair» или «poor».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе первоначального поиска было выявлено в общей сложности 1870 исследований. После дедупликации, включая сравнение идентификаторов цифровых объектов [21], осталось 1134 исследования, которые были проверены на соответствие требованиям. После первоначальной проверки названий статей и аннотаций 20 из 1134 доступных исследования прошли полнотекстовую проверку. Девять исследований были признаны подходящими для включения после прочтения полного текста [5, 6, 22].

Исследования проводились в странах Восточной Азии, Европы и Северной Америки. Семь исследований были близнецовыми, а два – семейными. Годы публикации для включенных исследований варьировались от 1967 до 2016 г. Размеры выборки варьировались от 5 до 526 пар в исследованиях близнецов и от 1149 до 2732 чел. в семейных исследованиях. Обнаруженные нами данные представлены в таблице.

Близнецовые исследования

Диагноз сколиоз был подтвержден рентгенологически в пяти исследованиях, а в двух исследованиях из Скандинавии диагноз был выставлен на основании жалоб пациентов. В близнецовом исследовании из Швеции диагноз был частично основан на данных, предоставленных самими близнецами, и частично на данных из Национального регистра пациентов.

Результаты исследования показывают, что парная конкордантность для монозиготных близнецов (от 0,11 до 1,0) была примерно в два раза выше, чем для дизиготных близнецов (от 0 до 1,0) в большинстве исследований. Наследуемость в широком смысле варьировалась от 0,13 до 1,0, тогда как единственная доступная оценка наследуемости в узком смысле в исследовании близнецов составляла 0,38.

Близнецовые и семейные исследования

	Simony и соавт.	Grauers и соавт.	Anderson и соавт.	Inoue и соавт.	Kesling&Reinker и соавт.	Carr	Fisher&DeGeore	Tang и соавт.	Yang и соавт.
Тип исследования (близнецовое/семейное)	Близнецовое	Близнецовое	Близнецовое	Близнецовое	Близнецовое	Близнецовое	Близнецовое	Семейное	Семейное
Объем исследования	21 пара	526 пар	135 пар	21 пара	5 пар	6 пар	14 пар	1149 инди- видуумов	2732 инди- видуумов
Страна	Дания	Швеция	Дания	Япония	США	Великобри- тания	США	Гонконг	Китай
Диагностика сколиоза	Рентген	Самообра- щение	Самообра- щение	Рентген	Рентген	Рентген	Рентген	Рентген	Рентген
Данные о размере искривления	Частично	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Конкордантность для монози- готных близнецов (попарно)	0,40 (0,10 до 0,70)	0,11	0,13 (0,05 до 0,27)	0,92	0,50	0,67	1,00	–	–
Конкордантность для монозигот- ных близнецов (пробандусная)	0,45 (0,16 до 0,74)	0,17	0,25 (0,17 до 0,37)	0,96	0,33	0,33	0,50	–	–
Конкордантность для дизиготных близнецов (попарная)	0,05 (–0,05 до 0,15)	0,04	0,00 (0,00 до 0,03)	0,62	1,0	0,0	0,57	–	–
Конкордантность для дизигот- ных близнецов (пробандусная)	0,10 (–0,03 до 0,23)	0,08	0,00	0,77	0,5	0,0	0,36	–	–
Тетрахорные корреляции у моно- зиготных близнецов (дихотомиче- ский признак)	–	0,41 (0,33 до 0,49)	–	–	–	–	–	–	–
Тетрахорные корреляции у дизигот- ных близнецов (дихотомиче- ский признак)	–	0,19 (0,09 до 0,29)	–	–	–	–	–	–	–
Корреляции для монозиготных близнецов (непрерывный признак)	–	–	0,84 (0,53 до 0,95)	–	–	–	0,49 (–0,56 до 0,94)	–	–
Корреляции для дизиготных близ- нецов (непрерывный признак)	–	–	0,52 (–0,32 до 0,90)	–	–	–	–0,96 (–0,99 до –0,70)	–	–
Наследуемость в широком смысле	0,70	0,44	0,13	0,79	–	0,67	1,0	–	–
Наследуемость в узком смысле	–	0,38	–	–	–	–	–	0,88	0,49
Оценка систематической ошибки	Good	Fair	Fair	Fair	Fair	Good	Good	Good	Fair

Семейные исследования

Диагноз сколиоза был подтвержден у пробандов с помощью рентгенограмм в обоих исследованиях. Оценки наследуемости в узком смысле составили 0,49 и 0,88 соответственно.

Близнецовые и семейные исследования указывают на наличие наследственного компонента идиопатического сколиоза, однако гетерогенность исследований велика, а степень наследуемости неясна.

Немногие исследования получили «good» при оценке риска систематической ошибки. Два близнецовых исследования были популяционными и включали большую популяцию из шведского и датского близнецового регистра [5, 6]. Несмотря на это, основным недостатком было то, что сколиоз был выставлен на основании жалоб без рентгенографического подтверждения, поэтому он получил общую оценку «fair». Оба исследования показали относительно низкие оценки наследуемости и степени согласованности. В остальных пяти близнецовых исследованиях диагноз был подтвержден рентгенографическим методом, но включенная популяция была меньше (5–21 пара близнецов для каждого исследования) [23, 24].

Пять включенных близнецовых исследований были проведены в Скандинавии, Великобритании, США и Японии, в то время как оба семейных исследования были проведены в Китае (Гонконг и материковая часть) [5, 6, 22]. Однако этническая принадлежность включенного населения не была полностью отражена. Поэтому мы не могли сделать какой-либо вывод о различиях наследуемости в разных этнических группах.

Различия в наследуемости между исследованиями

Между исследованиями существует значительная неоднородность в отношении дизайна, метода диагностики, метода зиготности, исследуемой популяции и методов оценки наследуемости, что предсказуемо приводит к большим различиям в оценке наследуемости [19, 20]. Однако важно отметить, что наследуемость – это концепция, специфичная для популяции и признака в конкретной среде, в которой он оценивается. Наследуемость – это доля фенотипической изменчивости, вызванная генетическими факторами, а не наоборот [19, 20]. Таким образом, оценки наследуемости не являются постоянными и зависят, например, от частот аллелей, факторов окружающей среды, возраста на момент отбора проб и от того, вводятся ли новые варианты. Влияние генетики также может быть изменено лечением. Следовательно, оценки наследуемости

предсказывают только наследуемость в изучаемой популяции. Несмотря на это, также важно отметить, что наследуемость довольно постоянна в разных популяциях и поэтому является особенно полезной концепцией для понимания генетического влияния на признаки [19, 20].

Как и ожидалось, в настоящем обзоре оценки наследуемости сильно различались. Во всех семи близнецовых исследованиях как парная, так и пробандовая конкордантность были примерно в два раза выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных. Исследования близнецов, в которых диагноз выставлялся на основании жалоб, дали более низкие оценки наследуемости, чем исследования с рентгенологически подтвержденным сколиозом. Это было ожидаемо, поскольку исследования первой группы были популяционными и включали гораздо больший размер выборки. Кроме того, легкий сколиоз может иметь мало симптомов или вообще не иметь симптомов, и его трудно диагностировать. Вполне вероятно, что у некоторых пар близнецов, которые сами заявили об отсутствии сколиоза, угол Кобба при рентгенографии может быть более 10°. Напротив, вероятно, что некоторые люди могли предъявлять необъективные жалобы в отношении сколиоза несмотря на то, что у них не было подтвержденного сколиоза или других деформаций позвоночника [22]. В идеале популяционный подход с использованием реестра близнецов вместе с рентгенологически подтвержденным диагнозом даст наиболее точную оценку степени конкордантности и наследуемости [22].

Хотя наследственный компонент идиопатического сколиоза хорошо известен, наследуемость изучалась лишь в нескольких исследованиях [12]. Как и в случае других сложных признаков полигенной природы, наследование одного аллеля риска идиопатического сколиоза не обязательно приводит к формированию фенотипа сколиоза [10]. Аллель риска, скорее всего, является одним из многих факторов риска вместе с другими генетическими факторами и факторами окружающей среды, которые в сочетании вызывают развитие заболевания. Тем не менее количественная оценка наследуемости дает представление о том, какая часть признака объясняется генетикой и может впоследствии дать информацию для оценки генетического риска [19]. В конечном итоге это может помочь лучше понять патогенез идиопатического сколиоза.

Исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциации выявили несколько локусов предрасположенности к идиопати-

ческого сколиозу. Наиболее реплицируемые гены-кандидаты включают, среди прочего, *LBX1*, *GPR126/ADGRG6*, *PAX1* и *BNC2* [14–19]. Механизмы, посредством которых локусы-кандидаты могут влиять на предрасположенность к идиопатическому сколиозу, еще предстоит изучить [23, 24].

Закключение

Настоящий обзор подтверждает, что близнецовые и семейные исследования указывают на наследственный компонент идиопатического сколиоза, однако гетерогенность исследований велика, а степень наследственного компонента вариабельна.

