

**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

№ 2 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); к.т.н., доцент Хайдаров А.Г. (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 – 28.02.2023

Дата выхода номера – 31.03.2023

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. 6,5

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2023/2

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ВЛИЯНИЯ ОБРАБОТКИ РУК НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ	
<i>Богданова О.Ю., Черных Т.Ф., Таиров И.Т., Таирова А.Б.</i>	5
БРОНХИОЛЯРНЫЕ ЭКЗОКРИНОЦИТЫ (БУЛАВОВИДНЫЕ КЛЕТКИ) В ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ РАЗЛИЧНОГО РАЗМЕРА	
<i>Сухорукова Е.Г., Половников И.В., Юкина Г.Ю.</i>	10
РАЗРАБОТКА ИНДЕКСА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА АКУСТИЧЕСКОГО ПОЛЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА	
<i>Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А.</i>	15

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ	
<i>Давыдова Н.О., Артемова Н.Э., Азарова Е.В., Мещерякова А.И.</i>	20
ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ	
<i>Мусаев А.Т., Жангелова Ш.Б., Нуфтиева А.И., Бхат Саджад Ахмад, Калдар К.Н., Сайед Фахад Али, Орманова А.М., Молдакеримова А.А., Шандел Ритик, Рехман Жасмин</i>	26

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ПОНЯТИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРОДСКОГО ПАССАЖИРСКОГО ТРАНСПОРТА КАК СИСТЕМЫ	
<i>Орехов С.Ю.</i>	32
ТЕХНОЛОГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СЕЙСМОАКУСТИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ НА ШЕЛЬФЕ КРЫМА В 124 РЕЙСЕ НИС «ПРОФЕССОР ВОДЯНИЦКИЙ»	
<i>Римский-Корсаков Н.А., Пронин А.А., Хортов А.В., Литвинюк Д.А., Коротаев В.Н., Поротов А.В., Мutowкин А.Д.</i>	37
ПОЛУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ МЕХАНОХИМИИ	
<i>Халиков С.С., Евсеенко В.И., Варламова А.И., Халиков М.С., Ильин М.М., Метелева Е.С., Архипов И.А.</i>	44

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLES

- STUDY OF THE ROLE OF HAND TREATMENT ON THE QUANTITATIVE
AND QUALITATIVE COMPOSITION OF MICROBIOTA
Bogdanova O.Yu., Chernykh T.F., Tairov I.T., Tairova A.B. 5
- CLUB CELLS IN THE LUNGS OF RATS AFTER THE SINGLE
PARENTERAL ADMINISTRATION OF SILICON DIOXIDE
NANOPARTICLES OF DIFFERENT SIZES
Sukhorukova E.G., Polovnikov I.V., Yukina G.Yu. 10
- DEVELOPMENT OF AN INDEX OF INDIVIDUAL HEALTH BASED
ON THE ANALYSIS OF THE ACOUSTIC FIELD OF THE BRAIN
Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Lebedev Yu.A. 15

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

- FEATURES OF THE REHABILITATION PROCESS OF CHILDREN
IN THE REGION
Davydova N.O., Artemova N.E., Azarova E.V., Meshcheryakova A.I. 20
- CHARACTERISTICS OF COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA
DEPENDING ON THE RESULTS OF POLYMERASE CHAIN REACTION
*Musaev A.T., Zhangelova Sh.B., Nuftieva A.I., Sajad Ahmad, Kaldar K.N.,
Sayed Fahad Ali, Ormanova A.M., Moldakerimova A.A., Ritik Chandel, Jasmine Rehman* 26

TECHNICAL SCIENCES

ARTICLES

- CONCEPT AND CHARACTERISTICS OF URBAN PASSENGER
TRANSPORT AS A SYSTEM
Orekhov S.Yu. 32
- TECHNOLOGY AND RESULTS OF SEISMOACOUSTIC PROFILING AT CRIMEA
SHELF DURING R/V «PROFESSOR VODYANITSKY» 124 CRUISE
*Rimskiy-Korsakov N.A., Pronin A.A., Khortov A.V.,
Litvinyuk D.A., Korotaev V.N., Porotov A.V., Mutovkin A.D.* 37
- PREPARATION OF COMPLEX ANTIHELMINTH DRUGS BY METHODS
OF MECHANOCHEMISTRY
*Khalikov S.S., Evseenko V.I., Varlamova A.I., Khalikov M.S.,
Ilin M.M., Meteleva E.S., Arkhipov I.A.* 44

СТАТЬИ

УДК 579.6

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ВЛИЯНИЯ ОБРАБОТКИ РУК НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ

¹Богданова О.Ю., ¹Черных Т.Ф., ²Таиров И.Т., ¹Таирова А.Б.

¹Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет СПбХФУ,

Санкт-Петербург, e-mail: bogdiolg@yandex.ru;

²214 лицей, Санкт-Петербург, e-mail: tairov28@yandex.ru

Исследование посвящено изучению влияния гигиенической и антисептической обработки рук на количественный и качественный состав микроорганизмов кожи. Актуальность исследования обусловлена все возрастающим значением соблюдения микробиологической чистоты фармацевтических и биотехнологических производств для обеспечения безопасности вырабатываемой продукции. Состав резидентной биоты кожи рук обычно довольно постоянен, однако часто в составе могут обнаруживаться транзитные патогенные и непатогенные микроорганизмы. В составе микробиома рук человека, как правило, наблюдается большая временная изменчивость, чем в других участках тела, что затрудняет идентификацию состава нормального микробиома рук. Авторы современных исследований отмечают значимость кожи рук как источника контаминации и переносчика инфекции, однако исследований влияния санитарно-гигиенической обработки рук на состав микробиоты немного. Проведены исследования отпечатков пальцев рук молодых девушек (студенток фармацевтического факультета) без предварительной санитарно-гигиенической обработки рук тщательным мытьем и дополнительной обработкой 70%-ным этиловым спиртом. Показано, что мытье рук и обработка антисептиком значительно снижает количество микроорганизмов на коже рук, однако не удаляет их, на руках после обработки остаются бактерии нормобиоты *Staphylococcus sp.* На необработанных руках обнаруживали транзитные микроорганизмы, являющиеся представителями почвы, в числе которых обнаружены плесневые грибы *Aspergillus*, споровые грамположительные палочки *Bacillus subtilis*, грамположительные кокки *Micrococcus luteus*. Проведенное исследование наглядно показало будущим специалистам крайнюю важность санитарно-гигиенической и антисептической обработки рук, что явилось хорошим воспитательным методическим приемом в обучении студентов фармацевтического факультета.

Ключевые слова: микробиота кожи рук, источники микробной контаминации, антисептики, санитарно-гигиеническая обработка

STUDY OF THE ROLE OF HAND TREATMENT ON THE QUANTITATIVE AND QUALITATIVE COMPOSITION OF MICROBIOTA

¹Bogdanova O.Yu., ¹Chernykh T.F., ²Tairov I.T., ¹Tairova A.B.

¹Sankt-Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg,

e-mail: bogdiolg@yandex.ru;

²214 Lyceum St. Petersburg, e-mail: tairov28@yandex.ru

The study is devoted to the study of the influence of hygienic and antiseptic hand treatment on the quantitative and qualitative composition of skin microorganisms. The relevance of the study is due to the increasing importance of compliance with the microbiological purity of pharmaceutical and biotechnological industries to ensure the safety of manufactured products. The composition of the resident biota of the skin of the hands is usually quite constant, but often transient pathogenic and non-pathogenic microorganisms can be detected in the composition. As a rule, there is a greater temporal variability in the composition of the human hand microbiome than in other parts of the body, which makes it difficult to identify the composition of the normal hand microbiome. The authors of modern studies note the importance of the skin of the hands as a source of contamination and a vector of infection, however, there are few studies of the effect of sanitary and hygienic treatment of hands on the composition of the microbiota. Studies of fingerprints of young girls (students of the Faculty of Pharmacy) were carried out without preliminary sanitary and hygienic treatment of hands by thorough washing and additional treatment with 70% ethyl alcohol. It has been shown that hand washing and antiseptic treatment significantly reduces the number of microorganisms on the skin of the hands, however, it does not remove them, *Staphylococcus sp.* – normobiotic bacteria remain on the hands after treatment. Transient microorganisms that are representatives of the soil were found on untreated hands, including mold fungi *Aspergillus*, spore gram-positive sticks *Bacillus subtilis*, gram-positive cocci *Micrococcus luteus*. The conducted research clearly showed the future specialists the extreme importance of sanitary and hygienic and antiseptic hand treatment, which was a good educational method in teaching students of the Faculty of Pharmacy.

Keywords: microbiota of the skin of the hands, sources of microbial contamination, antiseptics, sanitary and hygienic treatment

Исследование посвящено изучению влияния гигиенической и антисептической обработки рук на количественный и качественный состав микроорганизмов кожи у студентов второго курса фармацевтиче-

ского факультета. Проведенное исследование может быть полезно для наглядной демонстрации будущим специалистам крайней важности санитарно-гигиенической и антисептической обработки рук.

Актуальность исследования обусловлена все возрастающим значением соблюдения микробиологической чистоты фармацевтических и биотехнологических производств для обеспечения безопасности вырабатываемой продукции. Контроль загрязнения лекарственных препаратов патогенными и непатогенными микроорганизмами много лет является проблемой для фармацевтической промышленности. Загрязнение продукта и неспособность установить и поддерживать состояние контроля микробного загрязнения и загрязнения твердыми частицами является основной причиной отзывов продукции и действий регулирующих органов на фармацевтическом рынке.

Микробная контаминация поверхностей помещений может происходить из нескольких источников. Большая часть загрязнения фармацевтического предприятия связана с работой людей, источником контаминации становится кожа рук персонала. Современные исследования значительно расширили знания о составе микробиома человека, в том числе микробиома кожи. Авторы отмечают значимость рук как источника контаминации и переносчика инфекции [1; 2], однако исследований влияния санитарно-гигиенической обработки рук на состав микробиоты немного.

Авторы исследований микробиома кожи рук сообщают о присутствии в составе биома бактерий из четырех типов (от большей до меньшей относительной численности): *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* [3]. В составе кожи рук также зачастую обнаруживаются грибы.

Человеческая кожа – это первый неспецифический барьерный слой защиты от инфекционных микроорганизмов и токсических агентов. Кожа – самый большой орган человека и представляет собой динамичную среду; на нее постоянно воздействуют внутренние факторы, и она подвергается воздействию внешних условий. Эти внутренние и внешние факторы могут изменять микробное сообщество на коже [4]. Непатогенные бактерии и грибы обнаруживаются у людей повсеместно, при этом на коже содержится до 1×10^7 бактерий на см^2 [5]. Метод смывов и отпечатков с последующим культивированием по-прежнему является лидирующим методом изучения микробиома кожи рук. Тем временем становится понятно, что многие микроорганизмы трудно культивировать, в итоге они недостаточно представлены или не обнаруживаются при исследованиях, основанных на культивировании.

Доступность экономически эффективных и высокопроизводительных методов,

не зависящих от культуры, включая секвенирование гена 16S rRNA и передовую биоинформатику, значительно улучшила понимание микробиома человека [5; 6]. Преимущество нацеливания на ген 16S рРНК заключается в том, что он универсален для бактерий и позволяет сравнивать последовательности между организмами на различных уровнях таксономического разрешения в отличие от классификации на основе культуры, которая ограничивается морфологической и фенотипической классификацией [6]. Другие подходы, включая метагеномику, используются для охвата всего спектра разнообразия микробиома, включая грибы, вирусы и простейшие.

Современные исследования микробиома человека в большей степени сосредоточены на микробиомах кишечника и полости рта. Растет число исследований микробиома кожи, при этом отбор проб редко фокусируется на руках [7].

К нормальной микробиоте кожи рук следует отнести *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Corynebacterium sp.*, *Propionibacterium sp.*, *Candida sp.* Грибы рода *Malassezia* обнаруживаются в сердцевинных участках тела и рук, менее часто встречаются *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.* и другие. Кожа рук может содержать условно-патогенные и патогенные виды, в том числе устойчивые к антибиотикам штаммы *Staphylococcus aureus*, а также при несоблюдении гигиенических процедур руки могут загрязняться энтеробактериями, включая *Escherichia coli*.