Список литературы

1. Kluszczyński M., Pilis A., Czaprowski D. The importance of the size of the trunk inclination angle in the early detection of scoliosis in children. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2022. Vol. 23. No. 1. P. 5. DOI: 10.1186/s12891-021-04965-4.
2. Hu M., Zhang Z., Zhou X., Gao R., Wang C., Ma J., Meng Y., Zhou X. Prevalence and determinants of adolescent idiopathic scoliosis from school screening in Huangpu district., Shanghai., China. *Am J Transl Res.* 2022. Vol. 14. No. 6. P. 4132–4138.
3. Park M., Kim Y.J., Oh K.E., Kang E., Nam H.K., Rhie Y.J., Lee K.H. The association between idiopathic scoliosis and growth hormone treatment in short children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022. Vol. 27. No. 3. P. 207–213. DOI: 10.6065/apem.2142186.093.
4. Ruiz G., Torres-Lugo N.J., Marrero-Ortiz P., Guzmán H., Olivella G., Ramírez N. Early-onset scoliosis: a narrative review. *EFORT Open Rev.* 2022. Vol. 7. No. 8. P. 599–610. DOI: 10.1530/EOR-22-0040.
5. Grauers A., Rahman I., Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J.* 2012. Vol. 21. No. 6. P. 1069–1074. DOI: 10.1007/s00586-011-2074-1.
6. Andersen M.O., Thomsen K., Kyvik K.O. Adolescent idiopathic scoliosis in twins: a population-based survey. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007. Vol. 32. No. 8. P. 927–930. DOI: 10.1097/01.brs.0000259865.08984.00.
7. Tang N.L., Yeung H.Y., Hung V.W., Di Liao C., Lam T.P., Yeung H.M., Lee K.M., Ng B.K., Cheng J.C. Genetic epidemiology and heritability of AIS: A study of 415 Chinese female patients. *J Orthop Res.* 2012. Vol. 30. No. 9. P. 1464–1469. DOI: 10.1002/jor.22090.
8. Nada D., Julien C., Papillon-Cavanagh S., Majewski J., Elbakry M., Elremaly W., Samuels M.E., Moreau A. Identification of *FAT3* as a new candidate gene for adolescent idiopathic scoliosis. *Sci Rep.* 2022. Vol. 12. No. 1. P. 12298. DOI: 10.1038/s41598-022-16620-6.
9. Marrache M., Prasad N., Thompson G.H., Li Y., Glotzbecker M., Sponseller P.D. Outcomes for patients with infantile idiopathic scoliosis by casting table type. *J Child Orthop.* 2022. Vol. 16. No. 4. P. 285–289. DOI: 10.1177/18632521221115934.
10. Cheng J.C., Castelein R.M., Chu W.C., Danielsson A.J., Dobbs M.B., Grivas T.B., Gurnett C.A., Luk K.D., Moreau A., Newton P.O., Stokes I.A., Weinstein S.L., Burwell R.G. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015. Vol. 1. P. 15030. DOI: 10.1038/nrdp.2015.30.
11. Khanshour A., Wise C. The Genetic Architecture of Adolescent Idiopathic Scoliosis. In: *Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis* (Eds) M. Machida, M. Weinstein, J. Dubousset, Springer: Tokyo, Japan: 2018. P. 51–74. DOI: 10.1007/978-4-431-56541-3_3.
12. Tang N.L.S., Dobbs M.B., Gurnett C.A., Qiu Y., Lam T.P., Cheng J.C.Y., Hadley-Miller N. A Decade in Review after Idiopathic Scoliosis Was First Called a Complex Trait: A Tribute to the Late Dr. Yves Cotrel for His Support in Studies of Etiology of Scoliosis. *Genes (Basel).* 2021. Vol. 12. No. 7. P. 1033. DOI: 10.3390/genes12071033.
13. Vasiliadis E.S., Evangelopoulos D.S., Kaspiris A., Vlachos C., Pneumatics S.G. Sclerostin and Its Involvement in the Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis. *J Clin Med.* 2021. Vol. 10. No. 22. P. 5286. DOI: 10.3390/jcm10225286.
14. Janusz P., Tokłowicz M., Andrusiewicz M., Kotwicka M., Kotwicki T. Association of *LBX1* Gene Methylation Level with Disease Severity in Patients with Idiopathic Scoliosis: Study on Deep Paravertebral Muscles. *Genes (Basel).* 2022. Vol. 13. No. 9. P. 1556. DOI: 10.3390/genes13091556.
15. Demura S., Hinoi E., Kawakami N., Handa M., Yokogawa N., Hiraiwa M., Kato S., Shinmura K., Shimizu T., Oku N., Annen R., Kobayashi M., Yamada Y., Nagatani S., Iezaki T., Taniguchi Y., Tsuchiya H. The L-type Amino Acid Transporter (*LAT1*) Expression in Patients with Scoliosis. *Spine Surg Relat Res.* 2021. Vol. 6. No. 4. P. 402–407. DOI: 10.22603/ssrr.2021-0189.
16. Sharma S., Londono D., Eckalbar W.L., Gao X., Zhang D., Mauldin K., Kou I., Takahashi A., Matsumoto M., Kamiya N., Murphy K.K., Cornelia R., TSRHC Scoliosis Clinical Group; Japan Scoliosis Clinical Research Group., Herring J.A., Burns D., Ahituv N., Ikegawa S., Gordon D., Wise C.A. A *PAX1* enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females. *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 26452. DOI: 10.1038/ncomms7452.
17. Bobowski-Gerard M., Boulet C., Zummo F.P., Dubois-Chevalier J., Gheeraert C., Bou Saleh M., Strub J.M., Farce A., Ploton M., Guille L., Vandel J., Bongiovanni A., Very N., Woittrain E., Deprince A., Lalloyer F., Bauge E., Ferri L., Ntandja-Wandji L.C., Cotte A.K., Grangette C., Vallez E., Cianfrani S., Raverdy V., Caiazzo R., Gnemmi V., Leteurte E., Pourcet B., Paumelle R., Ravnskjaer K., Lassailly G., Haas J.T., Mathurin P., Pattou F., Dubuquoy L., Staels B., Lefebvre P., Eeckhoutte J. Functional genomics uncovers the transcription factor *BNC2* as required for myofibroblastic activation in fibrosis. *Nat Commun.* 2022. Vol. 13. No. 1. P. 5324. DOI: 10.1038/s41467-022-33063-9.
18. Young A.I. Solving the missing heritability problem. *PLoS Genet.* 2019. Vol. 15. No. 6. P. e1008222. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008222.
19. Yang T., Jia Q., Guo H., Xu J., Bai Y., Yang K., Luo F., Zhang Z., Hou T. Epidemiological survey of idiopathic scoliosis and sequence alignment analysis of multiple candidate genes. *Int Orthop.* 2012. Vol. 36. No. 6. P. 1307–1314. DOI: 10.1007/s00264-011-1419-z.
20. Mayhew A.J., Meyre D. Assessing the Heritability of Complex Traits in Humans: Methodological Challenges and Opportunities. *Curr Genomics.* 2017. Vol. 18. No. 4. P. 332–340. DOI: 10.2174/1389202918666170307161450.
21. Bramer W.M., Giustini D., de Jonge G.B., Holland L., Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc.* 2016. Vol. 104. No. 3. P. 240–243. DOI: 10.3163/1536-5050.104.3.014.
22. Kesling K.L., Reinker K.A. Scoliosis in twins. A meta-analysis of the literature and report of six cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997. Vol. 22. No. 17. P. 2009–2014; discussion 2015. DOI: 10.1097/00007632-199709010-00014.
23. Inoue M., Minami S., Kitahara H., Otsuka Y., Nakata Y., Takaso M., Moriya H. Idiopathic scoliosis in twins studied by DNA fingerprinting: the incidence and type of scoliosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1998. Vol. 80. No. 2. P. 212–217. DOI: 10.1302/0301-620x.80b2.7544.
24. Simony A., Carreon L.Y., H. Jmark K., Kyvik K.O., Andersen M.O. Concordance Rates of Adolescent Idiopathic Scoliosis in a Danish Twin Population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016. Vol. 41. No. 19. P. 1503–1507. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001681.

СТАТЬИ

УДК 004.89

**ПРИМЕНЕНИЕ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АВТОРСТВА ТЕКСТА НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ
БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКСИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ****Батурин М.М., Белов Ю.С.***ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана»,
Калужский филиал, Калуга, e-mail: k4dys@yandex.ru*

Определение стиля письма представляет собой комбинацию последовательных решений на разных уровнях обработки текстов на естественном языке, включая лексический, синтаксический и структурный, связанные с конкретным автором. Лексические, синтаксические и структурные признаки составляют три основных семейства стилистических признаков. Лексические признаки отражают характер автора и предпочтения в использовании слов, а синтаксические признаки фиксируют синтаксические модели предложений в документе. Структурные особенности раскрывают информацию о том, как автор организует структуру текста. Одной из основных проблем, редко затрагиваемой в литературе, является взаимодействие стиля и содержания. В то время как содержательные слова могут быть признаками авторского стиля письма из-за того, что они несут информацию о лексическом выборе авторов, исключение содержательных слов в качестве характеристик является фундаментальным шагом для предотвращения определения темы, а не определения стиля. Однако синтаксические и структурные особенности не зависят от содержания, что делает их устойчивыми к расхождению тем. Предлагаемое решение определяет стиль автора текста исходя из структуры написанного им текста, что делает модель устойчивой к изменению темы.

Ключевые слова: определение авторства текста, структурный анализ текста, теги POS**APPLYING STRUCTURAL ANALYSIS TO DETERMINE THE AUTHORSHIP
OF A TEXT IN RUSSIAN WITHOUT USING OF LEXICAL FEATURES****Baturin M.M., Belov Yu.S.***Bauman Moscow State Technical University, Kaluga branch, Kaluga, e-mail: k4dys@yandex.ru*

The definition of writing style is a combination of sequential solutions at different levels of natural language text processing, including lexical, syntactic and structural, related to a specific author. Lexical, syntactic and structural features make up three main families of stylistic features. Lexical features reflect the author's character and preferences in the use of words, and syntactic features fix syntactic models of sentences in the document. Structural features reveal information about how the author organizes the structure of the text. One of the main problems rarely touched upon in literature is the interaction of style and content. While meaningful words can be signs of the author's writing style due to the fact that they carry information about the lexical choice of the authors, the exclusion of meaningful words as characteristics is a fundamental step to prevent the definition of the topic, not the definition of style. However, syntactic and structural features do not depend on the content, which makes them resistant to divergence of themes. The proposed solution determines the style of the author of the text based on the structure of the text written by him, which makes the model resistant to changing the topic.

Keywords: determining the authorship of the text, structural analysis of the text, POS tags

При решении проблемы определения авторства текста часто используются модели, так или иначе опирающиеся на лексические данные текста [1–3], однако подобный подход теряет эффективность в случае, когда изменяется тема текста, так как с ней значительные изменения претерпевает и набор используемых слов. Структурные же особенности, как правило, не зависят от содержания, что означает, что они в основном согласуются между различными документами, написанными конкретным автором. Предложенная модель реализует идею определения авторства текста на основе структурных признаков.

Цель исследования – изучить способы определения авторства текста при помощи структурного анализа.

Общая структура модели

Для кодирования синтаксических шаблонов документа в иерархической структуре используется синтаксическая рекуррентная нейронная сеть. Во-первых, каждое предложение представляется как последовательность тегов POS (part of speech) [4], и каждый тег POS встраивается в мало-размерный вектор [5], а кодировщик тегов POS, представляющий собой двунаправленную LSTM (long short term memory), создает синтаксическое представление предложений [6]. Впоследствии полученные представления предложений объединяются в представление документа [7] посредством двунаправленной LSTM.

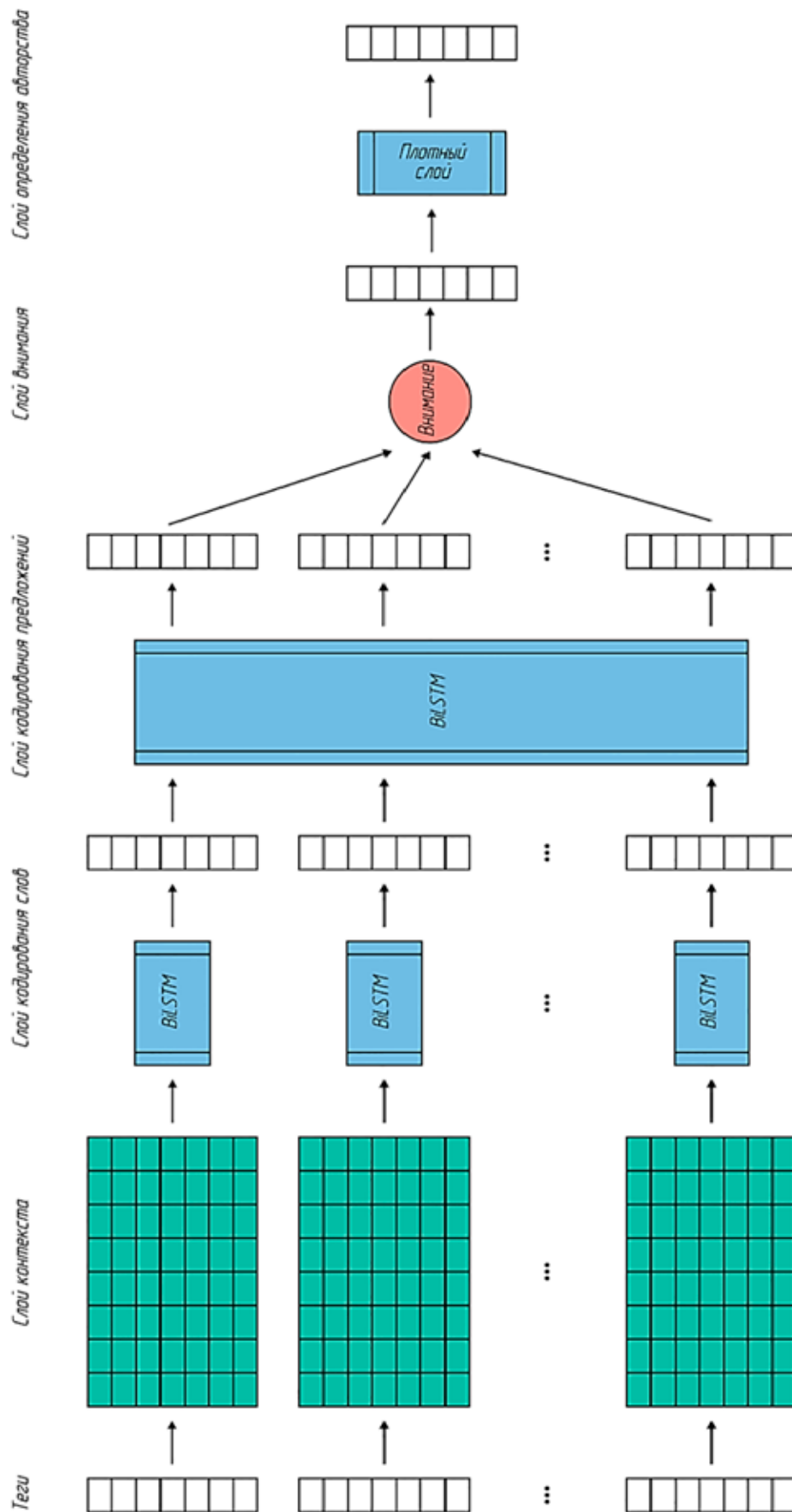


Рис. 1. Структура модели

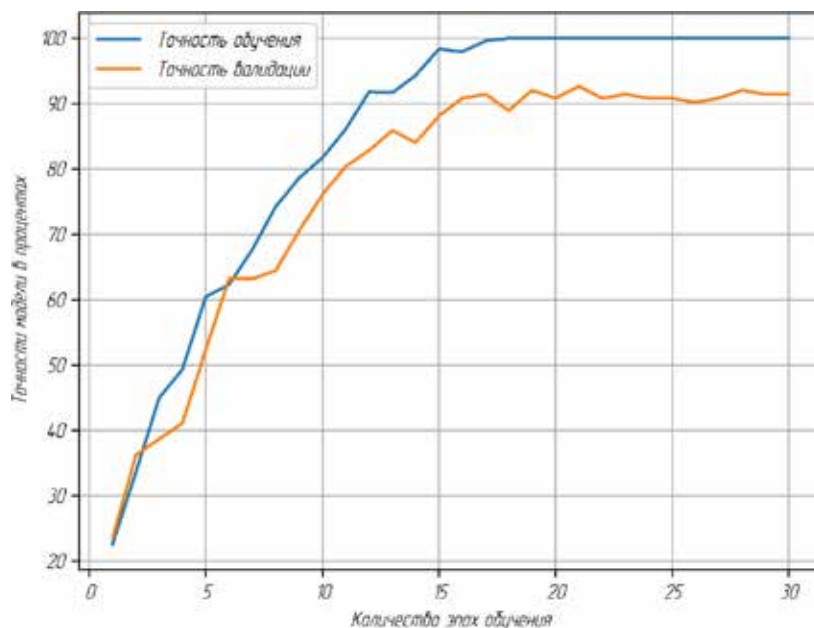


Рис. 2. Ошибка на уровне сегмента обучение/валидация

Кроме того, используется механизм внимания, чтобы вознаграждать предложения, которые больше способствуют предсказанию меток. После этого для вычисления распределения вероятностей по меткам классов используется плотный слой (рис. 1).

Точность модели на уровне сегмента в зависимости от количества эпох обучения

Для определения точности модели при обучении используются две следующие метрики: значение функции потерь и точность. Поскольку в задаче определения авторства присутствуют несколько выходных меток, в качестве функции потерь используется категориальная кросс-энтропия [8].

График зависимости значения функции потерь от количества эпох обучения представлен на рис. 2. Из представленного графика видно, что потери стремительно уменьшаются первые 16 эпох, после чего практически не изменяются. После первой эпохи потери при обучении равняются приблизительно 2,4. После 16 эпох значение функции при обучении стремится к нулю. При валидации после первой эпохи потери приблизительно равны 2,2, после 16 эпох обучения значение функции потерь приближается к 0,24 и далее продолжает колебаться около этого значения.

Точность модели на уровне сегмента высчитывается исходя из вероятности приписывания моделью выбранного сегмента истинному автору. Как показано на рис. 3, она, так же как и функция потерь, существенно изменяется первые 16 эпох обуче-

ния, достигая после них значений, близких к максимальным. Одна эпоха обучения дает модели точность около 23% при обучении и валидации. После 16 эпох точность при обучении приближается к 100%, точность же при валидации достигает значения в 91% и далее колеблется около него.

Важно отметить, что представленные выше показатели измеряются на уровне сегмента, итоговое же предсказание наиболее вероятного автора осуществляется на основе слияния результатов всех сегментов данного на вход модели текста при помощи *Fuse*-функции. В силу этой особенности также здесь не приводится зависимость точности классификации тестовых текстов от количества эпох обучения модели.

Настройка гиперпараметров модели

Настройка модели является важным этапом, ведь от выбранных параметров в значительной степени будет зависеть конечная производительность модели, ее точность и временные показатели. Необходимо подобрать оптимальные формат предложения и длину сегмента. Данные, исходя из которых осуществляется подборка, получаем в результате проведения экспериментов на корпусе текстов на русском языке.

Обобщим полученные в ходе тестирования точности модели на уровне сегмента данные:

1. Малая длина предложения в 10 или 20 слов дает существенную разницу, а также слишком большой разброс в точности в сравнении с длиной в 30 слов.

2. Длина предложения в 40 слов является избыточной, поскольку прибавка к точности при большой длине сегмента (100–200 предложений) крайне мала.

3. Размер сегмента в 20 и 50 предложений дает большой разброс по точности при любой длине предложения, так же результаты на уровне сегмента при таком размере значимо меньше, чем при длине в 100 или 200 предложений.

4. Сегмент в 200 предложений на первый взгляд кажется лучшим решением, так как при длине предложения в 30 слов дает прирост минимальной точности в 2 % и медианной в 3 %, однако нужно помнить, что проводится сравнение показателей точности модели на уровне сегмента, а не текста, и увеличение длины одного фрагмента данных в 2 раза даст также и двукратное уменьшение данных для следующего этапа – слияния.

Исходя из полученных данных, оптимальными параметрами модели были выбраны длина предложения в 30 слов, что позволит получать близкую к максимальной точность при минимальной возможной вычислительной сложности и длина сегмента в 100 либо 200 предложений, окончательный выбор длины сегмента будет произведен на следующем этапе. Результаты тестирования на уровне сегмента послужат основой для последующих экспериментов. Далее, настроив гиперпараметры модели, можно переходить с уровня сегмента не-

посредственно к определению авторства на уровне всего текста.

Сравним точность определения автора текста на выборке из 19 текстов, по одному на каждого представленного в корпусе автора. Эти тексты исключаются из выборки, на оставшихся текстах обучается модель с установленными гиперпараметрами. Из рис. 4 видно, что модель с установленной длиной сегмента в 100 предложений правильно классифицировала все тексты, при длине сегмента в 200 предложений модель не смогла правильно распознать авторов трех текстов.

В результате тестирования модели на уровне текста была выбрана длина сегмента, равная 100 предложениям, дающая меньшую точность классификации при обработке каждого отдельного сегмента, но показывающая значительное улучшение после слияния результатов ее работы Fuse-функцией на уровне всего текста.

Тестирование модели на романе Л.Н. Толстого «Анна Каренина»

В качестве первого примера работы предложенной модели рассмотрим случай определения авторства романа «Анна Каренина», написанного Л.Н. Толстым.

Как видно из рис. 5, модель правильно определила автора 80 % сегментов текста, приписав их настоящему автору. Другие 20 % сегментов были поделены между другими присутствующими в наборе авторами.

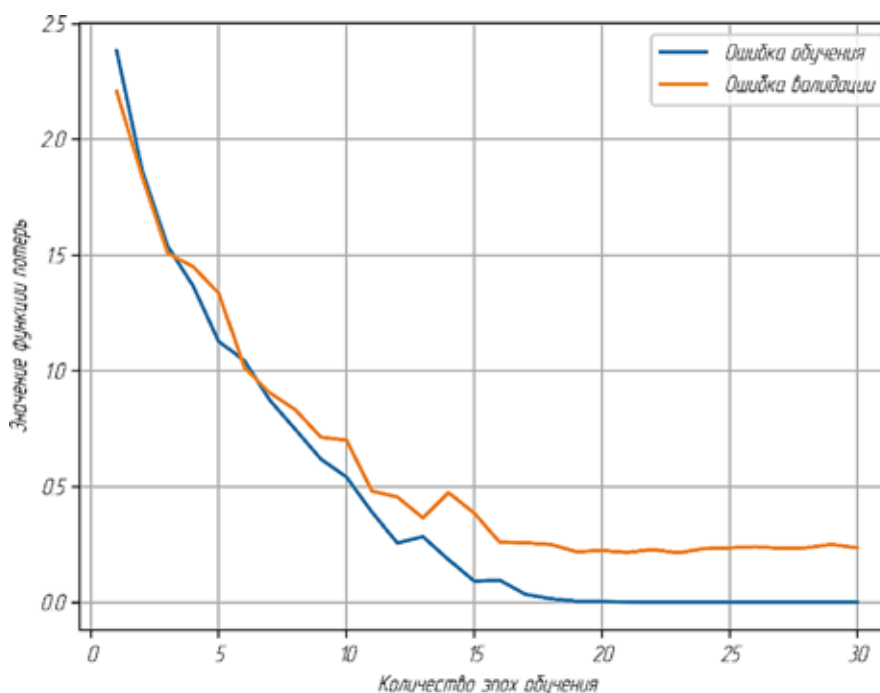


Рис. 3. Точность на уровне сегмента обучение/валидация

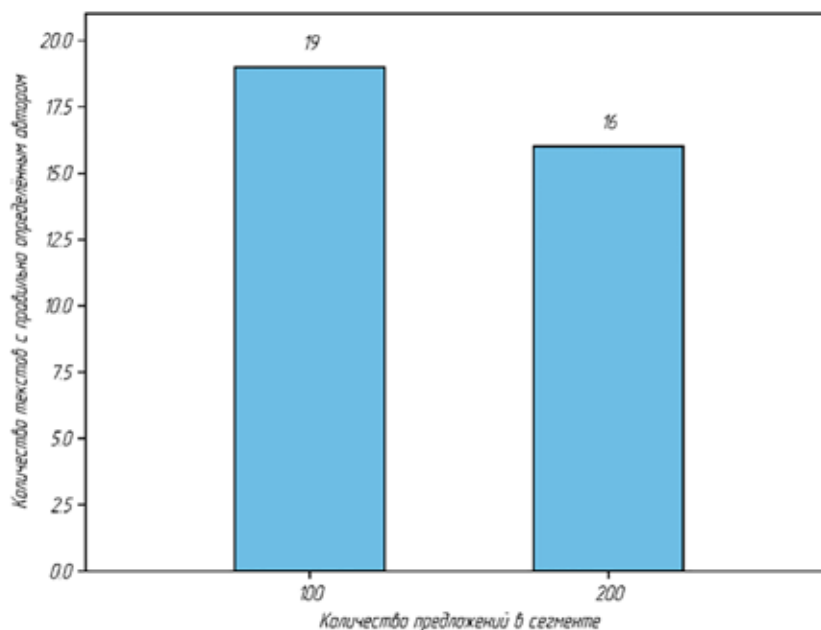


Рис. 4. Сравнение точности модели на уровне текста при разной длине сегмента

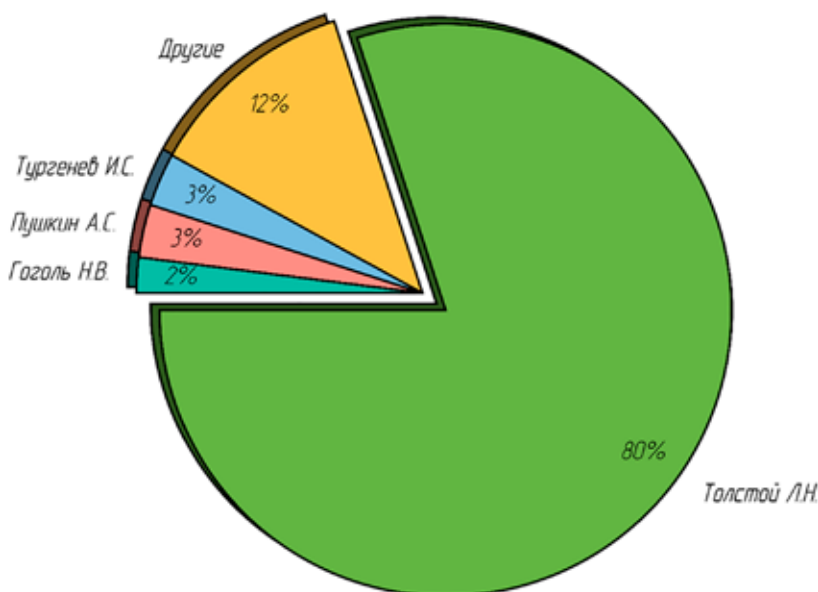


Рис. 5. Предсказанные авторы сегментов из произведения Толстого Л.Н.