Стабильность микробиома кожи обеспечивается метаболическими способностями микробов-симбионтов, выделением ими органических кислот, что способствует поддержанию слабокислой среды кожи, влияющей (ингибирующей) на транзитную микробиоту [8]. Кроме того, симбионты кожи способны выделять бактерицины, ферменты, формировать биопленки, что в целом также способствует уничтожению посторонней биоты. При этом стабильный микробиом сложно изменить с помощью тщательного мытья рук и даже воздействием антисептиков.

Частое в последнее время использование антисептиков может повлиять на микробиом рук, приводя к большему переносу патогенов на руках у людей, использующих средства гигиены рук высокого уровня, в то время как различные исследования демонстрируют снижение переноса патогенов и / или инфекций при использовании этих продуктов [3]. Часто мытые руки медицинских работников заселены большим количе-

ством патогенных бактерий, чем у тех, кто моется реже [3]. Было показано, что мытье рук мылом, выдаваемым из открытых диспенсеров многократного использования, повышает уровень условно-патогенных микроорганизмов на руках [3]. Однако многие исследования продемонстрировали благотворное влияние мытья рук и/или использования средств для протирания рук на спиртовой основе на уменьшение количества патогенных бактерий на руках и/или снижение уровня инфицирования в различных учреждениях [1].

Микробиом рук находится в постоянном движении, поскольку руки являются критическим вектором передачи микроорганизмов между людьми, домашними животными, неодушевленными предметами и окружающей средой. Исследования должны дополнительно изучить факторы, которые изменяют микробиом рук, включая воздействие продуктов, наносимых на руки. Более глубокое понимание микробиома рук и микробиома кожи в целом откроет двери для разработки продуктов для профилактики и лечения заболеваний и может привести к другим применениям, включая новые диагностические и медицинские подходы.

На лабораторных занятиях по микробиологии для студентов фармацевтического факультета будет крайне полезно наглядно убедиться в необходимости контроля микробиологической чистоты рук. Студенты изучают состав нормальной микробиоты кожи и рук человека, проводя эмпирический опыт методом отпечатков. Данное занятие является хорошим методическим и воспитательным приемом, позволяющим эффективно усвоить обширный материал о микробиоте человека и убедиться в том, что человек является основным источником посторонних микроорганизмов на производстве.

Цель исследования – изучение влияния санитарно-гигиенической обработки рук с помощью тщательного мытья и обработ-

ки антисептиком на качественный и количественный состав микроорганизмов кожи рук в составе лабораторного занятия по микробиологии.

Материалы и методы исследования

Испытуемыми были молодые девушки – студентки фармацевтического факультета в возрасте 19-20 лет, микробиоту кожи рук которых оценивали до санитарно-гигиенической (мытьё с мылом) и антисептической обработки 70%-ным этиловым спиртом и после обработки. Для оценки использовали метод отпечатков, которые делали на поверхность стерильного мясопептонного агара, предварительно разлитого в чашки Петри. Посев проводили с соблюдением асептических условий. Чашки делили грифелем пополам – на одну сторону наносили отпечатки до обработки, на другую сторону – после обработки. Посевы культивировали при температуре 30-35 °С в течение 48 часов. После культивирования оценивали обилие выросших колоний, изучали их макроморфологические и микроскопические признаки, на основании чего делали выводы о родовой принадлежности выделенных бактерий.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате на чашках с правой стороны (до обработки) было обнаружено значительно большее количество колоний, чем с левой стороны (отпечатки после обработки), что свидетельствует о значительном ингибирующем эффекте мытья рук и обеззараживания антисептиком (рис. 1).

На коже рук, исследованной до обработки, были обнаружены характерные серо-зеленые с белым контуром колонии мицелиальных микромицетов рода *Aspergillus*, микроскопия которых показала характерные для данного рода анаморфы в виде голавки со стеригмами и конидиями (рис. 2).

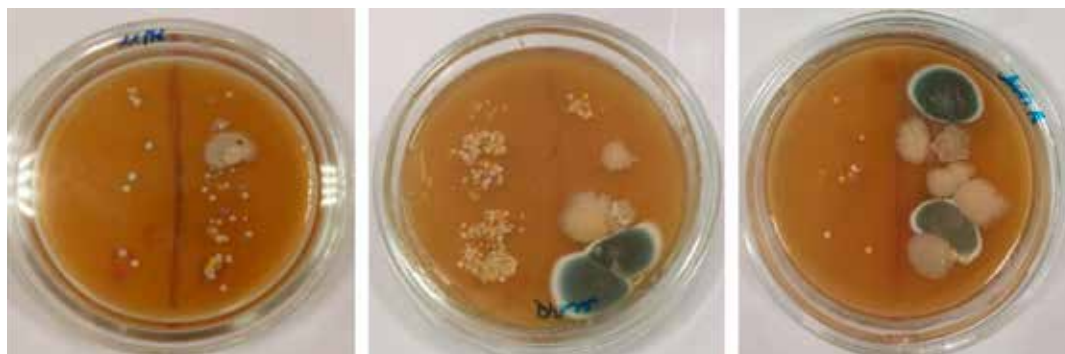


Рис. 1. Чашки Петри с посевами отпечатков пальцев студенток

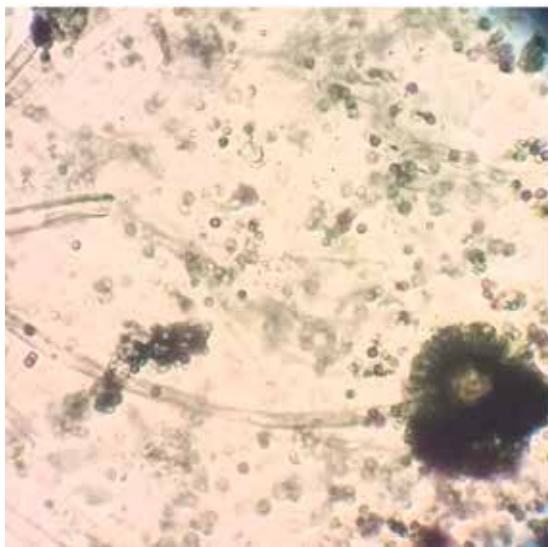


Рис. 2. Характерная анаморфа аспергилла

Крупные кожистые складчатые колонии бежевого цвета были идентифицированы как бактерии рода *Bacillus*, широко распространенные в окружающей среде, как правило, обитающие в почве. Мелкие округлые колонии желтого и белого цвета были идентифицированы как грамположительные кокки *Micrococcus luteus* (рис. 3) и *Staphylococcus sp.* (рис. 4).

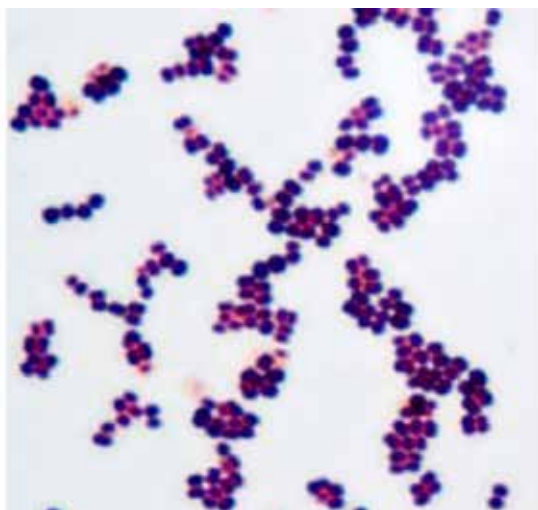


Рис. 3. Микрококки на коже рук, окраска по Граму, микроскопия x100

Микрококки являются также почвенными обитателями, которые, как и бациллы, вероятно, попадают на руки из почвы; стафилококки являются симбиотической биотой кожи рук человека, прочно связан-

ной со своим хозяином. Можно отметить, что человек и его кожа могут являться важнейшими источниками контаминации поверхностей и продуктов в производстве, что требует тщательного подхода к санитарно-гигиенической и антисептической обработке рук перед проведением любых производственных операций.

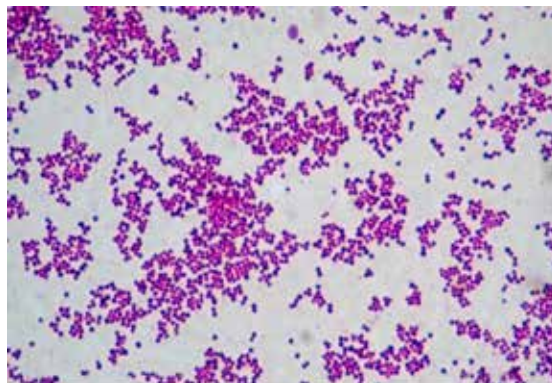


Рис. 4. Стафилококки на коже рук, окраска по Граму, микроскопия x100

Заключение

Проведены исследования отпечатков пальцев рук молодых девушек (студенток второго курса фармацевтического факультета) без предварительной санитарно-гигиенической обработки рук тщательным мытьем и с дополнительной обработкой 70%-ным этиловым спиртом. Показано, что мытье рук и обработка антисептиком значительно снижает количество микроорганизмов на коже рук, однако не удаляет их, что требует более тщательного подхода к обработке рук перед проведением ответственных операций на производстве, которые могут привести к возможной контаминации поверхностей и продуктов производства.

На необработанных руках обнаруживали в основном транзитные микроорганизмы, являющиеся представителями почвы, в числе которых обнаружены плесневые грибы *Aspergillus*, споровые грамположительные палочки *Bacillus subtilis*, грамположительные кокки *Micrococcus luteus*. На обработанных руках обнаруживали *Staphylococcus sp.* – бактерии, которые являются прочно связанными с кожей человека симбиотическими организмами. Их не удастся удалить с помощью обычного мытья рук и даже после обработки антисептиком. Проведенный опыт наглядно показал студенткам ценность обработки рук в их жизни и будущей профессии.

Список литературы

1. Кампф Г. Гигиена рук в медицинских организациях // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. № 4. С. 60-72.
2. Гигиена рук как основа профессиональной безопасности и безопасности пациентов [Электронный ресурс]. URL: <https://borcbrb.zdrav36.ru/files/YIII%93%D0%B8%D0%B3%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D0%B0-%D1%80%D1%83%D0%BA.pdf> (дата обращения: 15.02.2023).
3. Edmonds-Wilson S.L., Nutrinova N.I., Zapka C.A., Fierer N. Review of Human Hand Microbiome Research. *Journal of Dermatological Science*. 2015. № 80(1). DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.006.
4. Hoisington A., Stamper C.E., Bates K.L., Stanislawski M.A. Human microbiome transfer in the built environment differs based on occupants, objects, and buildings. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2500455/v1.
5. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 2018. V. 16. P. 143-155.
6. Knight R., Vrbanac A., Taylor B.C., Aksenov A., Callewaert C., Debelius J., Gonzalez A., Kosciolek T., McCall L.I., McDonald D., et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. V. 16(7). P. 410-422.
7. Oh J., Byrd A.L., Park M., Program N.C.S., Kong H.H., Segre J.A. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*. 2016. V. 165(4). P. 854-866.
8. Zhou W., Spoto M., Hardy R., Guan C., Fleming E., Larson P.J., Brown J.S., Oh J. Host Specific Evolutionary and Transmission Dynamics Shape the Functional Diversification of *Staphylococcus epidermidis* in Human Skin. *Cell*. 2020. V. 180(3). P. 454-470. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.006.

УДК [611.233+661.718.5]:612.118.24

БРОНХИОЛЯРНЫЕ ЭКЗОКРИНОЦИТЫ (БУЛАВОВИДНЫЕ КЛЕТКИ) В ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ РАЗЛИЧНОГО РАЗМЕРА

Сухорукова Е.Г., Половников И.В., Юкина Г.Ю.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург,
e-mail: len48@inbox.ru

В настоящее время активно изучаются патологические изменения в гистофизиологии легких при введении в организм различными путями наночастиц диоксида кремния (НЧДК) разного размера. Однако следует заметить, что особенности изменений структурной организации и численности бронхиолярных экзокриноцитов (БЭ) при таком воздействии не изучены вовсе, в то время как эти клетки являются многофункциональными и их роль чрезвычайно важна. В связи с этим целью настоящего исследования является анализ морфофункциональной реорганизации и динамики морфометрических показателей БЭ в легких крыс в течение 6 месяцев после однократного парентерального введения НЧДК трех размерных категорий. На самцах крыс стока Wistar (n=80) на 21-е сутки, через 2, 4 и 6 месяцев гистологическим и морфометрическим методами показана реакция БЭ на однократное парентеральное введение НЧДК размером 7 нм, 12 нм и 34 нм. Морфометрическое исследование включало подсчет относительного числа БЭ на 1000 мкм эпителия, определение площади клетки ($S_{\text{кл}}$) и площади ядра ($S_{\text{я}}$). Полученные данные использовали для расчета площади цитоплазмы ($S_{\text{ц}}$) по формуле: $S_{\text{ц}} = S_{\text{кл}} - S_{\text{я}}$ и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) по формуле: $\text{ЯЦО} = S_{\text{я}} / S_{\text{ц}}$. Морфометрический анализ показал, что однократное парентеральное введение НЧДК размером 7 нм приводит к существенному долгосрочному снижению синтетической и секреторной функций БЭ, в то время как НЧДК размером 12 нм и 34 нм – к краткосрочному снижению функциональной активности этих клеток. При этом ни в одной группе на всем протяжении эксперимента не меняется относительное число БЭ.