Наибольшее сходство было выявлено с Тургеневым, Пушкиным и Гоголем, оставшиеся 12% сегментов были распределены между другими авторами, однако для понятного отображения данных на графике все авторы с маленьким процентом сходства (то есть с малым количеством приписанных им сегментов текста) помещены в общую графу «Другие».

Вероятностные показатели корректного определения авторства текста для различных авторов

Рассмотрим показатели точности классификации модели на уровне сегмента для нескольких авторов, как видно из столбчатой диаграммы на рис. 6, показатели точности классификации модели на уровне сегмента варьируются от 68 до 80%.

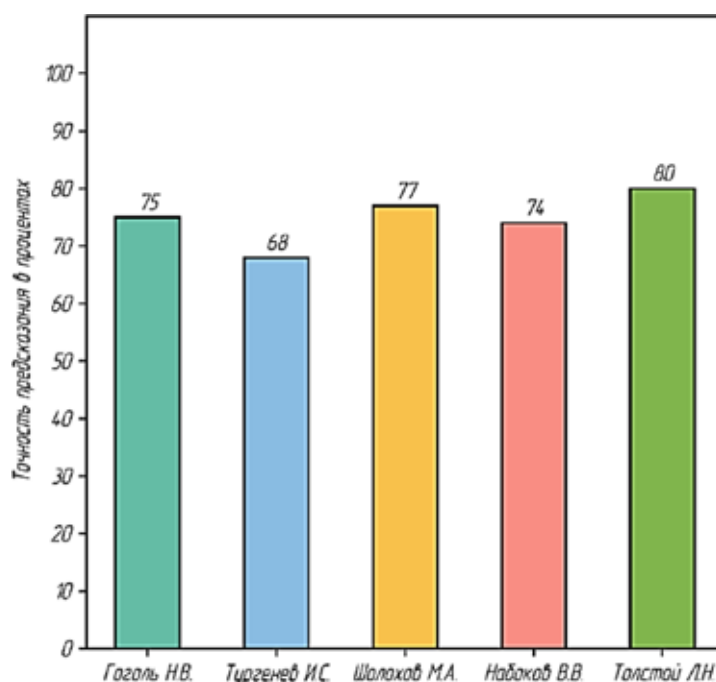


Рис. 6. Процент сегментов с правильно определенным автором

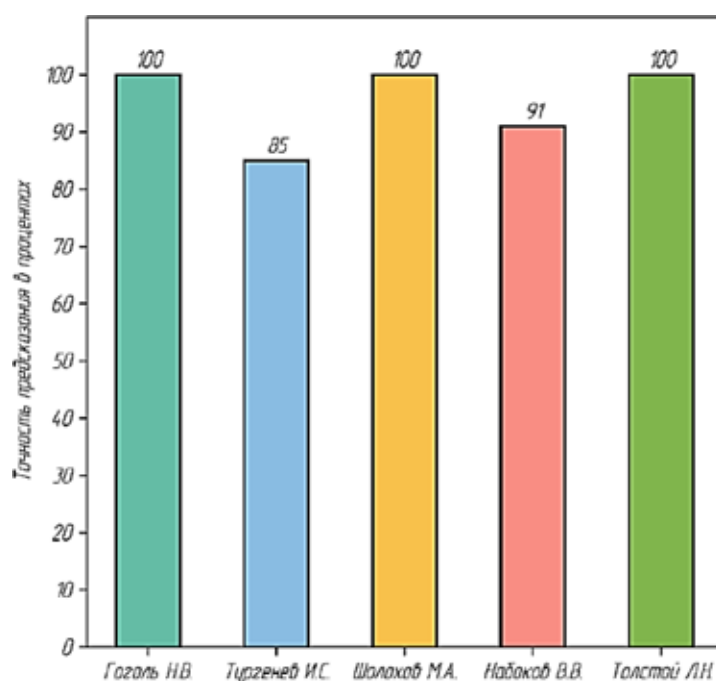


Рис. 7. Процент правильно определенных текстов

Также, исходя из полученных данных, можно вывести закономерность, что чем лучше отдельно взятый автор представлен в обучающей выборке, тем выше вероятность правильной классификации сегмента текста, относящегося к этому автору. Так

Л.Н. Толстой, представленный в обучающем корпусе самым большим набором текстов (как по количеству самих произведений, так и по длине каждого из них), имеет самый большой шанс правильной классификации сегмента написанного им текста.

Далее от определения авторства сегмента перейдем к тестированию определения авторства полных текстов. Как видно из рис. 7, для нескольких авторов модель успешно определила авторство всех имеющихся в корпусе текстов. Так как результаты, полученные на отдельных сегментах текста, объединяются, теоретически достаточно иметь больше половины правильно классифицированных сегментов, чтобы определить истинного автора заданного текста. На практике же иногда случается, что один сегмент структурно можно с примерно равной вероятностью отнести сразу к двум авторам, вследствие чего результаты голосования по сегментам не всегда бывают на 100 % точными.

Заключение

В данной статье было произведено тестирование работы модели на представленном корпусе произведений на русском языке, с определением показателей точности на уровне сегментов и целых текстов для различных авторов. Представлены графики точности модели при обучении и валидации в зависимости от количества эпох обучения. Визуализированы результаты предсказания моделью авторства текста

Л.Н. Толстого, с вероятностями принадлежности текста различным авторам.

Список литературы

1. Gómez-Adorno H., Posadas-Durán J.P., Sidorov G. Document embeddings learned on various types of n-grams for cross-topic authorship attribution. *Computing*. 2018. P. 1–16.
2. Shrestha P., Sierra S., González F. Convolutional Neural Networks for Authorship Attribution of Short Texts. 15th Conference of the European Chapter of the Association for Computational Linguistics. 2017. Vol. 2. P. 669–674.
3. Stamatos E. Authorship Attribution Using Text Distortion. 15th Conference of the European Chapter of the Association for Computational Linguistics. 2017. Vol. 1. P. 1138–1149.
4. Stein R., Jaques P., Valiati J. An Analysis of Hierarchical Text Classification Using Word Embeddings. *Information Sciences*. 2018. Vol. 471. P. 216.
5. Батурин М.М., Белов Ю.С. Применение многозадачного обучения для определения авторства текста на основе механизма конкурентного внимания // *Научное обозрение. Технические науки*. 2022. № 3. С. 5–9.
6. Zhang R., Hu Z., Guo H. Syntax encoding with application in authorship attribution. *Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing*. 2018. P. 2742–2753.
7. Sundararajan K., Woodard D. What represents ‘style’ authorship attribution? 27th International Conference on Computational Linguistics. 2018. P. 2814–2822.
8. Soler J., Wanner L. On the relevance of syntactic and discourse features for author profiling and identification. 15th Conference of the European Chapter of the Association for Computational Linguistics. Vol. 2. 2017. P. 681–687.

УДК 004.05:378

МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ ЭЛЕКТРОННОГО ДОКУМЕНТООБОРОТА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ЦИФРОВЫХ СЕРВИСОВ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ В ЭЛЕКТРОННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ УНИВЕРСИТЕТА

Сысоева Л.А.

*ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет»,
Москва, e-mail: Leda@rggu.ru*

Одно из направлений цифровизации организаций высшего образования составляет предоставление информационно-документационных сервисов обучающимся посредством электронной информационно-образовательной среды. Поскольку реализация сервисов сопровождается документированной информацией, то важная роль отводится моделям интеграции системы электронного документооборота организации и прикладных автоматизированных информационных систем, обеспечивающих формирование содержательной части документов. Целью исследования является определение моделей процессов электронного документооборота при предоставлении цифровых информационно-документационных сервисов обучающимся и специфика их реализации на практике. В статье представлена архитектура электронной информационно-образовательной среды в виде взаимосвязанного набора функциональных программных модулей. Дано описание обобщенной схемы электронного документооборота при реализации информационно-документационных услуг обучающимся. Выделены два подхода к организации электронного документооборота: бесшовная интеграция прикладных информационных систем с системой электронного документооборота и интеграция посредством веб-сервисов. Для каждого из подходов разработаны модели процессов электронного документооборота в нотации BPMN. Определены преимущества метода бесшовной интеграции информационных систем. Представлены примеры практической реализации модели процесса электронного документооборота при бесшовной интеграции автоматизированной информационной системы управления учебным процессом и системы электронного документооборота. Приведена модель маршрута документа в системе электронного документооборота с учетом передаваемых с документом параметров из прикладной информационной системы.

Ключевые слова: система электронного документооборота, электронная информационно-образовательная среда, цифровые услуги, модели процессов электронного документооборота, бесшовная интеграция информационных систем

MODELS OF ELECTRONIC DOCUMENT MANAGEMENT PROCESSES WHEN IMPLEMENTING DIGITAL SERVICES FOR STUDENTS IN THE ELECTRONIC INFORMATION AND EDUCATIONAL ENVIRONMENT OF THE UNIVERSITY

Syssoeva L.A.

Russian State University for the Humanities, Moscow, e-mail: Leda@rggu.ru

One of the areas of digitalization of higher education organizations is the provision of information and documentation services to students through an electronic information and educational environment. Since the implementation of services is accompanied by documented information, an important role is played by models of integration of the organization's electronic document management system and applied automated information systems that ensure the formation of the contents of documents. The purpose of the study is to determine the models of electronic document management processes when providing digital information and documentation services to students and the specifics of their implementation in practice. The article presents the architecture of the electronic information and educational environment in the form of an interconnected set of functional program modules. A description of the generalized electronic document flow scheme for the implementation of information and documentation services for students is given. Two approaches to the organization of electronic document management are highlighted: seamless integration of applied information systems with the electronic document management system and integration through web services. For each of the approaches, models of electronic document management processes in BPMN notation have been developed. The advantages of the method of seamless integration of information systems have been identified. Examples of practical implementation of the electronic document management process model with seamless integration of the automated educational process management information system and the electronic document management system are presented. The document route model is presented in the electronic document management system, taking into account the parameters transmitted with the document from the application information system.

Keywords: electronic document management system, electronic information and educational environment, digital services, electronic document management process models, seamless integration of information systems

Одно из направлений цифровизации образовательных учреждений составляет предоставление информационно-документационных сервисов обучающимся посред-

ством электронной информационно-образовательной среды (ЭИОС).

Под цифровым сервисом понимается «продукт информационной деятельности,

способствующий реализации бизнес-процессов, их трансформации в цифровую форму на основе применения информационных технологий и каналов цифровой коммуникации», т.е. рассматривается как средство предоставления ценности заказчику, которую он получает с использованием информационных технологий [1]. В сфере ИТ цифровой сервис представляет программный продукт, посредством которого заказчик (клиент) получает услугу в цифровом виде.

Цифровые информационно-документационные услуги обучающимся, предоставляемые через их личные кабинеты в ЭИОС, с учетом видов запускаемых процессов, классифицируют как услуги:

- выполняемые по запросам пользователей (обучающихся);
- выполняемые по регламентным процессам организации;
- информационно-мониторинговые, предоставляемые в ходе выполнения процессов [2].

Реализация цифровых сервисов требует перестроения процессов и ИТ-инфраструктуры, лежащих в их основе. Поскольку результатом информационно-документационных сервисов является документированная информация или информация, получаемая в ходе мониторинга процессов, важная роль в перестроении ИТ-инфраструктуры отводится моделям интеграции системы электронного документооборота (СЭД) организации и прикладных автоматизированных информационных систем (АИС), обеспечивающих формирование содержательной части документов.

Цель исследования – определить модели процессов электронного документооборота при предоставлении цифровых информационно-документационных сервисов обучающимся в электронной информационно-образовательной среде университета и специфику их реализации на практике.