Ключевые слова: терминальные бронхиолы, респираторные бронхиолы, наночастицы диоксида кремния, бронхиолярные экзокриноциты, булавовидные клетки, клетки Клара, макрофаги

CLUB CELLS IN THE LUNGS OF RATS AFTER THE SINGLE PARENTERAL ADMINISTRATION OF SILICON DIOXIDE NANOPARTICLES OF DIFFERENT SIZES

Sukhorukova E.G., Polovnikov I.V., Yukina G.Yu.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, e-mail: len48@inbox.ru

Currently, pathological changes in the lung histophysiology after the different-way administration of silicon dioxide nanoparticles (SDNP) of different sizes are studied actively. Herewith, it should be noted that peculiarities of changes in the structural organization and number of club cells (CCs) have not been studied at all while using them, though these cells are multifunctional and their role is extremely important. Therefore, the aim of the present study is to analyze the morphofunctional reorganization and dynamics of morphometric indices of CCs in rat lung for 6 months after a single parenteral injection of SDNP of three categories of size. In male Wistar rats (n=80), the response of CCs was shown by histological method at 21 days, 2, 4 and 6 months. Morphometric study included counting of relative number of CCs per 1000 mcm of epithelium, determination of cell area (S_{c}) and nucleus area (S_{n}). The obtained data were used to calculate the cytoplasmic area (S_{cyt}) using the formula: $S_{\text{cyt}} = S_{\text{c}} - S_{\text{n}}$; and nuclear-cytoplasmic ratio (NCR) by the formula: $S_{\text{n}} / S_{\text{cyt}}$. Morphometric analysis showed that a single parenteral injection of 7-nm SDNP results in a significant long-term decrease in the synthetic and secretory function of CCs, while 12-nm and 34-nm SDNP results in a short-term decrease in the functional activity of these cells. At the same time, the relative number of CCs did not change in either group throughout the experiment.

Keywords: terminal bronchioles, respiratory bronchioles, silicon dioxide nanoparticles, club cells, Clara cells, macrophages

Бронхиолярные экзокриноциты (БЭ), также известные как булавовидные клетки (club cells, CCs-клетки) или клетки Клара, – это безреснитчатые кубические или цилиндрические эпителиальные клетки, выстилающие самые дистальные отделы воздухоносных путей и респираторные бронхиолы. У крыс они значительно выступают в просвет бронхиол своей апикальной частью, напоминая булавку. В норме в общей популяции клеток бронхиолярного эпителия у крысы количество БЭ в терминальных бронхиолах в два раза меньше,

чем в респираторных бронхиолах, а в проксимальных воздушных путях они практически отсутствуют [1].

На сегодняшний день выяснено, что БЭ являются многофункциональными клетками, хотя окончательно их функции не определены, поскольку не известен полностью состав секрета, который они синтезируют и выделяют в просвет бронхиол. Среди установленных функций БЭ следует упомянуть секреторную функцию, а именно их участие в образовании бронхиолярного секрета, благодаря перемещению которого

осуществляется бронхиоларный мукоцилиарный клиренс. Помимо этого, БЭ секретируют компоненты сурфактанта, а также различные белки, ингибирующие выделение лейкоцитами провоспалительных веществ и хемотаксис фибробластов [2, 3, 4]. Не менее важной функцией БЭ является обеспечение метаболизма канцерогенных веществ и ксенобиотиков, что, по выражению В.Л. Горячкиной, позволяет считать БЭ своего рода цитоэкологическим форпостом, защищающим респираторный отдел легкого от загрязнения [5]. Ну и, пожалуй, еще одна их значимая функция – участие в качестве стволовых клеток в обновлении собственной популяции, а также популяции реснитчатых клеток, как в нормальных физиологических условиях, так и при патологических воздействиях на эпителий бронхов [6, 7].

В настоящее время одним из наиболее активно изучаемых патологических воздействий на гистофизиологию легких является введение в организм различными путями наночастиц диоксида кремния (НЧДК) разного размера [8, 9, 10]. Однако следует заметить, что особенности изменений структурной организации и численности БЭ при их воздействии не изучены вовсе. В связи с этим **целью** настоящего исследования является анализ морфофункциональной реорганизации и динамики морфометрических показателей БЭ в легком крыс в течение 6 месяцев после однократного парентерального введения НЧДК размером 7, 12 и 34 нм.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 80 самцах крыс стока Wistar, соматически здоровых, массой 220–250 г (ФГУП «ПЛЖ «Рапполово», Россия), содержащихся в стандартных условиях вивария конвенциональной категории. Животные были разделены на 4 группы: 1) контрольная (n=20) – с введением 1 мл физиологического раствора (К); 2) экспериментальная группа 1 (n=20) – с введением 1 мл суспензии НЧДК размером 7 нм (официальный препарат «Полисорб-МП», АО «Полисорб», Россия) в физиологическом растворе (ЭГ1); 3) экспериментальная группа 2 (n=20) с введением 1 мл суспензии НЧДК размером 12 нм («Аэросил-200», Россия) (ЭГ2); 4) экспериментальная группа 3 (n=20) – с введением 1 мл суспензии НЧДК размером 34 нм («Белая сажа БС-100», ООО «Товесорб», Россия) в физиологическом растворе (ЭГ3). Во всех экспериментальных случаях суспензию НЧДК вводили однократно из расчета 7 мг/кг массы тела животного в концентрации 2 мг/мл в хво-

стовую вену в объеме 1 мл. Для проведения экспериментов *in vivo* использовались препараты высокой степени чистоты, применяемые в фармацевтической и пищевой промышленности. Манипуляции с животными проводили в условиях анестезии препаратом Золетил (6 мг/кг), вводимым внутривенно. При экспериментальных исследованиях руководствовались приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациями Этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Материал забирали на 21-е сутки, через 2, 4 и 6 месяцев после введения НЧДК, по 5 животных в группе. Для получения сопоставимых результатов образцы обрабатывали параллельно и в одинаковых условиях. Получали фронтальный срез доли левого легкого, растянутого при фиксации 10% формалином (рН 7,4). Для гистологического анализа использовали парафиновые срезы толщиной 5 мкм, изготовленные с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония), окрашенные гематоксилином и эозином и по методу Маллори («Биовитрум», Россия).

Морфологическое исследование проводили при помощи светового микроскопа Leica DM750 (Leica, Германия), цифровой фотокамеры ICC50 (Leica, Германия) и прикладной компьютерной программы анализа изображений ImageScore Color (версия М). Содержание соединительной ткани в респираторном отделе легкого оценивали визуально. На каждом срезе определяли 10 полей зрения, содержащих респираторную или терминальную бронхиолу, в которой проводили измерение длины респираторного эпителия (L_3 , мкм) и подсчет БЭ в этом эпителии ($N_{абс.}$) с дальнейшим пересчетом их числа на 1000 мкм ($N_{отн.}$) по формуле: $N_{отн.} = (N_{абс.} / L_3) \times 1000$. БЭ считали низкопризматические клетки с куполообразной апикальной частью, значительно выступающие в просвет бронхиолы. У 20 БЭ с каждого препарата определяли площадь клетки ($S_{кл.}$, мкм²) и площадь ядра ($S_{я.}$, мкм²). Полученные данные использовали для расчета площади цитоплазмы ($S_{ц.}$, мкм²) по формуле: $S_{ц.} = S_{кл.} - S_{я.}$ и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) по формуле: $ЯЦО = S_{я.} / S_{ц.}$. Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета Statistica 7.0 Stat. Soft for Windows по группам. Объем выборки в каждой группе для подсчета относительного числа БЭ – 50 элементов (5 животных в группе, 10 полей зрения с 1 микропрепарата), для под-

счета площади клетки, площади ядра клетки, ЯЦО – 100 элементов (5 животных в группе, 20 клеток с 1 микропрепарата). Распределение данных в каждой группе соответствует нормальному, что подтверждено по W-критерию Шапиро–Уилка с вероятностью ошибки $<0,05$. Для оценки достоверности различий количественных данных между группами экспериментальных животных использовали U-критерий Манна–Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как у животных группы К, так и у животных всех экспериментальных групп просвет терминальных и респираторных бронхиол чистый, в просвете единичных бронхиол встречаются отдельные редкие макрофаги и слущенные эпителиальные клетки. Однослойный кубический эпителий во всех бронхиолах без изменений, собственная пластинка без признаков воспалительной реакции (рисунок). На всех сроках эксперимента не было обнаружено признаков соединительнотканного ремоделирования слизистой оболочки бронхиол.

В ЭГ1 относительное число БЭ в эпителии соответствует таковому в группе К и не изменяется на всех сроках эксперимента. Однако Скл и Ся значительно снижаются уже на 21-е сутки эксперимента и остаются пониженными на всех экспериментальных сроках, при этом также значительно снижается ЯЦО на 21-е сутки, через 2 и 4 месяца эксперимента. На 6-м месяце эксперимента данный показатель соответствует значению в группе К (таблица, рисунок).

В ЭГ2 и ЭГ3 относительное число БЭ также не изменяется по сравнению с данным показателем в группе К. Скл на всех сроках эксперимента не отличается от контрольных значений (таблица).

Но стоит отметить, что Ся в ЭГ2 и ЭГ3 значительно уменьшается по сравнению с показателями в группе К практически на всех сроках эксперимента. Однако расчет ЯЦО показывает значимое снижение этого показателя в ЭГ2 и ЭГ3 только на 21-е сутки эксперимента (таблица).

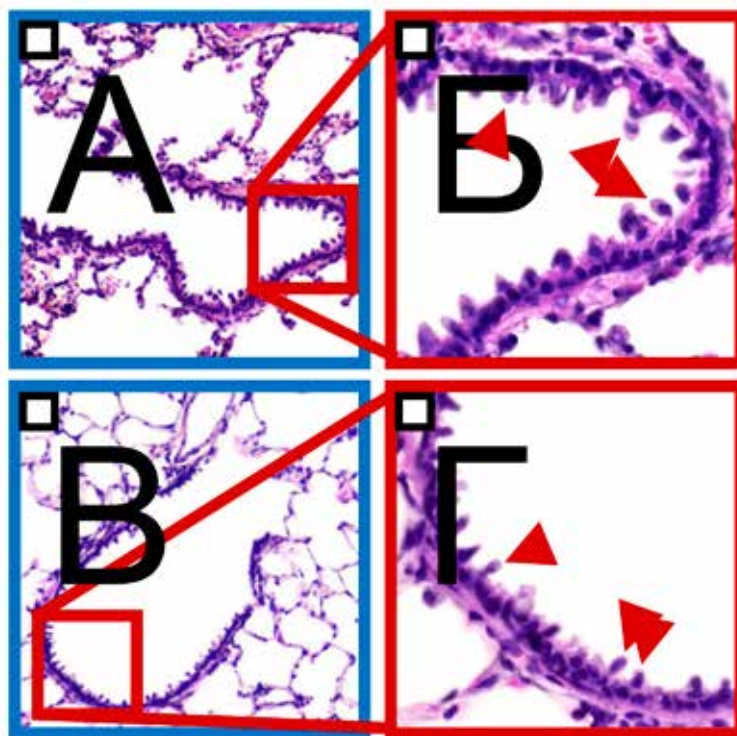
Статистический анализ полученных данных показывает также значимое уменьшение ЯЦО в ЭГ1 относительно данного показателя в ЭГ2 и ЭГ3 на 2-м и 4-м месяце эксперимента.