Материалы и методы исследования

Архитектура ЭИОС, обеспечивающая выполнение цифровых сервисов обучающимся, может быть представлена в виде взаимосвязанного набора функциональных программных модулей (рис. 1), которые реализуются как прикладные автоматизированные информационные системы, интегрированные между собой с учетом требований автоматизируемых процессов.

Подходы к интеграции прикладных автоматизированных информационных систем учитывают ряд характеристик:

- технологии обмена данными (односторонняя, двусторонняя);
- формат обмена данными (метод передачи данных: веб-сервисы, бесшовная интеграция; режим обмена данными: по расписанию, в режиме реального времени; состав передаваемых данных: документ, группа документов; протоколы обмена) [3].

Поскольку при реализации информационно-документационных услуг обучающимся одним из результатов является предоставление документов в соответствии с поданными заявками, то задача исследования состояла в определении модели интеграции прикладных АИС с корпоративной системой электронного документооборота.



Рис. 1. Функциональные программные модули ЭИОС для предоставления цифровых информационно-документационных услуг обучающимся

Обобщенная схема электронного документооборота при реализации информационно-документационных услуг обучающимся включает следующие этапы:

- оформление обучающимся заявки на услугу через Личный кабинет и присоединение к ней электронных копий документов, являющихся основаниями для оказания услуги;
- получение, проверка и регистрация заявки и документов-оснований в АИС управления учебным процессом;
- подготовка организационно-распорядительных документов, необходимых для реализации услуги в АИС управления учебным процессом;
- выполнение согласования, подписания и регистрации организационно-распорядительного документа в корпоративной системе электронного документооборота (СЭД);
- получение оформленного организационно-распорядительного документа в АИС управления учебным процессом и фиксирование изменений, связанных с данным документом, в учетных сведениях обучающегося;
- реализация услуги (например, оформление дубликата студенческого билета) и фиксирование результата в АИС управления учебным процессом;
- информирование обучающегося о статусе поданной заявки и готовности документов через его Личный кабинет.

На основе процессного подхода [4, 5] были выделены две модели организации электронного документооборота:

- реализация электронного документооборота на основе бесшовной интеграции прикладных АИС с корпоративной СЭД (рис. 2);
- реализация электронного документооборота на основе передачи данных между прикладными АИС и корпоративной СЭД посредством веб-сервисов (пакетов данных) (рис. 3).

Сравнение данных моделей показало ряд преимуществ метода бесшовной интеграции информационных систем:

- сотруднику, выполняющему функции работы с организационно-распорядительными документами, формируемыми в прикладной программной системе, не требуется устанавливать клиент от корпоративной системы электронного документооборота;
- сотрудник из прикладной программной системы запускает процесс передачи документа в СЭД, где автоматически выбирается маршрут его обработки;
- мониторинг за ходом согласования, подписания и регистрации документа выполняется сотрудником в прикладной программной системе в режиме реального времени;

– уведомление сотрудника о необходимости выполнения задач в соответствии с маршрутом движения документа в СЭД осуществляется в прикладной программной системе в режиме реального времени.

Данная модель и была выбрана для практической реализации проекта по предоставлению цифровых информационно-документационных услуг обучающимся на основе ЭИОС университета.

Результаты исследования и их обсуждение

С 2022 г. в ФГБОУ ВО «РГГУ» реализуется проект по интеграции автоматизированной системы управления учебным процессом и системы электронного документооборота, одной из задач которого является использование технологий электронного документооборота при работе с документами по контингенту обучающихся. Выполнение проекта потребовало перестроения и процессов предоставления информационно-документационных услуг для обучающихся.

Для решения задач проекта была выбрана модель электронного документооборота, основанная на бесшовной интеграции прикладной АИС и корпоративной СЭД.

Рассмотрим пример практической реализации интеграции информационных систем в ходе выполнения процесса «Оформление дубликата студенческого билета по запросу обучающегося».

Реализация интеграции АИС включает следующие этапы.

1. Определение цифровой услуги: оформление дубликата студенческого билета.
2. Определение процесса, обеспечивающего реализацию услуги.
Процесс: оформление дубликата студенческого билета по запросу обучающегося.
Вид процесса: процесс, запускаемый по запросу пользователя.
3. Построение модели процесса в нотации BPMN [6, 7] для выявления характеристик взаимодействия АИС, обеспечивающих его выполнение.

На основе модели процесса (рис. 2) определяются программные системы, участвующие в документообороте:

- Личный кабинет обучающегося (АИС1): реализован на 1С-Битрикс: портал учебного заведения;
- Автоматизированная система управления учебным процессом (АИС2): 1С: БИТ.ВУЗ;
- Система электронного документооборота (АИС3): 1С: Документооборот государственного учреждения (1С:ДГУ).

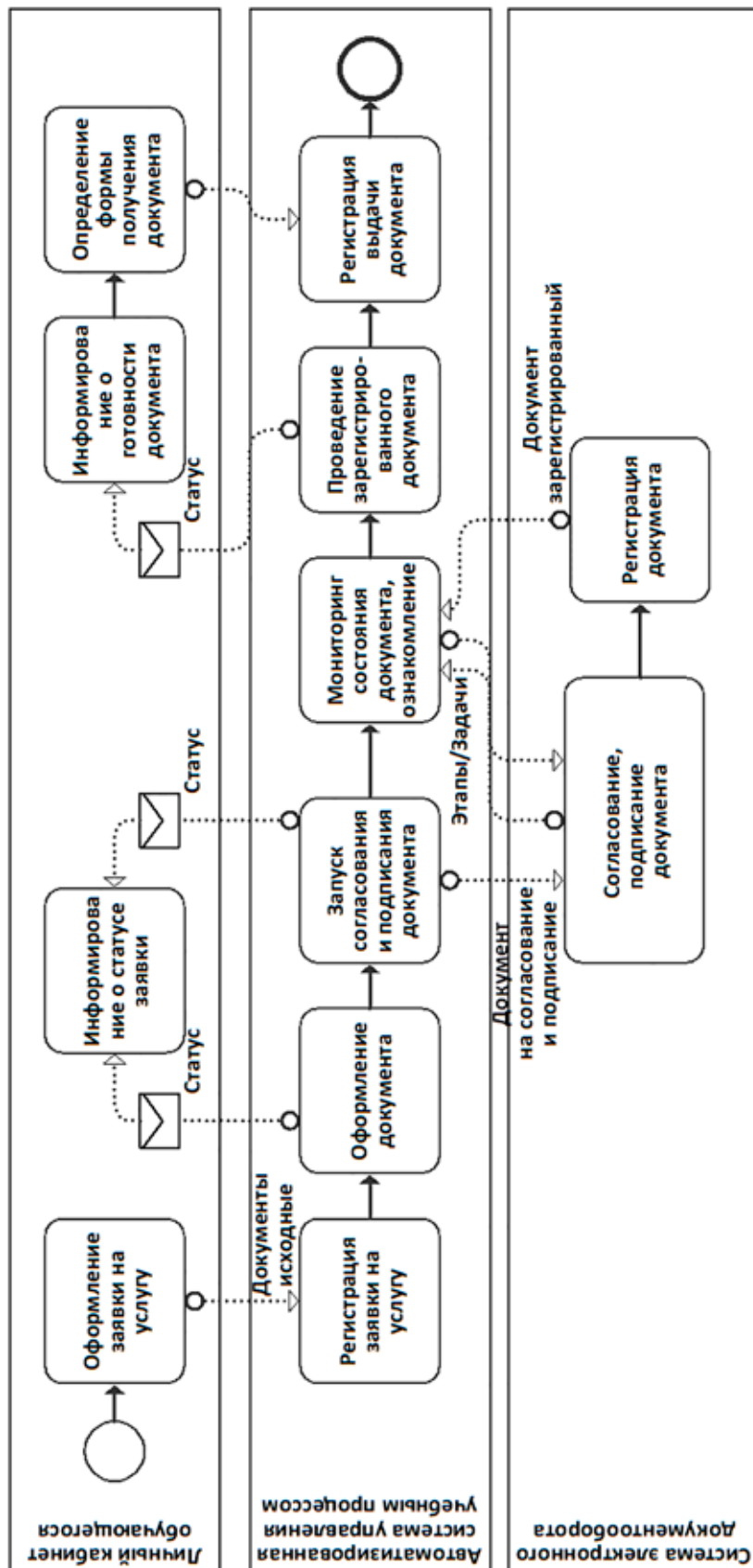


Рис. 2. Модель процесса электронного документооборота в нотации BPMN при бесшовной интеграции прикладной программной системы и СЭД

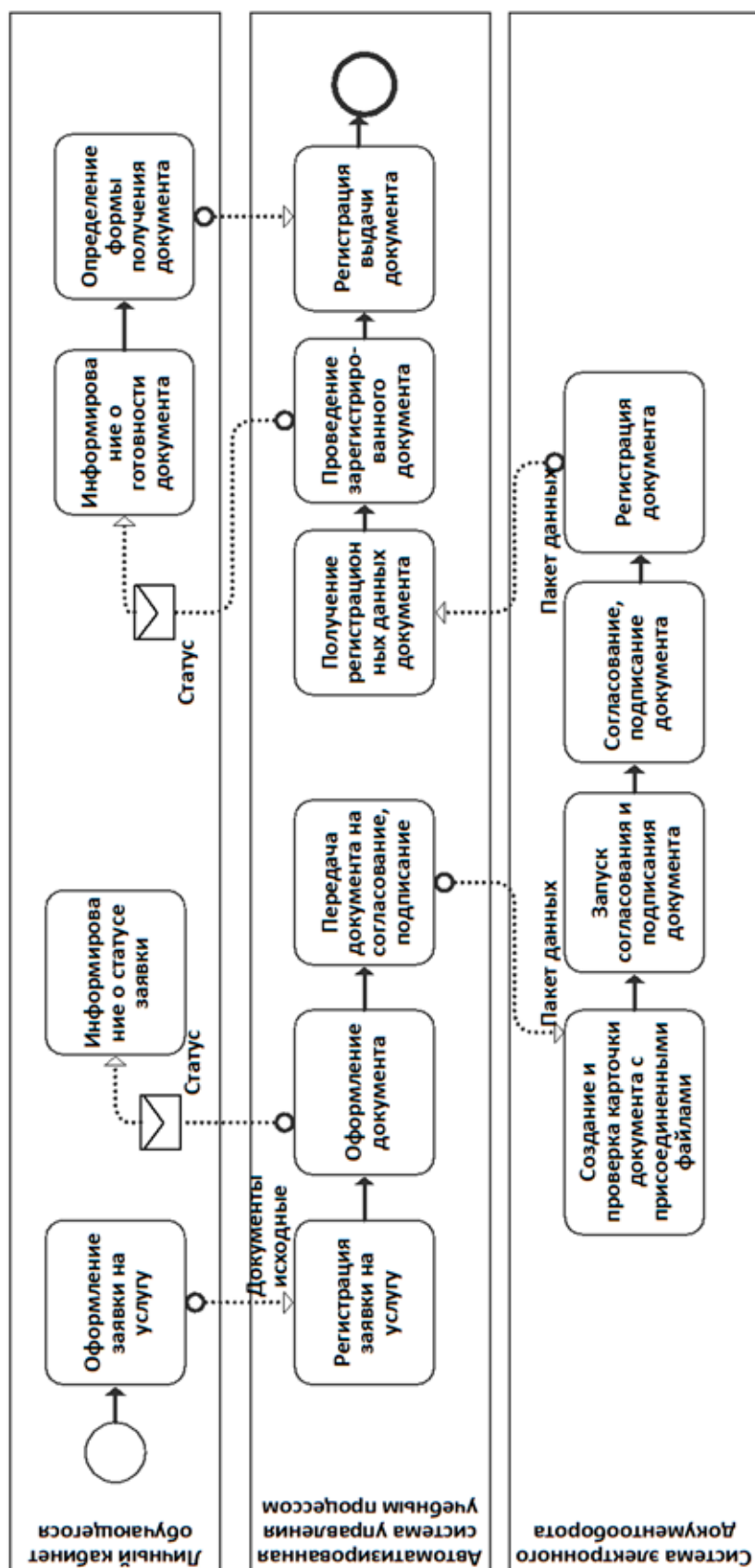


Рис. 3. Модель процесса электронного документооборота в нотации BPMN при интеграции прикладной программной системы и СЭД посредством передачи данных веб-сервисами

Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053

Записать и закрыть | Записать | Зарегистрировать | Создать на основании ▾

Связан с: Приказ 00-000073053 от 04.10.2022 12:45:07

Обзор | Реквизиты | Визы (3) | Свойства | Связи | ЭП

Свойство	Значение
Финансирование	Бюджет
Иностранный гражданин	Нет
Внутренний код приказа	00-000073053
Назначение приказа	Выдача дубликата студенческого билета (бюджет)
Вариант подписи	Ручная
Подразделение (после)	
КодПодразделенияЗКГУ	003K-0257
КодЗКГУПодразделениеПосле	

Рис. 4. Данные, передаваемые из 1С:БИТ.ВУЗ в 1С:ДГУ, для автоматического выбора маршрута обработки документа в СЭД

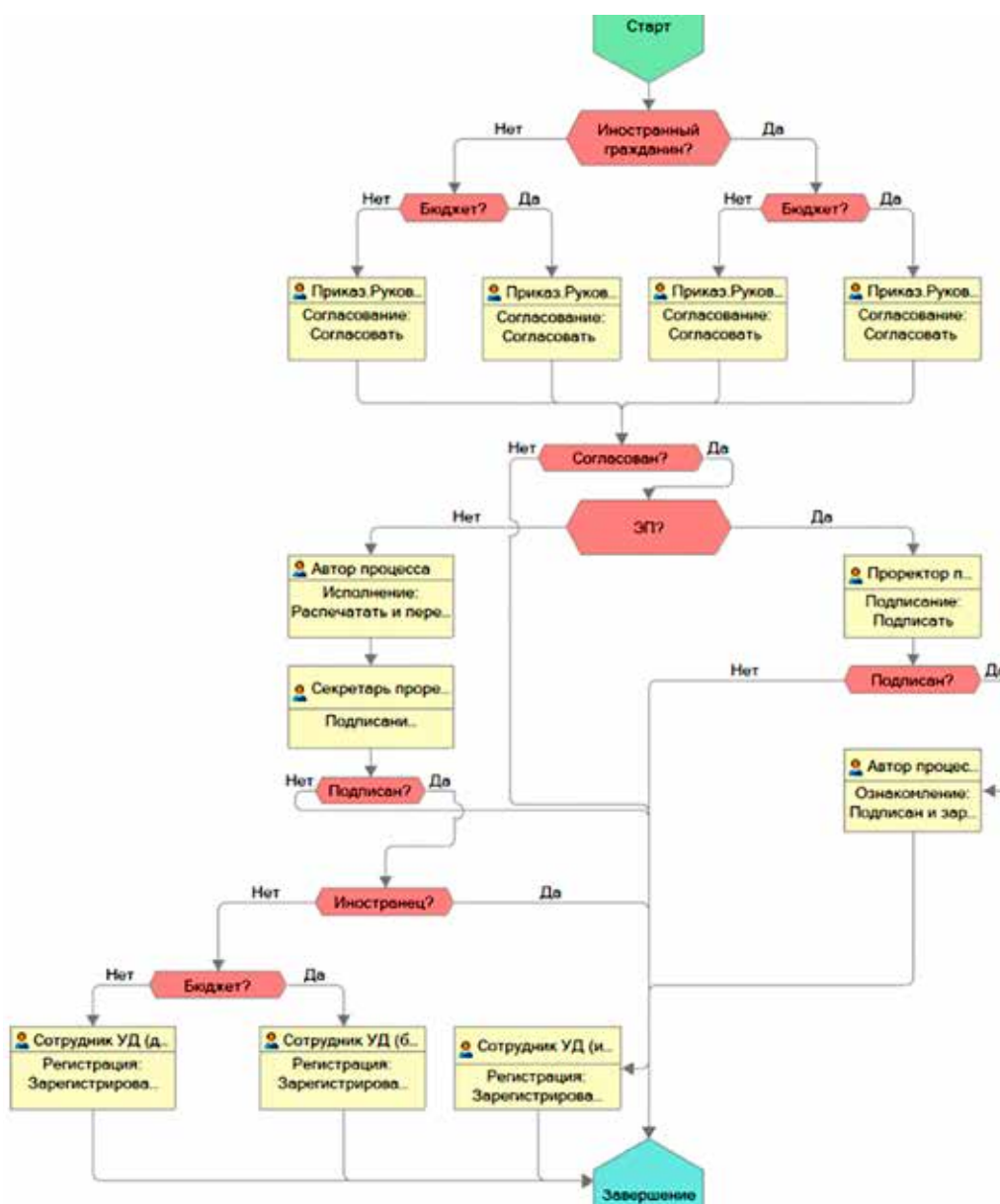


Рис. 5. Маршрут обработки документа в 1С:ДГУ с учетом передаваемых с документом параметров

Определение характеристик синхронизации данных между АИС:

– информационный обмен между АИС1 и АИС2: технология обмена данными – двусторонняя; метод передачи данных – веб-сервисы; режим обмена данными – онлайн;

– информационный обмен между АИС2 и АИС3: технология обмена данными – двусторонняя; метод передачи данных – бес-

шовная интеграция; режим обмена данными – онлайн.

4. Разработка маршрута обработки документа с учетом бесшовной интеграции АИС2 и АИС3.

При формировании маршрута определяются:

1) исходные данные для запуска документа по маршруту, т.е. данные которые необходимо передать из АИС2 и АИС3 (рис. 4);

Наименование	Исполн.	Срок
Обработка "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"		
Согласовать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Лаш...	06.10...
Согласовать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Озе...	05.10...
Согласовать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Мак...	06.10...
Ознакомиться с результатом согласования "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Пал...	
Распечатать и передать на подпись "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Пал...	05.10...
Подписать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Капо...	
Ознакомиться с результатом подписания "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Пал...	
Зарегистрировать приказ "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Дер...	
Ознакомиться с результатом регистрации: Зарегистрировать приказ "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Пал...	

Рис. 6. Маршрут движения документа в СЭД, отображаемый в форме приказа в 1С:БИТ.ВУЗ

Процесс/Задача	Исполн.	Срок исп.
Обработка "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"		
Согласовать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Лашк...	06.10.2022
Согласовать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Озеро...	05.10.2022
Согласовать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Мако...	06.10.2022
Ознакомиться с результатом согласования "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Палян...	
Распечатать и передать на подпись "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Палян...	05.10.2022
Подписать "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Капор...	
Ознакомиться с результатом подписания "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Палян...	
Зарегистрировать приказ "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Дерно...	
Ознакомиться с результатом регистрации: Зарегистрировать приказ "Выдача дубликата студенческого билета (бюджет) 00-000073053 (Приказ)"	Палян...	

Рис. 7. Маршрут документа в карточке приказа в системе документооборота 1С:ДГУ

2) результирующие данные, которые необходимо передать из АИС3 в АИС2 при завершении прохождения маршрута (регистрационный номер и дата документа).

Затем разрабатывается маршрут документа в СЭД с учетом передаваемых с документом параметров из прикладной АИС (рис. 5).

Таким образом, бесшовная интеграция 1С:БИТ.ВУЗ и 1С:ДГУ позволяет сотруднику деканата выполнять функции запуска согласования и подписания документа, мониторинга за маршрутом движения документа и своевременного выполнения своих задач посредством клиента 1С:БИТ.ВУЗ, не подключаясь к СЭД (рис. 6).

Лица, согласующие и подписывающие документ, выполняют свои функции непосредственно через клиент 1С:ДГУ (рис. 7).

Заключение

Опыт работы с прикладными автоматизированными информационными системами, поддерживающими метод бесшовной интеграции, показал эффективность данного подхода при организации электронного документооборота. Возможности, предоставляемые сотрудникам, работающим с документами в учетной системе, выполнять мониторинг за их движением в другой информационной системе через свой спе-

циализированный клиент в режиме реального времени, позволяют оптимизировать деловые процессы.

Список литературы

1. Зараменских Е.П. Цифровые сервисы: их атрибуты и взаимосвязь с архитектурой предприятия // Вестник университета. 2018. № 10. С. 36–42.
2. Сысоева Л.А. Модели реализации цифровых услуг для обучающихся в электронной информационно-образовательной среде университета // Информатизация образования и методика электронного обучения: цифровые технологии в образовании: материалы V Международной научной конференции: в 2 ч. / Под общ. ред. М.В. Носкова. Красноярск, 2021. С. 326–330.
3. Сысоева Л.А. Подходы к интеграции информационных систем для реализации сквозного документооборота // «Генеральный регламент»: 300 лет на службе России: От колледжского делопроизводства до цифровой трансформации управления документами: материалы Международной научно-практической конференции. Российский государственный гуманитарный университет. М., 2021. С. 161–167.
4. Каменнова М.С., Крохин В.В., Машков И.В. Моделирование бизнес-процессов. В 2 ч. Часть 1. М.: Юрайт, 2019. 282 с.
5. Репин В.В., Елиферов В.Г. Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013. 544 с.
6. Долганова О.И., Виноградова Е.В., Лобанова А.М. Моделирование бизнес-процессов: учебник и практикум для вузов / Под ред. О.И. Долгановой. М.: Юрайт, 2020. 289 с.
7. Репин В.В. Бизнес-процессы. Моделирование, внедрение, управление. 2–6 изд. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2014. 512 с.

СТАТЬЯ

УДК 547.1-32-304-2:546.571-31

**ТОКОПРОВОДЯЩИЕ ЧЕРНИЛА
НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА СЕРЕБРА***

Мухаметова Г.М., Бuzин Н.В., Киселев А.Г., Гриднев А.А.

*ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова
Российской академии наук, Москва, e-mail: 99gridnev@gmail.com*

Разработан новый состав токопроводящих чернил для производства печатных плат с помощью струйного принтера. Чернила основаны на использовании комплексов оксалата серебра с диэтиленetriамином. Показано, что разложение комплекса при температурах выше 135–145 °С приводит к образованию наночастиц металлического серебра. При спекании чернил при 200 °С на поверхности диэлектрика в течение 10–20 мин образуется токопроводящий слой с удельной проводимостью 20–30 мОм·см⁻¹. Содержание серебра в чернилах и, соответственно, вязкость чернил контролируются упариванием металлического растворителя в вакууме. Содержание серебра в чернилах может достигать 40% при вязкости чернил 380 сП. Полностью упаренные чернила образуют комплекс оксалата серебра с диэтиленetriамином как вязкое масло, которое не приводит к засорению сопел печатной головки при длительном хранении. Высказано предположение, что структура молекулы комплекса оксалата серебра с 1,2-ди- и полиаминами представляет собой скорее линейную, чем циклическую форму. Чернила представляют собой бесцветную или слегка желтоватую жидкость, способную храниться без разложения при температуре морозильника бытового холодильника, но медленно выделяющую частицы серебра при выдерживании при комнатной температуре.

Ключевые слова: серебро, токопроводящие чернила, оксалат серебра, термическое разложение, спекание

**Работа выполнена по теме Госзаказа № FFZE-2022-0009.*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ELECTRO CONDUCTING INK BASED ON A SILVER COMPLEX

Mukhametova G.M., Buzin N.B., Kiselev A.G., Gridnev A.A.