Динамика показателей объектов морфометрии в терминальных и респираторных бронхиолах после введения наночастиц диоксида кремния различного размера

Показатель	Срок / Группа	Контроль (физраствор)	ЭГ1 (7 нм)	ЭГ2 (12 нм)	ЭГ3 (34 нм)
Относительное число клеток (кл / 1000 мкм)	21-е сутки	12 ± 2	12 ± 1	11 ± 2	14 ± 2
	2 месяца	11 ± 2	12 ± 1	12 ± 2	11 ± 2
	4 месяца	11 ± 0	11 ± 3	12 ± 1	11 ± 0
	6 месяцев	10 ± 2	11 ± 2	10 ± 3	9 ± 3
Площадь клетки (мкм ²)	21-е сутки	2648 ± 492	$1968 \pm 320^*$	1789 ± 120	2279 ± 422
	2 месяца	1802 ± 67	1979 ± 374	2128 ± 452	2053 ± 329
	4 месяца	2119 ± 253	1942 ± 306	1875 ± 147	1750 ± 111
	6 месяцев	2137 ± 67	$1789 \pm 120^*$	1955 ± 59	2128 ± 104
Площадь ядра (мкм ²)	21-е сутки	737 ± 133	$519 \pm 71^*$	$470 \pm 63^*$	$537 \pm 79^*$
	2 месяца	526 ± 47	$437 \pm 68^*$	601 ± 143	556 ± 130
	4 месяца	612 ± 10	$470 \pm 43^*$	$503 \pm 57^*$	$443 \pm 22^*$
	6 месяцев	545 ± 37	470 ± 63	$419 \pm 64^*$	534 ± 35
ЯЦО	21-е сутки	$0,41 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,04^*$	$0,33 \pm 0,05^*$
	2 месяца	$0,43 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,03^{***}$	$0,40 \pm 0,07$	$0,39 \pm 0,08$
	4 месяца	$0,43 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,03^{***}$	$0,38 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,02$
	6 месяцев	$0,35 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,05$

* – показатели статистически значимо отличаются от таковых в контрольной группе с вероятностью ошибки $p < 0,01$.

** – показатели статистически значимо отличаются от таковых в экспериментальных группах ЭГ2 и ЭГ3 с вероятностью ошибки $p < 0,01$.



*Респираторная бронхиола и альвеолы
Контрольная группа (А, Б); экспериментальная группа (SiO_2 , 7 нм) (В, Г).
Стрелки на бронхиоллярные экзокриноциты.
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: (А, В) $\times 100$; (Б, Г) $\times 400$*

Известно, что ЯЦО является важнейшей морфологической характеристикой, с помощью которой оценивается уровень метаболической активности клеток [11]. Анализ полученных данных показал, что в ЭГ1 происходит значимое понижение ЯЦО на всех экспериментальных сроках, кроме 6 месяцев. В то же время в ЭГ2 и ЭГ3 ЯЦО значимо снижено только на 21-е сутки эксперимента. Таким образом, согласно нашим данным, однократное парентеральное введение НЧДК в ЭГ1 приводит к существенному долгосрочному снижению синтетической и секреторной функции БЭ, в то время как в ЭГ2 и ЭГ3 – к краткосрочному снижению функциональной активности. Это свидетельствует о большей токсичности НЧДК меньшего размера, что согласуется с данными об их влиянии на макрофаги с развитием асептического воспаления в интерстиции респираторного отдела [12, 13, 14]. Также полученные данные показали, что ни в одной группе на всем протяжении эксперимента не меняется относительное число БЭ, что указывает на отсутствие массовой гибели БЭ при введении НЧДК всех исследуемых размеров.

Заключение

Нами показано, что однократное парентеральное введение НЧДК размерами 7 нм, 12 нм и 34 нм не приводит к изменению численности БЭ на протяжении 6 месяцев, что свидетельствует, по-видимому, об отсутствии стимуляции НЧДК пролиферативной активности у БЭ. При этом НЧДК 7 нм вызывают наибольшую и долговременную морфофункциональную реорганизацию БЭ в терминальных и респираторных бронхиолах, что, безусловно, доказывает наличие токсического эффекта у НЧДК этого размера. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения влияния НЧДК различных размеров на популяции разных клеток в легких и на более длительных сроках. Таким образом, невозможно говорить о безопасности парентерального введения НЧДК для тканей легкого, несмотря на отсутствие существенных нарушений структурной организации БЭ и признаков пневмофиброза.

Список сокращений: НЧДК – наночастицы диоксида кремния, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение, БЭ – бронхиоллярные экзокриноциты.

Список литературы

1. Джадранов Е.С., Ергазина М.Ж., Ибадуллаева Ф.С., Красноштанов А.В., Красноштанов В.К., Жумабаева Ж.К. Структурные особенности легочной ткани некоторых видов лабораторных животных // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016. № 3. С. 153-156.
2. Романова Л.К., Горячкина В.Л. Цитофизиология бронхиальных клеток легкого – источника «антимедиаторов» воспаления // Архив патологии. 1999. № 2. С. 20-27.
3. Blandell R. The biology of Clara cells – Review paper. *Int. J. Mol. Med. Adv. Sci.* 2006. No. 2. P. 307-311.
4. Hu T., Sun F., Yu X., Li Q., Zhao L., Hao W., Han W. CC16-TNF- α negative feedback loop formed between Clara cells and normal airway epithelial cells protects against diesel exhaust particles exposure-induced inflammation. *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13. No. 15. P. 19442-19459.
5. Горячкина В.Л., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кузнецов С.Л. Современные представления о гистофизиологии бронхиальных экзокриноцитов // Морфология. 2020. Т. 157. № 1. С. 93-97.
6. Reynolds S.D., Malkinson A.M. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010. Vol. 42. No. 1. P. 1-4.
7. Целуйко С.С., Намакюнова В.С., Красавина Н.П., Чжоу С.Д., Ли Ц. Идентификация и локализация стволовых клеток в органах дыхательной системы (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. № 52. С. 121-128.
8. Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Cao L., Zhang L., Zhou X., Sun Z. Macrophages participate in local and systemic inflammation induced by amorphous silica nanoparticles through intratracheal instillation. *Int. J. Nanomedicine*. 2016. No. 11. P. 6217-6228.
9. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Добыш А.А., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Влияние наночастиц диоксида кремния на морфологию внутренних органов у крыс при пероральном введении // Анализ риска здоровью. 2016. № 4. С. 80-94.
10. Юкина Г.Ю., Половников И.В., Сухорукова Е.Г., Журавский С.Г., Галагудза М.М. Морфологический анализ респираторного отдела легких крыс после парентерального введения наночастиц диоксида кремния // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170. № 7. С. 112-117.
11. Полякова В.С., Боркина А.Н. Морфофункциональная характеристика бронхиальных экзокриноцитов (клеток Клара) у людей зрелого возраста // Морфология. 2008. Т. 134. № 5. С. 36-39.
12. Kersting M., Olejnik M., Rosenkranz N., Loza K., Breisch M., Rostek A., Westphal G., Bünger J., Ziegler N., Ludwig A., Köller M., Sengstock C., Eppe M. Subtoxic cell responses to silica particles with different size and shape. *Sci Rep.* 2020. Vol. 10. No. 1. P. 21591.
13. Inoue M., Sakamoto K., Suzuki A., Nakai S., Ando A., Shiraki Y., Nakahara Y., Omura M., Enomoto A., Nakase I., Sawada M., Hashimoto N. Size and surface modification of silica nanoparticles affect the severity of lung toxicity by modulating endosomal ROS generation in macrophages. *Part Fibre Toxicol.* 2021. Vol. 18. No. 1. P. 21.
14. Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г., Половников И.В., Крыжановская Е.А., Журавский С.Г. Макрофаги респираторного отдела легких крыс после однократного парентерального введения наночастиц диоксида кремния различного размера // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11. № 3. С. 114-117.

УДК 577.353:611

РАЗРАБОТКА ИНДЕКСА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА АКУСТИЧЕСКОГО ПОЛЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А.

*Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения
Российской академии наук, Магадан, e-mail: neurokib@mail.ru*

Для мониторинга индивидуального здоровья разработан индекс индивидуального здоровья. Индекс включает напряжение адаптационных механизмов, срыв адаптации и обострение хронических заболеваний, все стадии развития воспалительного процесса, восстановление функций или регенерацию структур организма, наличие пролиферативных заболеваний, доброкачественных и злокачественных опухолей. Индекс индивидуального здоровья создан на основе технологии исследования микровибраций головного мозга с использованием разработанного нами медицинского аппарата «Регистратор спектра микровибраций головного мозга РС АЭГ-01». Проведены исследования индекса индивидуального здоровья по группам состояния здоровья от практически здорового человека до наличия онкологического заболевания, при этом индекс индивидуального здоровья изменялся от 1,2 до 8 единиц. Приведены примеры расчета индекса индивидуального здоровья при длительном наблюдении за практически здоровым человеком, за пациентом с хроническим заболеванием в стадии ремиссии, при наблюдении за пациентом с онкологическим заболеванием. Предложенный метод измерения индекса индивидуального здоровья может быть использован при решении многочисленных медицинских задач, которые возникают при лечении и длительном мониторинге индивидуального здоровья пациента, отборе контингентов среди практически здоровых людей для работы в условиях Севера и Дальнего Востока.

Ключевые слова: микровибрации головного мозга человека, частотная матрица множества функциональных состояний, индекс индивидуального здоровья

DEVELOPMENT OF AN INDEX OF INDIVIDUAL HEALTH BASED ON THE ANALYSIS OF THE ACOUSTIC FIELD OF THE BRAIN

Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Lebedev Yu.A.

*Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,
Magadan, e-mail: neurokib@mail.ru*

To monitor individual health, an index of individual health has been developed. The index includes stress of adaptive mechanisms, failure of adaptation and exacerbation of chronic diseases, all stages of the development of the inflammatory process, restoration of functions or regeneration of body structures, the presence of proliferative diseases, benign and malignant tumors. The index of individual health was created on the basis of the technology for studying microvibrations of the brain using the medical apparatus developed by us "Recorder of the spectrum of microvibrations of the brain RS AEG-01". Studies of the index of individual health in groups of health status from a practically healthy person to the presence of an oncological disease were carried out, while the index of individual health varied from 1.2 to 8 units. Examples of calculating the individual health index during long-term observation of a practically healthy person, a patient with a chronic disease in remission, and a patient with an oncological disease are given. The proposed method for measuring the index of individual health can be used to solve numerous medical problems that arise during the treatment and long-term monitoring of the patient's individual health, the selection of contingents among practically healthy people for work in the conditions of the North and the Far East.

Keywords: microvibrations of the human brain, frequency matrix of the set of functional states, index of individual health

Мониторинг состояния индивидуального здоровья и правильная ранняя диагностика патологических состояний лиц, проживающих в экстремальных природно-климатических условиях (например, в условиях севера), имеют особо важное значение для проведения лечебно-профилактических мероприятий и оценки их эффективности. В основе мониторинга лежат интегральные показатели здоровья. Наиболее часто для мониторинга здоровых людей используется ритм сердца [1]. Математический анализ сердечного ритма широко применяется в медицине как один из наиболее информативных методов оценки состояния организма [2–4]. Регистрация и анализ

ЭЭГ считаются наиболее важным методом выявления нарушений мозговых функций. Анализ ритмических ЭЭГ-паттернов характеризует широкий спектр функциональных состояний организма [5–7]. Однако систем мониторинга по оценке функционального состояния организма человека на основе ЭЭГ разработано не было.

Для индивидуального мониторинга состояния здоровья актуальной является разработка неинвазивных инструментальных методов диагностики интегральных показателей различных функций и систем организма, а также оценки ранних форм различных патологических состояний, включая онкологические заболевания.

Цель исследования – разработать индекс индивидуального здоровья (ИИЗ) на основе спектрального анализа микровибраций головного мозга.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования носил «учебный» характер. Исследовались здоровые и больные люди с подтвержденным диагнозом. Всего обследованы 479 человек в возрасте от 35 до 70 лет. Критерием исключения являлось наличие в анамнезе неврологических заболеваний.

Для верификации состояния здоровья обследуемого пациента были использованы выписки из карт профилактического осмотра, истории болезни, опрос пациента. Для практически здоровых людей использовался аппарат «Варикард» для спектрального анализа ритма сердца, оценки напряжения адаптационных механизмов, оценки уровня здоровья по показателям ПАРС (система Светофор).

Индекс индивидуального здоровья создавался на основе технологии исследования микровибраций головного мозга с использованием разработанного нами лабораторного образца медицинского аппарата «Регистратор спектра микровибраций головного мозга РС АЭГ-01» [8].

В качестве датчиков применялись пьезокерамические элементы, помещенные в силиконовую оболочку. Датчики регистрируют вибрации поверхности головы, связанные с перистальтикой гладкой мускулатуры, сосудов и, возможно, стенок нервных клеток.

В результате спектрального анализа микровибраций формируется спектральная многочастотная матрица, анализ которой может дать полную информацию о состоянии организма человека [9].

Статистическая обработка данных показателей проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ Excel-97 и Statistica-10. Исследование выполнено в соответствии с Федеральными законами № 323 от 21.11.2011 г. и № 152 от 27.07.2006 г. У всех участников оформлено письменное информированное согласие о добровольном участии.

Описанные выше способы рассчитаны для оценки психофизиологического состояния, напряжения адаптационных механизмов практически здоровых людей. Они не в полной мере пригодны для измерения уровня здоровья и могут давать значительные ошибки при обследовании больных.

Измерение уровня здоровья организма человека должно учитывать по возможности все стадии развития патологического процесса – напряжение адаптационных

механизмов, срыв адаптации и обострение хронических заболеваний, все стадии развития воспалительного процесса, восстановление функций или регенерация структур организма, наличие пролиферативных заболеваний, доброкачественных и злокачественных опухолей.

В монографии [9] впервые был опубликован способ расчета индекса индивидуального здоровья на основе спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга. При проведении исследований было обнаружено, что площадь асимметрии огибающих спектра между правым и левым полушариями головного мозга пропорциональна выраженности очага патологически усиленного возбуждения. Весь спектральный диапазон был разбит на пять участков (F1, F2, F3, F4, F5+F6+F7), каждый из которых отвечал за активность различных групп висцеральных рецепторов и имел свой весовой коэффициент (от 1 до 5,5 ед.). При этом комбинация активности различных участков спектра позволяла различать стадии воспалительного процесса – спазм гладкой мускулатуры, ишемическая гипоксия, активное воспаление, венозный стаз, регенерация органа. Рассчитывалась суммарная площадь асимметрии огибающих спектра по всему частотному диапазону 0,13–27 Гц с учетом весов каждого спектрального участка. Шкала ИИЗ была представлена состояниями от здоровых до больных с обострением заболевания в диапазоне от 1 до 6 единиц.

Регистрация и спектральный анализ микровибраций головного мозга велись в височно-теменных отведениях [10]. Спектральный анализ имел особенности: в частотном диапазоне 0,13–27 Гц выделялись 840 спектральных гармоник со временем суммации кадра информации 160 сек. Недостатком способа явилась нечувствительность ИИЗ к онкологическим заболеваниям на любых стадиях развития.

Основная цель – повышение точности оценки состояния организма человека, возможность его использования для определения преморбидных и нозологических состояний, включая различные стадии воспалительных процессов и риск развития онкологического заболевания.

Для достижения поставленной цели использован спектральный анализ механических микровибраций головного мозга. Производилось разделение спектра на n частотных участков (13,5–27 Гц; 6,9–13,5 Гц; 3,4–6,9 Гц; 1,7–3,4 Гц; 0,13–1,7 Гц), характеризующих функциональное состояние различных групп висцеральных рефлексов, сумму асимметрии амплитуд (площа-

ди) огибающих спектра правого и левого полушария для каждого участка с учетом весового коэффициента S_i (2, 5, 7, 6, 3). Далее производится подсчет количества спектральных гармоник с минимальными значениями амплитуды спектра по обоим полушариям ($m \leq 0,05$), умножается на весовой коэффициент S_0 (0,35) и добавляется к сумме площадей асимметрии огибающей спектра.

Диапазоны полученного индекса индивидуального здоровья подразделяются на следующие состояния:

- практически здоровые – 1,2–3,0;
- здоровые с функциональными отклонениями, снижением сопротивляемости организма – 3,1–3,9;
- здоровые в стадии компенсации хронических заболеваний, функциональные возможности организма сохранены – 4,0–4,9;
- больные в стадии субкомпенсации хронических заболеваний, функциональные возможности организма снижены – 5,0–5,4;
- больные с обострением заболевания, функциональные возможности организма значительно снижены – 5,5–6,0;
- больные с риском развития или наличия онкологического заболевания – 6,1–8,0.

По величине полученного количественного критерия был определен индекс оценки состояния индивидуального здоровья, который далее, при мониторинге, можно ис-

пользовать для построения динамического ряда оценки состояния здоровья пациента.

В условиях практического применения в медицине имеют значение скорость и надежность регистрируемых данных. Был изучен более практичный метод: метод регистрации механических микровибраций головного мозга, которые связаны с нейроваскулярным рефлексом, механическими проявлениями изменения тонуса разветвленного поля внутримозговых сосудов и непосредственно связаны с активностью нервных клеток [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Примеры конкретного выполнения

На рисунке 1 показан пример мониторинга индекса индивидуального здоровья при наблюдении за практически здоровым человеком А1. ИИЗ=3,0. Пациент А1 входит в группу «здоровые с нормальным развитием и сбалансированными функциями».

На рисунке 2 показан пример мониторинга индекса индивидуального здоровья при наблюдении за пациентом Г с хроническим заболеванием в стадии ремиссии (хронический гастрит). ИИЗ=4,8. Пациент Г входит в группу «здоровые в стадии компенсации хронических заболеваний, функциональные возможности организма сохранены».

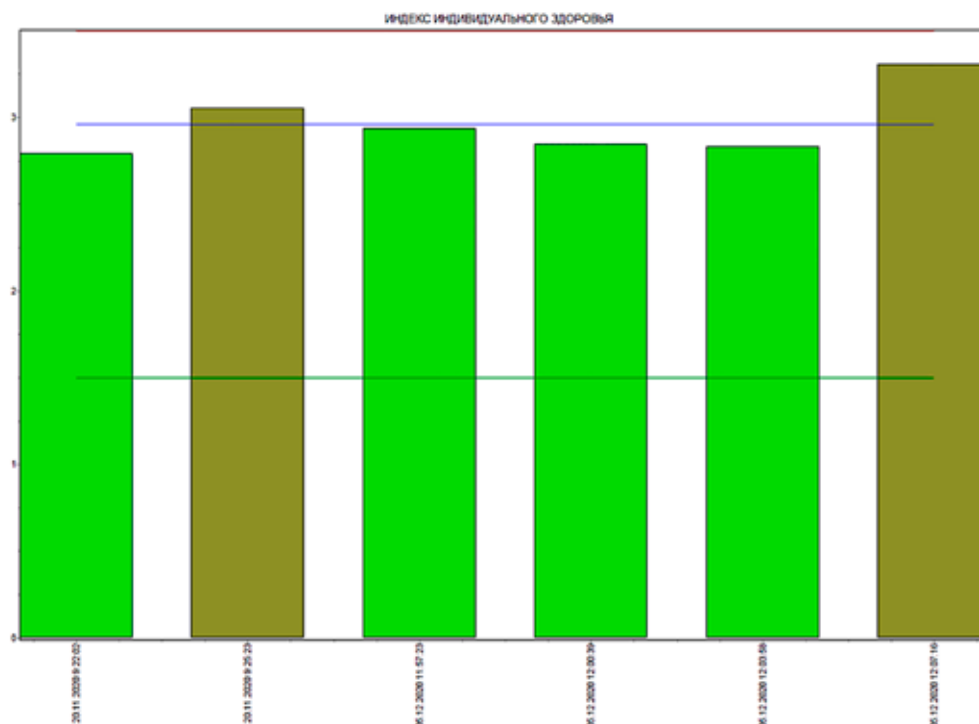


Рис. 1. Пример расчета индекса индивидуального здоровья при наблюдении за практически здоровым человеком А1

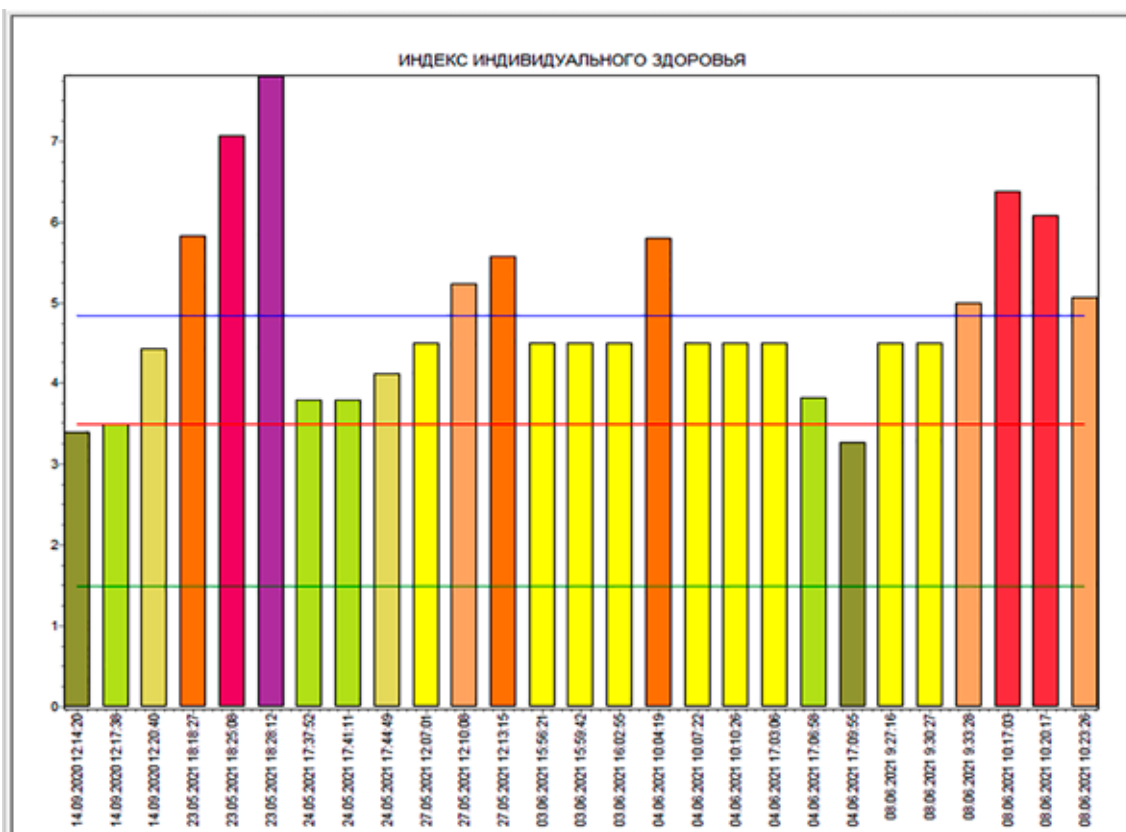


Рис. 2. Пример расчета индекса индивидуального здоровья при наблюдении за пациентом G с хроническим заболеванием в стадии ремиссии (хронический гастрит)