*N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: 99gridnev@gmail.com*

Developed a new type of current conducting ink for production of printed circuit boards by inkjet printers. The ink is based on usage of a complex of silver oxalate with diethylenetriamine in methanol. The ink was shown to yield nano particles of metallic silver at temperatures 135–145 °C and higher. Sintering of the ink at 200 °C on the surface of a dielectric material for 10–20 min an electric current conducting layer is formed with resistivity of 20–30 mΩ·cm⁻¹. Content of silver as well as viscosity of the ink can be adjusted by vacuum evaporation of methanol solvent. Content of silver in the ink can reach up to 40% at viscosity of 380 centipoise solvent. Completely evaporated ink forms complex of oxalate silver with diethylenetriamine as viscous oil that is not capable to clog of print head nozzle upon prolonged storage. A suggestion was made that molecular structure of silver oxalate complex with 1,2-di- and polyamines has rather linear than cyclic structure. The ink is transparent to yellow liquid can be stored in freezer of refrigerator without decomposition for 12 months but slowly decomposes to yield particles of silver at room temperatures.

Keywords: silver, conductive ink, silver oxalate, thermal decomposition, sintering

В последнее время все более востребованной в мелкосерийном производстве печатных плат становится печать токопроводящих дорожек с помощью струйных принтеров [1, 2]. Широкое применение находят как пьезоэлектрические принтеры, так и принтеры капиллярной подачи чернил. Для обоих этих видов принтеров используются чернила с токопроводящими пигментами, наиболее часто для этих целей применяют наноразмерные частицы серебра [1, 2]. В качестве источников серебра можно использовать как суспензии серебра [3, 4], так и растворы соединений серебра, которые при спекании чернил разлагаются с выделением серебра [5, 6]. Каждый из этих подходов имеет как преимущества, так и недостатки.

В литературе имеется большое количество публикаций, посвященных применению поверхностно-активных веществ (ПАВ) в составе чернил [7–9]. При использовании пигментов важную роль играет оптимальный подбор ПАВ, поскольку при спекании ПАВ обычно остается в чернилах и может снижать электрическую проводимость готового изделия вплоть до потери токопроводящих свойств. Применение непигментных чернил позволяет избежать применения ПАВ. Существенным недостатком непигментных (реактивных) чернил является низкая концентрация серебра, которая обычно меньше, чем в пигментных. В пигментных чернилах содержание серебра может достигать 40%, в непигментных чернилах концентрация серебра, как прави-

ло, не превышает 15–20 %. Низкое содержание серебра в некоторых случаях приводит к необходимости многократного нанесения чернил при печати. Однако такие преимущества, как сравнительно низкая стоимость, возможность длительного хранения, обуславливают выбор непигментных (реактивных) чернил. Для получения непигментных серебряных чернил необходимо использовать легко восстанавливаемую соль серебра, которая бы хорошо растворялась в различных растворителях и восстанавливалась при спекании на полимерной подложке. Применение полимерных подложек накладывает температурные ограничения на температуру спекания и, в свою очередь, на выбор источника серебра.

Цель работы – получение непигментных токопроводящих чернил с высоким содержанием серебра.

Материалы и методы исследования

При выполнении экспериментальной работы использовали следующие реактивы: AgNO_3 (х.ч., ООО «Ленреактив», Россия), щавелевая кислота дигидрат (х.ч., Мерк, Германия), KOH (х.ч., Мерк, Германия), метанол (х.ч., «Мерк», Германия), диэтилентриамин (ДЭТА) (х.ч., Мерк, Германия). Все реактивы использовали без дополнительной очистки. Для измерения удельного сопротивления применяли микроомметр ST-2258C (Suzhou Jingge Electronic Co., Ltd, КНР) с четырехточечным зондом. Вязкость определяли с помощью вискозиметра Брукфильда NDJ-8S (Dongguan Tianjian Machinery Equipment Co., Ltd, КНР) при 21 °C. Определение содержания серебра в чернилах проводили гравиметрически по результатам обработки чернил при 210 °C в течение 30 мин. Энергодисперсионную рентгеновскую спектроскопию проводили с помощью EDS детектора (Thermo Scientific, Чехия) на сканирующем электронном микроскопе Prisma E (Thermo Scientific, Чехия) в режиме низкого вакуума (давление паров воды в камере – 50 Па) и ускоряющем напряжении 20 кВ.

Чернила получали следующим образом. К 63 г щавелевой кислоты, растворенной

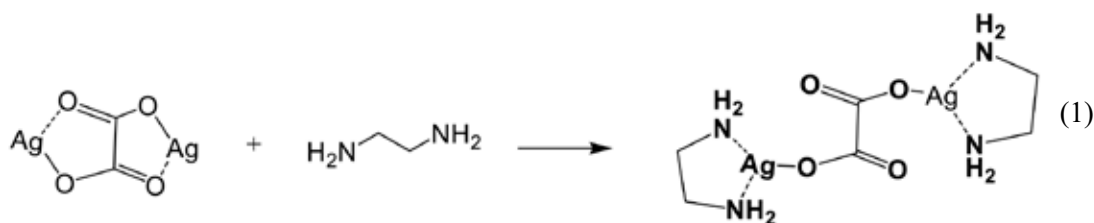
в 200 мл дистиллированной воды (дистиллятор HS.Z11.10D, КНР), добавляли 56 г KOH в 200 мл дистиллированной воды при охлаждении. Доводили раствор до нейтрального значения pH 6–7 путем прибавления 10 % раствора щавелевой кислоты. Полученный раствор оксалата калия приливали порциями (не допуская нагревания раствора выше 40 °C) в раствор 170 г AgNO_3 в 300 мл дистиллированной воды. Раствор перемешивали 10 мин. Выпавший оксалат серебра отфильтровывали, промывали метанолом и сушили на воздухе. К 12 г сухого оксалата серебра приливали 50 мл метанола и порционно добавляли при интенсивном перемешивании и охлаждении 12 мл диэтилентриамина. Перемешивали раствор 15 мин, затем фильтровали через 0,8 мкм фильтр и упаривали под вакуумом водоструйного насоса при комнатной температуре до достижения необходимой вязкости раствора. Готовые чернила имели цвет от бесцветного до светло-желтого.

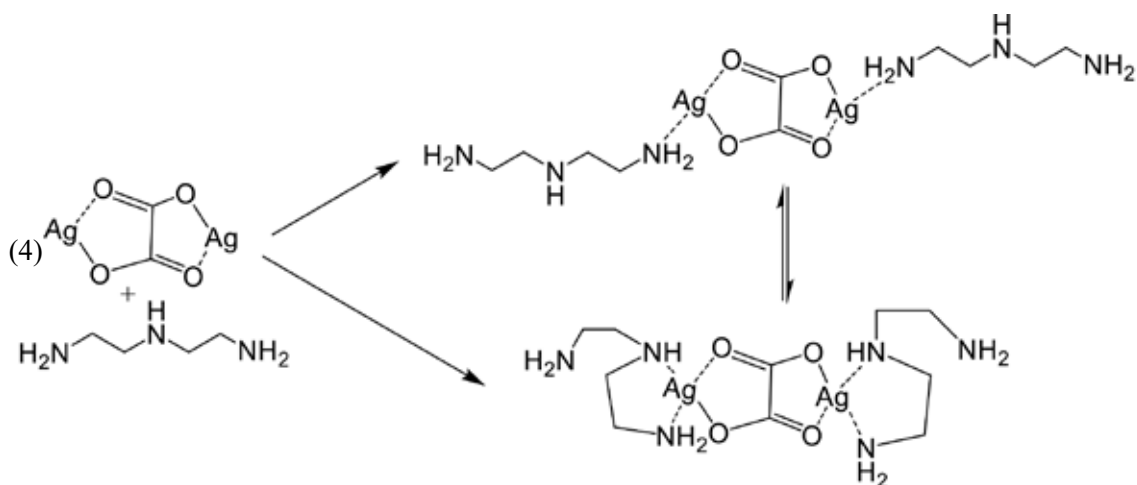
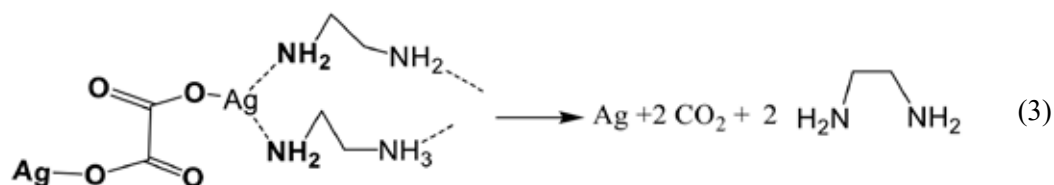
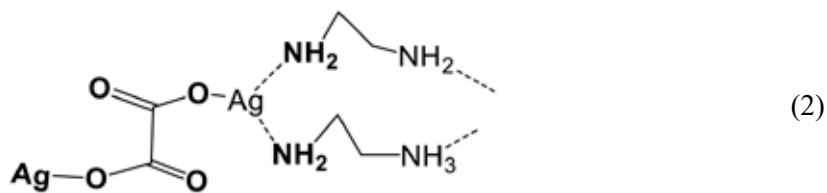
Результаты исследования и их обсуждение

Комплексы оксалатов серебра с ди- и полиаминами изучены недостаточно хорошо. В работе [10] показано, что можно выделить твердый комплекс этилендиамина с оксалатом серебра. В работе [11] получен твердый комплекс оксалата серебра с 1,2-диаминопропаном. В обоих случаях комплекс оксалата серебра получался при осаждении спиртом из реакционного раствора. Однако детального изучения этих комплексов не проводилось. Например, реакция получения (1) постулирована без необходимого обоснования.

Причем возможны и другие структуры, например (2), которые авторами не рассматривались.

Не были проведены в том числе элементный и рентгено-структурный анализы полученных комплексов. Отчасти это можно объяснить нестабильностью комплексов оксалата серебра с диаминами, которые легко разлагаются с выделением молекулярного серебра (3).





Сомнения в достоверности структуры комплекса (1) возникают уже при сравнении данных дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК). Так, комплекс (1) и комплекс оксалата серебра с бутиламино имеют близкие температуры полного разложения – 138 и 145 °С соответственно, хотя циклическая структура предполагает большее различие в скорости разложения по сравнению с линейной структурой комплекса.

Нами были сделаны попытки выделения комплекса оксалата серебра с диэтилентриамином (ДЭТА) из упаренных под вакуумом чернил. Для этого растворяли упаренные чернила в изобутаноле, по аналогии с комплексом оксалата серебра с бутиламино и/или 1,2-диаминопропаном [11]. Несмотря на то, что избыток ДЭТА растворяется в изобутаноле, комплекс оксалата серебра с ДЭТА выпал в виде вязкой жидкости. Выдерживание этой жидкости при пониженных температурах (морозильная камера бытового холодильника -19 °С) не привела к выпадению твердого осадка комплекса. При такой температуре комплекс переходил

в твердое аморфное состояние – стекло, по аналогии с охлаждением полимеров ниже температуры стеклования. Это указывает на то, что образуется, возможно, линейный комплекс (реакция (2)), а не циклический (реакция (1)). Весьма вероятно, что происходит динамическое равновесие между двумя, циклической и линейной, формами (4).

Возможны и другие структуры комплекса оксалата серебра с ДЭТА. Образование нескольких форм комплекса оксалата серебра с ДЭТА приводит к образованию жидкости, хотя по сравнению с комплексом оксалата серебра с 1,2-пропилендиамином комплекс оксалата серебра с ДЭТА имеет две дополнительные водородные связи в молекуле, что должно способствовать образованию твердой фазы при выделении этого комплекса. По данным ДСК чернил (рис. 1), содержащий комплекс оксалата серебра с триамином, полностью распадается примерно при 135–140 °С (пик положительного тепловыделения) после чего происходит испарение ДЭТА (пик поглощения тепла).