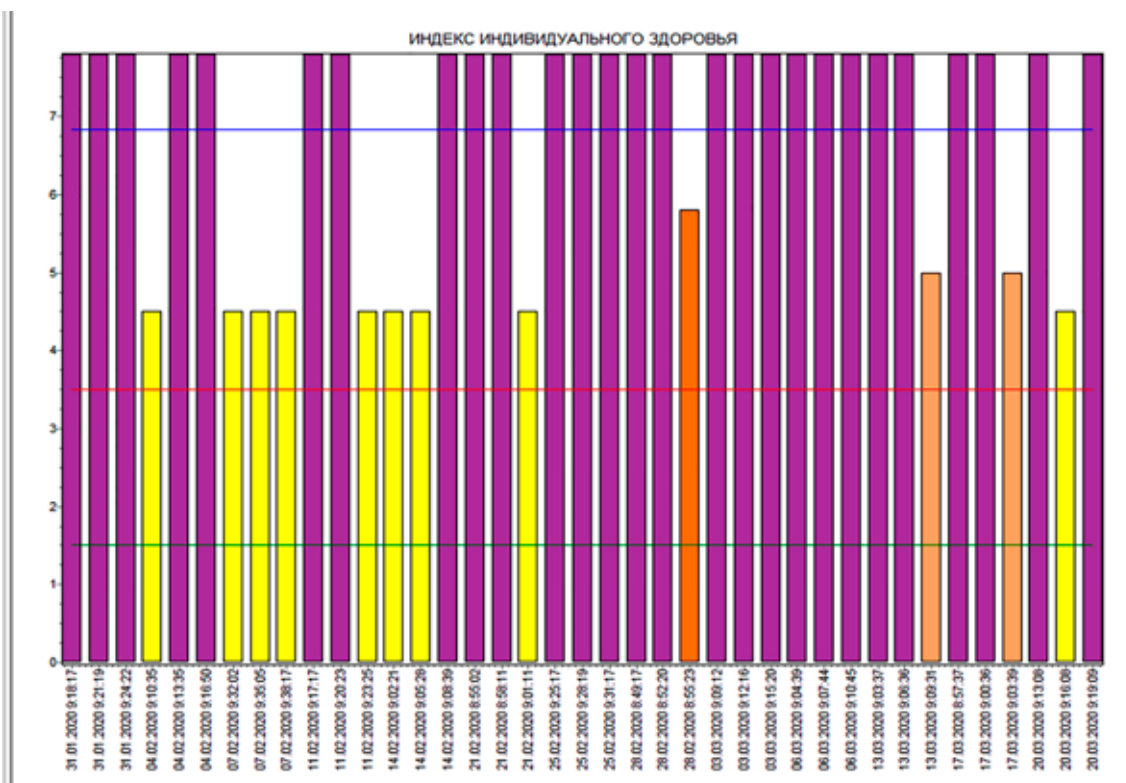


Рис. 3. Пример расчета индекса индивидуального здоровья при наблюдении за пациентом R с онкологическим заболеванием

Статистика групп при исследовании ИИЗ

п/п	Состояние здоровья	ИИЗ (доверительный интервал $p=0,05$)	Количество человек	Возраст
1	Практически здоровые	1,2–3,0	150	35–47
2	Здоровые с функциональными отклонениями	3,1–3,9	37	35–47
3	Здоровые с компенсацией хронических заболеваний	4,0–4,9	48	35–47
4	Больные с субкомпенсацией хронических заболеваний	5,0–5,4	39	39–53
5	Больные в стадии обострения заболевания	5,5–6,5	80	41–55
6	Больные с риском развития онкологического заболевания (исключены заболевания крови)	6,6–8,0	125	55–70

На рисунке 3 показан пример мониторинга индекса индивидуального здоровья при наблюдении за пациентом R с онкологическим заболеванием (рак предстательной железы 4-й стадии). ИИЗ=7,6. Пациент входит в группу «больные с риском развития онкологического заболевания».

Результаты исследований ИИЗ по группам состояния здоровья представлены в таблице. При этом люди были расположены по состоянию здоровья от идеального здоровья до онкологического заболевания 4-й стадии. ИИЗ изменялся от 3,0 до 7,8 единицы.

Программа распознавала правильное отнесение к группам с чувствительностью 0,82 и специфичностью 0,78.

Выводы

Оценка уровня здоровья человека является актуальнейшей задачей теории и практики медицины. В настоящее время при решении различных задач уровень здоровья исследуют отдельно у практически здоровых людей в рамках донозологического подхода или только больных людей в рамках нозологического подхода [1–3].

На основе спектрального анализа микровибраций головного мозга удалось разработать методику, совмещающую в себе оба этих подхода: измерение напряжения адаптационных механизмов, срыв адаптации и обострение хронических заболеваний, все стадии развития воспалительного процесса и восстановления структур [9]. Впервые в индекс индивидуального здоровья введен признак – риск развития или наличие онкологического заболевания [10].

Индекс индивидуального здоровья создан на основе исследования микровибраций головного мозга с использованием разработанного нами медицинского аппарата: «Регистратор спектра микровибраций головного мозга РС АЭГ-01» – и более технологичен в сравнении с регистрацией ЭЭГ сигналов [8, 10].

Предложенный способ измерения индекса индивидуального здоровья может быть использован при решении многочисленных медицинских задач, которые возникают при лечении и длительном мониторинге индивидуального здоровья пациента, отборе контингентов среди практически здоровых людей для работы в условиях Севера и Дальнего Востока.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 236 с.
3. Соболев А.В., Рябыкина Г.В. Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа вариабельности синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограмме двойных изломов // Медицинский алфавит. 2017. № 1(14). С. 22–27.
3. Гаврилова Е.А. Ритмокардиография в спорте: монография СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. 164 с.
4. Шлык Н.И., Гаврилова Е.А. Анализ вариабельности сердечного ритма в контроле за тренировочной и соревновательной деятельностью спортсменов на примере лыжных видов спорта // Лечебная физическая культура и спортивная медицина. 2016. № 1 (133). С. 17–23.
5. Левицкая О.С., Лебедев М.А. Интерфейс мозг-компьютер: будущее в настоящем // Вестник РГМУ. 2016. Т. 2. С. 4–16.
6. Сотников П.И. Выбор оптимальных частотных диапазонов сигнала электроэнцефалограммы в интерфейсе мозг-компьютер // Наука и образование. 2015. № 6. С. 217–234.
7. Сотников П.И. Выделение характерных признаков сигнала электроэнцефалограммы с помощью анализа энтропии // Наука и образование. 2014. № 11. С. 555–570.
8. Патент на полезную модель № 202454 Российская Федерация, МПК⁵¹ А61В 5/0476(2020.08) Регистратор спектра микровибраций головного мозга // Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Лебедев Ю.А., Зубков И.А. / НИЦ «Арктика» ДВО РАН (RU), Заявка № 2020125873; Приоритет 04.08.2020; опубл. 18.02.2021. Бюл. №5.
9. Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Рыбченко А.А. Функционально-топическая диагностика организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга. Владивосток: Дальнаука, 2011. 206 с.
10. Патент № 2661098 Российская Федерация, МПК⁵¹ А61В 5/05. Способ экспресс диагностики онкологического заболевания // Рыбченко А.А., Шабанов Г.А., Максимов А.Л., Ищенко В.Н., Крыжановский С.П. / НИЦ «Арктика» ДВО РАН (RU), ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России (RU); МО ДВО РАН (RU) Заявка № 2016127302; заявл. 06.07.2016; опубл. 11.07.2018. Бюл. №20.

СТАТЬИ

УДК 616-053.2

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ**Давыдова Н.О., Артемова Н.Э., Азарова Е.В., Мещерякова А.И.***ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург,
e-mail: kwan111@yandex.ru*

В статье представлены особенности организации реабилитации детей в Оренбургской области на базах медицинских организаций, имеющих лицензию на данный вид деятельности. Приведены данные анализа реабилитации детей в ГАУЗ ДГКБ г. Оренбурга. Описаны принципы организации реабилитации инвалидов в условиях реформы данного вида медицинской деятельности. Определены пути повышения результативности и эффективности процесса реализации индивидуальных программ реабилитации и абилитации детей. Обоснована необходимость подготовки кадров для мультидисциплинарной команды: врачей, средних медицинских работников, специалистов физической терапии и эрготерапевтов, медицинских логопедов и психологов. Проведен анализ нормативной базы. Методологию работы составило изучение различных видов общественных отношений: организационно-правовых, организационно-методических, комплексных, системных, статистических. В качестве методов исследований использовали: аналитический, сравнительный, научно-организационный, формально-юридический анализ. Ключевой проблемой остается подготовка кадров для мультидисциплинарной команды как врачебных специальностей, так и среднего медсестринского персонала, а также специалистов по физической терапии и эрготерапевтов, медицинских логопедов и психологов, дефектологов, нутрициологов. Кроме этого, в Оренбургской области медицинская реабилитация (МР) не проводится детям в рамках телемедицины, хотя такой способ проведения реабилитации особенно важен и оптимален в условиях пандемии. Наша работа направлена на более глубокое изучение данной проблемы.

Ключевые слова: система реабилитации и абилитации детей, инвалидов, межведомственное взаимодействие, реабилитационная организация

**FEATURES OF THE REHABILITATION PROCESS
OF CHILDREN IN THE REGION****Davydova N.O., Artemova N.E., Azarova E.V., Meshcheryakova A.I.***Orenburg state medical University, Orenburg, e-mail: kwan111@yandex.ru*

In the article are presents the features of the organization of rehabilitation of children in the medical organizations of Orenburg region, which had licensed for this type of activity. The data of the analysis of rehabilitation of children in the Orenburg's Children's City Clinical Hospital are presented. The principles of the organization of rehabilitation of disabled children of the reforms conditions of this type of medical activity are described. The ways of increasing the effectiveness and efficiency of the process of implementing individual rehabilitation and habilitation programs for children were identified. The necessity of personnel training for a multidisciplinary team has been substantiated: doctors, nurses, physical therapy specialists and occupational therapists, medical speech therapists and psychologists. The analysis of the regulatory framework has been carried out. The methodology of the work was the study of various types of public relations: organizational and legal, organizational and methodological, complex, systemic, statistical. The following research methods were used: analytical, comparative, scientific-organizational, formal-legal analysis. The key problem remains the training of personnel for a multidisciplinary team, both medical specialists and nursing staff, as well as specialists in physical therapy and occupational therapists, medical speech therapists and psychologists, nutritionists. In addition, in the Orenburg region, medical rehabilitation (MR) did not carried out for children within the framework of telemedicine, which is especially important and optimal in a pandemic. Our work has been aimed at further studying this issue.

Keywords: system of rehabilitation and habilitation of children, disabled people, interdepartmental interaction, rehabilitation organization

В настоящее время реабилитацию и абилитацию детей, в том числе детей-инвалидов, осуществляют в реабилитационных медицинских организациях различного уровня [1, 2]. В Конвенции о правах инвалидов, ратифицированной Российской Федерацией, указано, что реабилитация инвалидов – это достижение и сохранность максимальной независимости. Это касается физических, умственных, социальных и профессиональных способностей с полным включением людей во все аспекты жизни [3, 4].

Данная научная статья опирается на ст. 7 Конвенции Организации Объединенных

Наций «Дети-инвалиды», где указано, что государственные органы должны обеспечивать детей-инвалидов всеми правами человека и предоставлять им свободу действия наравне с другими детьми [5, 6].

Реабилитация и абилитация детей-инвалидов – процесс межведомственный. И не всегда подходы разных ведомств к ребенку-инвалиду совпадают с медицинскими, что создает определенные трудности ребенку и его семье.

Цель данной работы заключается в анализе всего процесса реабилитации и абилитации детей, в том числе детей-инвалидов, в Оренбургской области.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ нормативной базы. Методологию работы составило изучение различных видов общественных отношений: организационно-правовых, организационно-методических, комплексных, системных, статистических. Использованы данные медицинских информационных систем («Антибиотик+» и РМИС, сегмент ЕГИСЗ) о работе реабилитационной службы ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга за 2019–2021 гг.

В качестве методов исследований использовали: аналитический, сравнительный, научно-организационный, формально-юридический анализ [7–11].

Результаты исследования и их обсуждение

Сформированная в Оренбургской области система оказания помощи детям по медицинской реабилитации (МР) и абилитации детей, в том числе инвалидов, имеет свои особенности. Это отсутствие I этапа реабилитации детей; II этап реабилитации осуществляют в первой группе МО (реабилитационные отделения медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь детям), представленных ГБУЗ ГБСП г. Бузулука, отделениями реабилитации санаторно-курортных организаций АО «Санаторий “Дубовая роща”» и ГУП «Санаторий “Южный Урал”»; второй группы нет; третья группа (реабилитационные отделения медицинских организаций, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, помощь детям) представлена ГАУЗ ДГКБ г. Оренбурга, отделением реабилитации для детей до 1 года в условиях круглосуточного стационара.

Нормативной базой данного вида медицинской деятельности в Оренбургской области являются: Федеральный закон № 323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором впервые было введено понятие медицинской реабилитации; Порядок организации медицинской реабилитации детей (приказ Министерства здравоохранения РФ от 23.10.2019 г. № 878н); приказ Министерства труда РФ от 03.09.2018 № 572н «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист по медицинской реабилитации”». Региональные документы, регламентирующие данную деятельность: распоряжение «Об организации медицинской реабилитации несовершеннолетних на территории Оренбургской области» № 798 от 18.04.2017 г.; распоряжение «Об организа-

ции медицинской реабилитации новорожденным и детям раннего возраста Оренбургской области» № 2114 от 02.10.2017 г.