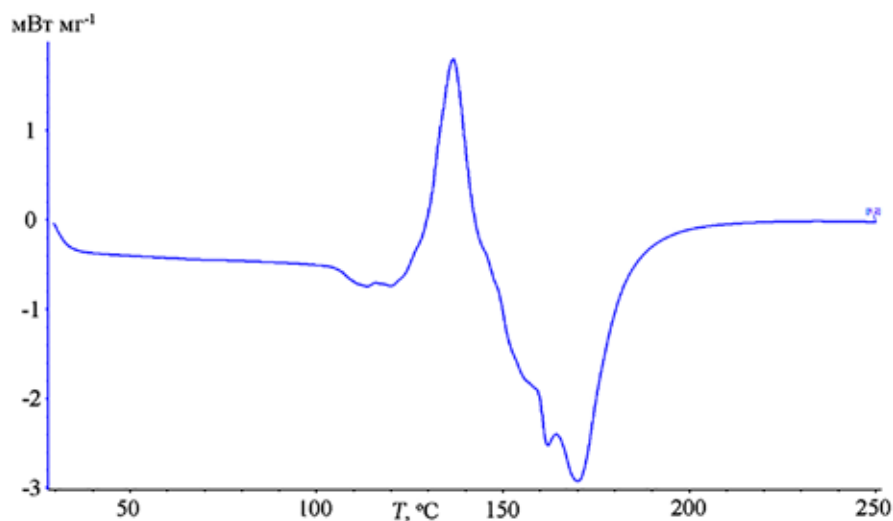


Рис. 1. Зависимость тепловыделения упаренных чернил от температуры по данным ДСК

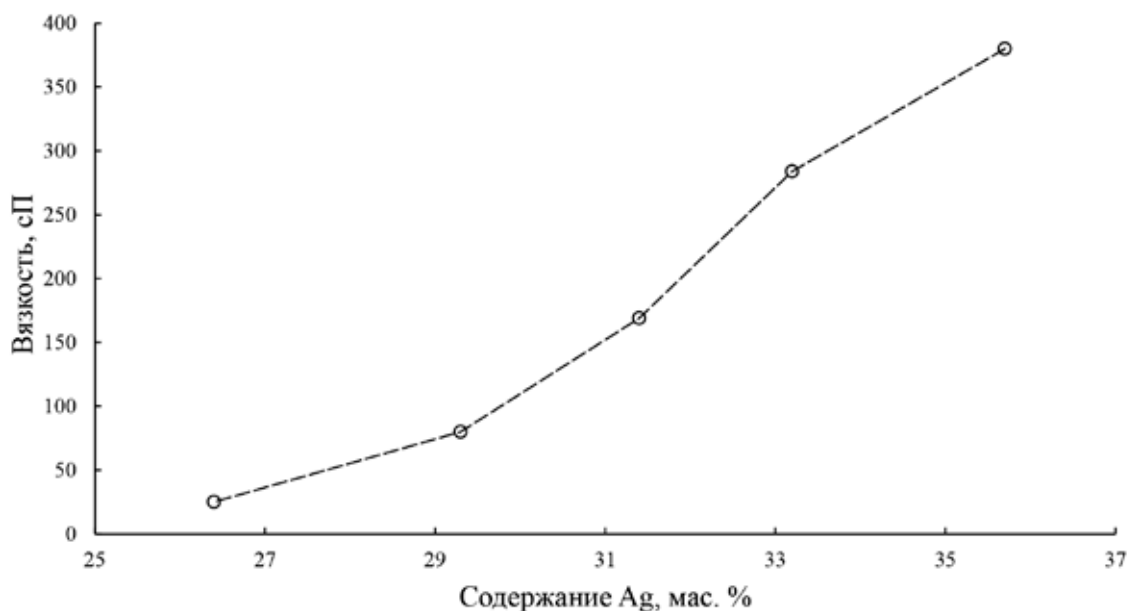


Рис. 2. Зависимость вязкости чернил от содержания серебра

В основе получения чернил данным способом лежит свойство оксалата серебра образовывать комплексы с аминами. Оксалат серебра представляет собой неорганический полимер, комплексообразование которого с аминами приводит к разрушению полимера. Для образования комплекса необходим избыток амина. Проведенные авторами эксперименты показали, что особенно прочные комплексы серебра образуются с 1,2-диаминными, при этом для полного комплексообразования достаточно 20% избытка амина.

Поскольку сопротивление пленки серебра, полученной из серебросодержащих

чернил, имеет антибатную зависимость от температуры спекания, для формирования чернил был выбран диэтилентриамин. Диэтилентриамин имеет температуру кипения около 210 °С, что является наиболее высокой температурой среди доступных 1,2-диаминов. Высокая температура кипения амина позволяет работать с наиболее часто применяемыми для создания печатных плат полиимидными пленками, рабочая температура которых может достигать 250–300 °С.

Комплекс оксалата серебра с ДЭТА обладает таким свойством, как образование вязкой жидкости с аморфной структурой, а не твердого осадка.

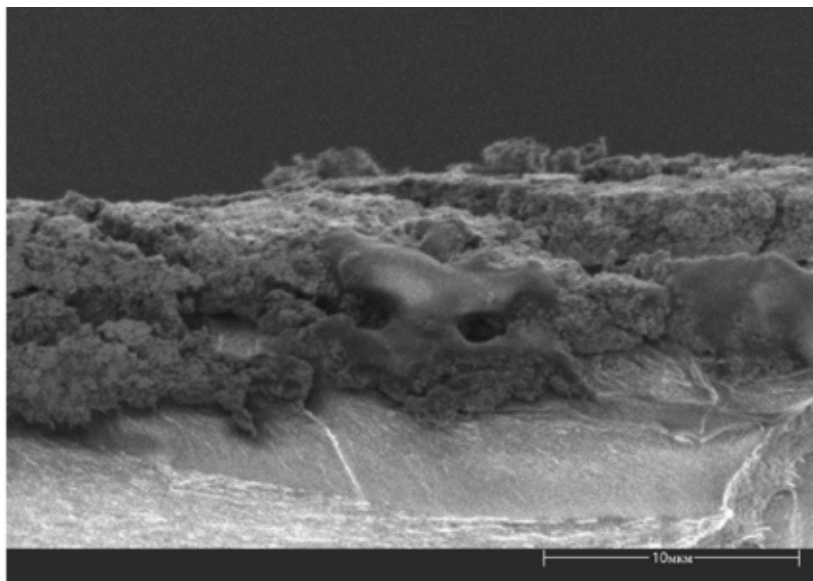


Рис. 3. Поперечный срез отвержденных при 200 °С чернил. Верхний (темный) слой – серебро толщиной 7–8 мкм, нижний слой – полиимид (увеличение 6500)

Таким образом, простым выпариванием (рис. 2) можно регулировать вязкость чернил, что важно в некоторых случаях, например, для получения серебряной дорожки определенной толщины за один проход принтера. Готовые чернила сохраняли свои свойства в течение 12 месяцев при хранении в бытовом морозильнике ($-19\text{ }^{\circ}\text{C}$). При этом может выделяться небольшое количество осадка, который проходит через фильтр, при пропускании раствора через 0,8 мкм фильтр, что исключает обструкцию сопла принтера при хранении чернил в печатной головке принтера из-за испарения метанола. При комнатной температуре чернила медленно разлагаются с выделением черного осадка металлического серебра. Готовые чернила необходимо предохранять от воздействия прямого света, поскольку под влиянием УФ-излучения происходит восстановление серебра.

После отверждения чернил при 200–210 °С в течение 15–20 мин образуется слой металлического серебра с матовой поверхностью (при формировании слоя толщиной от 8 мкм и выше). При меньшей толщине слоя возможно образование зеркального слоя серебра. На поперечном срезе отвержденных на полиимидной пленке чернил показана морфологическая структура слоя серебра (рис. 3).

Отвержденные чернила представляют собой слой спеченных частиц серебра, состоящий из микросфер, размеры которых находятся в нанометровом диапазоне.

На срезе (рис. 3) видны также полости, образованные, вероятно, при испарении растворителя и выделении углекислого газа, образующихся при разложении оксалата серебра по реакции (3).

Видимо, вследствие наличия полостей в слое серебряного покрытия удельное сопротивление получаемого серебряного слоя составляет 20–30 мОм·см⁻¹, что во много раз больше удельного сопротивления литого серебра. Однако полученные значения удельного сопротивления спеченного слоя серебра соответствуют для описанных в литературе лучших серебряных чернил [5, 6], удельные сопротивления которых принимают значения около 30 мОм·см⁻¹. Полученный слой спеченных чернил характеризуется хорошей адгезией к полиимидной подложке, выдерживая до 200 попеременных изгибов налево-направо под прямым углом при радиусе изгиба 6 мм.

Заключение

Предложена технологически удобная и относительно недорогая в производстве методика получения серебросодержащих чернил для струйных принтеров. Отличительным параметром данной методики является применение термически легко разлагаемого соединения серебра. Представленная методика рекомендована для получения чернил с содержанием серебра до 40 мас. %. Высыхание чернил при хранении в печатной головке принтера не вызывает закупорки сопел печатной головки.

Сравнение полученных результатов с данными из литературных источников, посвященных исследованию серебряных чернил для струйных принтеров, позволяет сделать вывод, что независимо от химического состава чернил и способа их отверждения предельными значениями для удельного сопротивления отвержденных чернил на основе комплексных соединений серебра являются, по-видимому, значения около $20 \text{ мОм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Список литературы

1. Fingolo A.C., de Morais V.B., Costa S.V., Correa C.C., Lodi B., Santhiago M., Bernardes J.S., Bufon C.C.B. Enhanced Hydrophobicity in Nanocellulose-Based Materials: Toward Green Wearable Devices. *ACS Appl. Bio Mater.* 2021. Vol. 4. No. 9. P. 6682–6689. DOI: 10.1021/acsabm.1c00317.
2. Claypole A., Claypole J., Claypole T., Gethin D., Kilduff L. The effect of plasma functionalization on the print performance and time stability of graphite nanoplatelet electrically conducting inks. *J. of Coat. Tech. and Res.* 2021. Vol. 18. No. 1. P. 193–203. DOI: 10.1007/s11998-020-00414-4.
3. Mukai Y., Suh M. Enhancing the electrical properties of inkjet-printed silver ink by electrolyte sintering, photonic sintering, and electroless plating. *Sci. of Sinter.* 2021. Vol. 53. No. 1. P. 119–126. DOI: 10.2298/sos2101119m
4. Hong G.B., Luo Y.H., Chuang K.J., Ma C.M. Preparing and applying silver nanoparticles in conductive ink and inkjet painting. *J. of Nanosci. and nanotech.* 2021. Vol. 21. No. 12. P. 5979–5986. DOI: 10.1166/jnn.2021.19518.
5. Shen Y., Liu Z., Wei A. Synthesis of conductive silver films by particle-free silver ink. *Gongneng Cailiao.* 2015. Vol. 46. No. 21. P. 21119–21123. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9731.2015.21.025.
6. Yang W., Hermerschmidt F., Mathies F., List-Kratochvil E.J.W. Comparing low-temperature thermal and plasma sintering processes of a tailored silver particle-free ink. *J. of Mater. Sci.: Mater. in Electr.* 2021. ol. 32. o. 5. P. 6312–6322. DOI: 10.1021/jms.1c00317.
7. Skarżyński K., Krzemiński J., Jakubowska M., Słoma M. Highly conductive electronics circuits from aerosol jet printed silver inks. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. P. 18141. DOI: 10.1038/s41598-021-97312-5.
8. Hu D., Ogawa K., Kajiya M., Enomae T. Characterization of self-assembled silver nanoparticle ink based on nano-emulsion method. *R. Soc. Open Sci.* 2020. Vol. 7. No. 5. P. 200296. DOI: 10.1098/rsos.200296.
9. Jung I., Jo Y.H., Kim I., Lee H.M. A Simple Process for Synthesis of Ag Nanoparticles and Sintering of Conductive Ink for Use in Printed Electronics. *J. Electron. Mater.* 2011. Vol. 41. P. 115–121.
10. Yang W., Wang C., Arrighi V. Silver Oxalate Ink with Low Sintering Temperature and Good Electrical Property. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. Vol. 10. P. 3830–3837.
11. Yang W., Mathies F., Unger E.L., Hermerschmidt F., List-Kratochvil E.J.W. One-pot synthesis of a stable and cost-effective silver particle-free ink for inkjet-printed flexible electronics. *J. of Materials Chemistry C.* 2020. Vol. 8. No. 46. P. 16443–16451.