Ключевая мощность реабилитационной службы в субъекте, в том числе по профилям заболеваний (стационарные койки / койки в дневном стационаре), всего: 218 коек (из них 159 – стационар, 69 – дневной стационар); неврология – 109; травматология и ортопедия – 24; соматические – 95.

Медицинская помощь по медицинской реабилитации детей реализуется на базах МО Оренбургской области: ГБУЗ «Областной Соль-Илецкий центр медицинской реабилитации»; ГБУЗ «Городская больница» г. Бузулука, отделение восстановительного лечения, Оренбургская область, г. Бузулук; ГАУЗ «Детская городская клиническая больница» г. Оренбурга, отделение реабилитации, г. Оренбург; ГАУЗ «Детская городская клиническая больница» г. Оренбурга, отделение реабилитации детей до 1 года, г. Оренбург; ГУП «Санаторий “Южный Урал”», г. Орск; АО «Санаторий “Дубовая роща”», Оренбургский р-н, п. Нежинка; кабинет катамнеза в ОПЦ. ГБУЗ ОКБ № 2, г. Оренбург. На базе ГАУ «Детский образовательно-оздоровительный центр “Солнечная страна”», находящегося в ведомстве министерства образования области, проводится комплексная реабилитация детей с синдромом Дауна, ДЦП, патологией опорно-двигательного аппарата и соматическими заболеваниями. В реабилитационных центрах, подведомственных министерству социального развития области, также проводятся реабилитация и социализация детей-инвалидов и их семей.

Маршрутизация детей проводится в соответствии со шкалой маршрутизации (ШРМ): в дневном (2 балла по ШРМ) или в круглосуточном стационаре (3–6 баллов), где 2 балла ШРМ соответствуют легким ограничениям жизнедеятельности, а 6 баллов ШРМ – тяжелым, и МР осуществляется в условиях реанимации. Кроме этого, данная шкала дифференцирует стоимость страховой оплаты случая (увеличение в 8 раз для больного с 6 баллами по ШРМ с заболеваниями ЦНС). ШРМ используется для клинико-статистических групп: МР пациентов с заболеваниями ЦНС; МР пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и ПНС; медицинской кардиореабилитации и при других соматических заболеваниях (ПИТ-синдром, пост реанимационный).

Новый порядок организации медицинской реабилитации детей (приказ Министерства здравоохранения РФ от 23.10.2019 г.

№ 878н) предусматривает этапность проведения медицинской реабилитации в зависимости от уровня курации пациента и уровня медицинского учреждения.

1-й этап медицинской реабилитации детей – это острый период, с V уровнем курации ребенок направляется в ОРИТ или ПИТ; при IV уровне курации – в круглосуточный стационар профильных отделений.

2-й этап – окончание острого периода или хроническое течение основного заболевания вне обострения. С IV и III уровнем курации дети направляются в стационар реабилитационных центров или в отделения МО.

3-й этап – окончание острого периода или травмы, при хроническом течении заболевания вне обострения. При III, II,

I уровнях курации помощь оказывается в условиях дневного стационара и/или в амбулаторных условиях в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь [12, 13].

В качестве иллюстрации результата реформы медицинской деятельности в сфере реабилитации детей в регионе приводим опыт Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница» г. Оренбурга.

В ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга создана трехуровневая система медицинской реабилитации (МР) (рис. 1), которая позволяет осуществить комплексные реабилитационные мероприятия силами мультидисциплинарной команды (МДК) (рис. 2).

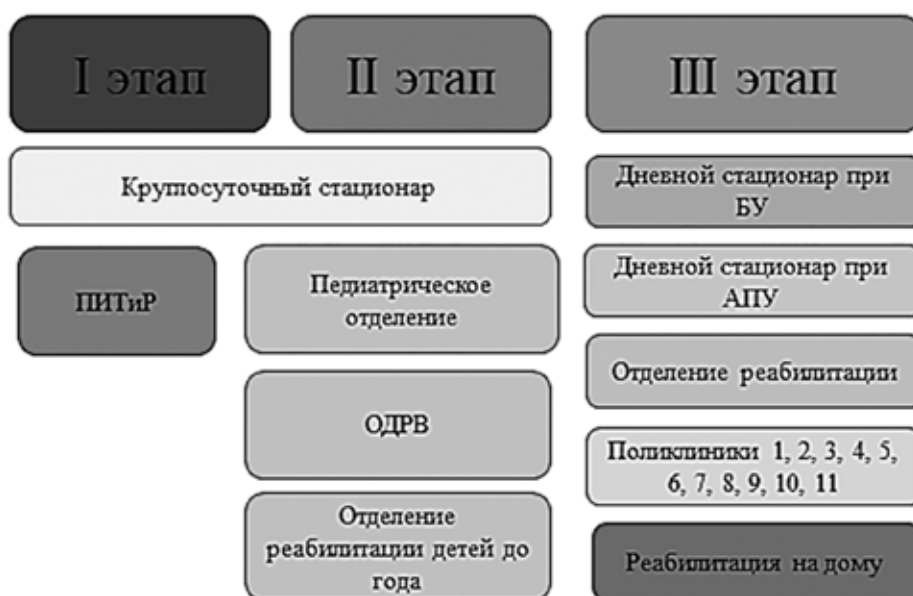


Рис. 1. Структура МР в ГАУЗ «ДГКБ»



Рис. 2. МДПК ГАУЗ «ДГКБ»

За счет этого реализуется преемственность в лечении детей V–I групп курации в пределах одной медицинской организации и повышается реабилитационный потенциал детей, что улучшает результаты проводимых реабилитационных мероприятий.

Медицинской реабилитацией в детской городской клинической больнице г. Оренбурга непосредственно занимаются: отделение реанимации и интенсивной терапии круглосуточного стационара; отделение реабилитации в круглосуточном стационаре и отделение реабилитации (дневной стационар).

Согласно уровню курации по приказу № 878н от 23.10.2019 г. «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» в ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга лечатся пациенты: IV–V уровень (выраженные нарушения функции) – в стационаре на ул. Комсомольская, 200; II–III уровень (умеренные и средней степени нарушения) – в отделении реабилитации на ул. Кобозева, 12; I–II уровень (минимальные и умеренные нарушения) – в 11 поликлиниках г. Оренбурга. Наличие этой системы позволяет вести ребенка с V по I уровень курации, непрерывно переводя ребенка с одного этапа реабилитации на другой.

Таким способом реабилитируют детей с 1 года до 18 лет независимо от сроков заболевания при условии стабильности состояния пациента и наличия перспективы восстановления функции (реабилитационного потенциала). При этом риск развития осложнений не должен превышать перспективу восстановления функций. Кроме этого, не должно быть противопоказаний к проведению отдельных методов медицинской реабилитации.

В каждом реабилитационном отделении созданы мультидисциплинарные реабилитационные команды, в состав которых входят врачи-педиатры, врачи-неврологи, врачи реабилитационной медицины, а также

физиотерапевты, рефлексотерапевты, врачи ЛФК, психологи и логопеды. Заняты в процессе реабилитации методисты и инструкторы ЛФК, массажисты, медсестры кабинетов физиотерапии. Занятия по психологии и логопедии проводят соответствующие специалисты (табл. 1).

На каждом этапе состояние ребенка оценивают по доменам Международной классификации функционирования (МКФ, International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)). По ним же ставят реабилитационный диагноз (список проблем пациента) и реабилитационный потенциал: низкий, высокий, средний. Данная оценка позволяет определиться с составом междисциплинарной команды, целью и задачами реабилитации.

Проанализирована структура заболеваемости детей, проходящих реабилитацию в ГАУЗ «ДГКБ» в 2019–2021 гг. Обратило на себя внимание увеличение числа пациентов, находящихся на реабилитации с бронхолегочными заболеваниями, в 2021 г.: с 7 до 20% (табл. 2), что, вероятно, связано с ростом вирусных пневмоний у детей, ассоциированных с COVID-19 в анализируемый период.

Ведущее место на всех этапах реабилитации занимают дети с патологией нервной системы (табл. 2), проходящие нейрореабилитацию 2–3 раза в год.

Методологическими принципами нейрореабилитации и абилитации детей, в первую очередь с перинатальной патологией, являются: раннее начало; персонифицированный (с учетом индивидуальных особенностей) подход с позиций целостного организма; комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов; тесное сотрудничество с семьей больного ребенка; этапность и преемственность: роддом – ОРИТН – отделение для недоношенных детей [14, 15].

Таблица 1

Специалисты МДРК ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга (данные 2019–2021 гг.)

Год	2019	2020	2021
Врачи ЛФК	2	2	2
Инструкторы ЛФК	6	5	5
Рефлексотерапевты	2	2	2
Психологи	5	5	5
Логопеды	6	5	5
Массажисты	15	17	17
Физиотерапевты	9	6	7
Средний медицинский персонал в физиотерапии	12	12	19

Таблица 2

Структура заболеваемости ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга (данные 2019–2021 гг.)

Заболевания	2019 г.		2020 г.		2021 г.	
	Человек	%	Человек	%	Человек	%
ЦНС	1115	78,7	1140	86,9	1078	74,2
Бронхолегочные	123	8,7	87	6,7	290	20
Костно-мышечные	178	12,6	89	6,8	84	5,8

Таблица 3

Исходы заболеваний ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга (данные 2019–2021 гг.)

Исходы	2019 г.		2020 г.		2021 г.	
	Человек	%	Человек	%	Человек	%
Ухудшение	17	1,2	9	0,7	4	0,3
Улучшение	1371	96,8	1283	97,5	1404	96,7
Выздоровление	28	2	24	1,8	44	3
ИТОГО:	1416		1316		1452	

Проблем в семье, где есть ребенок с особыми нуждами, много, они возникают регулярно на разных этапах. Этим родителям необходима своевременная социально-психологическая поддержка. Данные проблемы во многом решает реабилитация детей на дому выездными бригадами. Поэтому обслуживание на дому – очень важная и незаменимая форма работы с семьями, воспитывающими детей-инвалидов [16]. Реабилитация в МО только дополняет и корректирует постоянную «домашнюю работу». Использование кодов МКФ у детей позволяет точно установить объем и методы медицинской реабилитации, определиться в соответствии с выявленными нарушениями с реабилитационным потенциалом и прогнозом. Также это дает возможность сделать более эффективной межведомственную преемственность в реализации социальных услуг и психолого-педагогических мероприятий для детей-инвалидов, в определении форм социального обслуживания и видов медицинской и социальной помощи. Внедрение оптимальных диагностических шкал и тестов в соответствии с современными требованиями доказательной медицины также сделает процесс реабилитации детей более точным и эффективным.

Анализ исхода заболеваний у детей, которые проходили реабилитацию в ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга в 2019–2021 гг., показал уменьшение количества детей, выписанных с ухудшением, с 1,2 до 0,3% и увеличение числа детей с выздоровлением с 2 до 3% (табл. 3).

Эффективная комплексная реабилитация позволяет достичь функциональной компенсации неврологических и нейросенсорных нарушений почти у всех детей со среднетяжелыми и легкими формами перинатальных поражений мозга и у 80% детей с тяжелыми нарушениями (по данным клиники НЦЗД РАМН, 2017). Анализ исхода заболеваний у детей в ДГКБ также подтвердил данную тенденцию у детей с поражением нервной системы (табл. 3).

Заключение

В результате реформы медицинской деятельности в сфере реабилитации детей повысились результативность и эффективность реализации индивидуального плана реабилитации и абилитации детей, в первую очередь ребенка-инвалида. В Оренбургской области внедрены индивидуальные программы ранней помощи, сопровождение инвалида, семьи ребенка-инвалида, а также помощь на дому.

Наряду с этим остаются нерешенными вопросы по организации первого этапа реабилитации детей в условиях реанимационного блока в связи с отсутствием оборудования для тяжелых пациентов, а также четкого алгоритма по своевременной маршрутизации пациентов на всех этапах. Сохраняются трудности межведомственного взаимодействия. Ключевой проблемой остается подготовка кадров для мультидисциплинарной команды, как врачебных специальностей, так и среднего медсестринского персонала, а также специалистов по физической тера-

пии и эрготерапевтов, медицинских логопедов и психологов, дефектологов, нутрициологов. Кроме этого, в Оренбургской области МР редко проводится детям в рамках телемедицины, хотя такой способ проведения реабилитации особенно важен и оптимален в условиях пандемии.

Список литературы

1. Амирханова Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Научное обоснование и принципы ранней реабилитации детей, родившихся с экстремально низкой массой тела // *Детская реабилитация*. 2019. № 1 (1). С. 24–30.
2. ГОСТ Р ИСО 9999-2014 Вспомогательные средства для людей с ограничениями жизнедеятельности. Классификация и терминология. М.: Стандартинформ, 2015. 106 с.
3. Севастьянов М.А., Коробов М.В., Владимирова О.Н., Вардосанидзе О.В., Максимов А.В., Божков И.А. Административные системы и политика правосудия в сфере предоставления инвалидам ассистивных технологий и изделий (технических средств реабилитации) // *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2015. № 3. С. 10–16.
4. Божков И.А., Севастьянов М.А., Бронников В.А. Современная российская модель обеспечения инвалидов техническими средствами реабилитации и перспективы ее совершенствования // *Журнал исследований социальной политики*. 2013. Т. 11. № 2. С. 273–283.
5. Аминова З.М. Научное обоснование системы комплексной медикопсихосоциальной реабилитации детей-инвалидов вследствие детского церебрального паралича: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 328 с.
6. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития // *Вестник восстановительной медицины*. 2013. № 5. С. 4–8.
7. Путиев Л.И. Инвалидность у лиц молодого возраста в Российской Федерации, закономерности ее формирования и стратегия развития профессиональной реабилитации: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2008. 331 с.
8. О предоставлении льгот инвалидам и семьям, имеющим детей-инвалидов, по обеспечению их жилыми помещениями, оплате жилья и коммунальных услуг: постановление Правительства РФ от 27 июля 1996 г. № 901. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/10136025/#ixzz4cXOrtsUj> (дата обращения: 06.02.2023).
9. Каграманов В.И. Комплексная оценка последствий болезни и причин инвалидизации в детской популяции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1996. 19 с.
10. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 512 с.
11. Волобуев А.Н., Захарова Н.О., Романчук Н.П., Романов Д.В., Романчук П.И., Адыширин-Заде К.А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // *Успехи геронтологии*. 2016. Т. 29. № 3. С. 461–470.
12. Владимирова О.Н., Шошмин А.В., Лорер В.В., Малькова С.В., Ачкасов Е.Е. Управление системой комплексной реабилитации и абилитации инвалидов в субъекте Российской Федерации программным методом // *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2019. № 4. С. 30–42.
13. Каднер П., Матти Э.Р. Травматология и ортопедия. Некоторые принципы организации ортопедической помощи в Германии // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова*. 1995. № 1-2. С. 79–82.
14. Хрущева Л.В., Сидоренко О.К. Основные направления и задачи национальной стратегии государства в интересах детей // *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2012. № 4. С. 6–13.
15. Agarwal A., Steele A. Disability Considerations for Infrastructure Programmes. London: Crown, 2016. 31 p. DOI: 10.12774/eod_hd.march2016.agarwaletal.
16. Banks L.M., Mearkle R., Mactaggart I., Walsham M., Kuper H., Blanchet K. Disability and social protection programmes in low- and middle-income countries: a systematic review. *Oxford Development Studies*. 2017. V. 45. Is. 3. P. 223–239.

УДК 616.24-002

ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

¹Мусаев А.Т., ¹Жангелова Ш.Б., ²Нуфтиева А.И., ²Бхат Саджад Ахмад,
³Калдар К.Н., ²Сайед Фахад Али, ¹Орманова А.М., ¹Молдакеримова А.А.,
²Шандел Ритик, ²Рехман Жасмин

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,
e-mail: musaev.dr@mail.ru;

²Международная медицинская школа, UIB, Алматы;

³Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

Коронавирусы принадлежат к семейству РНК-содержащих вирусов, которые способны заражать людей и некоторых животных. Недавно появившийся SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом из семейства Coronaviridae, принадлежащим линии BetaCoV. SARS-CoV-2 относится ко II группе патогенности. Целью данного исследования послужило изучение и выявление клинических и морфологических особенностей летальных исходов пневмоний, вызванных данным вирусом по результатам полимеразной цепной реакции на основе данных патологоанатомического бюро города Алматы. Проведен анализ 65 летальных исходов от COVID-19 пневмоний: мужчин 63%, женщин 37%. Чаще отмечалась двухсторонняя полисегментарная пневмония. На вскрытии специфических макроскопических изменений не выявлено. Микроскопические изменения в легких у умерших с ПЦР-положительным результатом и ПЦР-отрицательным результатом характеризовались развитием респираторного дистресс-синдрома. Фиброз в паренхиме легкого был отмечен уже на ранних сроках, а на поздних сроках – более выраженный с присоединением гнойного экссудата и грибкового поражения. Подводя итоги, отметим, что основными жалобами у больных с диагнозом COVID-19 с ПЦР-положительными и ПЦР-отрицательными результатами, имеющих летальный исход, были жалобы на слабость в 80% случаев и одышку в покое, отмеченную в 60% наблюдений пациентов. У данных пациентов в качестве сопутствующей патологии наиболее часто отмечались артериальная гипертония и сахарный диабет, и также сочетание данных патологий.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, патологическая анатомия, фиброз, лабораторные исследования, клиника

CHARACTERISTICS OF COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA DEPENDING ON THE RESULTS OF POLYMERASE CHAIN REACTION

¹Musaev A.T., ¹Zhangelova Sh.B., ²Nuftieva A.I., ²Sajad Ahmad, ³Kaldar K.N.,
²Sayed Fahad Ali, ¹Ormanova A.M., ¹Moldakerimova A.A.,
²Ritik Chandel, ²Jasmine Rehman

¹Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru;

²International Medical School, UIB, Republic of Kazakhstan, Almaty;

³E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Russian Federation. Meshalkin, Novosibirsk

Coronaviruses belong to a family of RNA viruses that can infect humans and some animals. The recently emerged SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus from the Coronaviridae family belonging to the line of BetaCoV. SARS-CoV-2 belongs to pathogenicity group II. The purpose of this research was to study and identify the clinical and morphological features of deaths from pneumonia caused by this virus according to the results of a polymerase chain reaction (PCR) based on the data of the pathoanatomical bureau of the city of Almaty. An analysis was made of 65 deaths from COVID-19 pneumonia: men 63%, women 37%. Bilateral polysegmental pneumonia was more often noted. No specific macroscopic changes were found at autopsy. Microscopic changes in the lungs in those who died with a positive PCR result and a negative PCR result were characterized by the development of respiratory distress syndrome. Fibrosis in the lung parenchyma was noted already in the early stages, and in the later stages it was more pronounced with the addition of purulent exudate and fungal infection. Summing up, the main complaints in patients diagnosed with COVID-19 with PCR positive and PCR negative results with a fatal outcome were complaints of weakness in 80% of cases and dyspnea at rest noted in 60% of patients. In these patients, arterial hypertension and diabetes mellitus, as well as a combination of these pathologies, were most often noted as concomitant pathologies.

Keywords: COVID-19, pneumonia, pathological anatomy, fibrosis, laboratory research, clinics

Проблема внегоспитальных пневмоний и количество летальных исходов от них осложнилось в настоящее время присоединением новой болезни, обозначенной как COVID-19, причиной возникновения которой является вирус из группы коронавирусов, обозначенный как SARS-CoV-2.

Первым очагом данного заболевания является Китай, провинция Ухань в декабре 2019 года. Тогда COVID-19 вызвал серьезное заболевание легких с развитием острого респираторного синдрома. Впоследствии коронавирус-2 (SARS-CoV-2) спровоцировал пандемию, которая до нынешнего

времени имеет свои последствия. SARS-CoV-2, член семейства бета-коронавирусов, обладает одноцепочечной положительно-полярной нитью РНК с типичными структурными белками, включая белки оболочки, мембран, нуклеокапсида и шипа, которые отвечают за вирулентность вируса [1].

Современным методом для диагностики COVID-19 и дифференциальной диагностики с другими вирусными заболеваниями дыхательной системы является метод полимеразной цепной реакции, раннее рентгенологическое и КТ-исследование легких. Специфичность обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) составляет примерно 95%, но чувствительность ОТ-ПЦР при первоначальном обращении составляет 60–71% из-за характеристик набора, ограничений при отборе проб и транспортировке. Чаще используется не-контрастная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. В недавнем метаанализе КТ органов грудной клетки имела совокупную чувствительность 94% и специфичность 37% [2-4]. COVID-19 имеет различные результаты КТ, а некоторые результаты КТ грудной клетки при COVID-19 могут очень напоминать результаты визуализации некоторых других патологий, проявляющихся воздушно-капельным заболеванием. Морфологический метод посмертного изучения легочной паренхимы также является важным для уточнения клинического диагноза и, соответственно, эпидемиологического прогноза.

Исследования О.В. Зайратьянца и соавторов [5] выявили, что основные морфологические изменения у пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19, локализуются в системе органов дыхания, но вместе с тем нередко поражения других органов и систем. Несмотря на проведенные исследования, авторы полагают, что вопросы патологической анатомии, патогенеза и морфогенеза при COVID 19 остаются еще недостаточно изученными для выработки эффективных лечебных и профилактических мер.

По данным авторов [6], летальные исходы от COVID-19 в Китае в основном отмечаются в группе пожилых лиц старше 60 лет и, как правило, на фоне сопутствующей патологии. Авторы указывают, что смертность в США от коронавирусной болезни наиболее часто отмечена в возрастной группе старше 85 лет и достигает до 27%, в группе от 65 до 84 лет в интервале от 3% до 11%. В Италии и Российской Федерации высокая смертность также отмечается среди лиц пожилого возраста.

Мужчины более подвержены инфицированию SARS-CoV-2 и умирают в 1,5 раза чаще, чем женщины [7; 8].

Цель исследования – изучение и выявление клинических и морфологических особенностей летальных исходов пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в зависимости от результатов ПЦР-исследования на основе данных патологоанатомического бюро города Алматы.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач работы в ходе данного научного исследования был проведен анализ 65 летальных исходов от COVID-19 пневмоний пациентов, находившихся на лечении в инфекционных и провизорных стационарах города Алматы в период эпидемии COVID-19 с начала апреля до начала сентября 2020 года. Все пациенты находились на лечении с клиническим диагнозом тяжелой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, но, несмотря на проведенное лечение, наступил летальный исход. В исследуемую группу вошли случаи тяжелой COVID-19 инфекции, в том числе подтвержденные полимеразной цепной реакцией и не подтвержденные.

Анализ включал изучение клинических данных и данных аутопсии с дальнейшим микроскопическим (гистологическим и гистохимическим исследованием) анализом образцов органов и тканей. Особо тщательно анализу была подвергнута система органов дыхания.

Для изучения клинических данных проанализированы медицинские карты стационарного больного, а именно: анамнез заболевания, количество дней от момента появления первых признаков до момента госпитализации и наступления летального исхода; количество проведенных койко-дней. Систематизированы жалобы и объективные данные. Во всех медицинских картах имелись и учитывались данные о рентгенологическом исследовании и указан процент поражения легочной ткани; изучались общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, электрокардиограмма, проведенное лечение, время инициации и продолжительность ИВЛ. Анализировали возраст, пол, клиническую симптоматику, тяжесть при поступлении и тяжесть течения заболевания, преморбидный фон, проводимую терапию, основной механизм и причину смерти. Особое внимание уделялось сопутствующей патологии и возрасту пациентов.

Во время аутопсии изучены и оценены макроскопические изменения верхних и нижних дыхательных путей, легких и других органов. В каждом случае проводилось микроскопическое исследование не менее 10 образцов ткани легких, взятых из участков с различными макроскопическими изменениями.

Результаты исследования и их обсуждение

По нашим данным, в группе умерших от COVID-19 с ПЦР-положительным

и ПЦР-отрицательным результатом исследования преобладали мужчины, по сравнению с женщинами, в соотношении 63% и 37% (рис. 1).

Наибольшее количество смертей пациентов мужского пола отмечено в возрастной группе от 61 до 80 лет – 23 случая (56%) и в группе 81 год и старше – 10 наблюдений (24%). Среди женщин в возрастной группе 61-80 лет выявлено 11 случаев (45%), и в группе 81 год и старше также 11 случаев (45%).

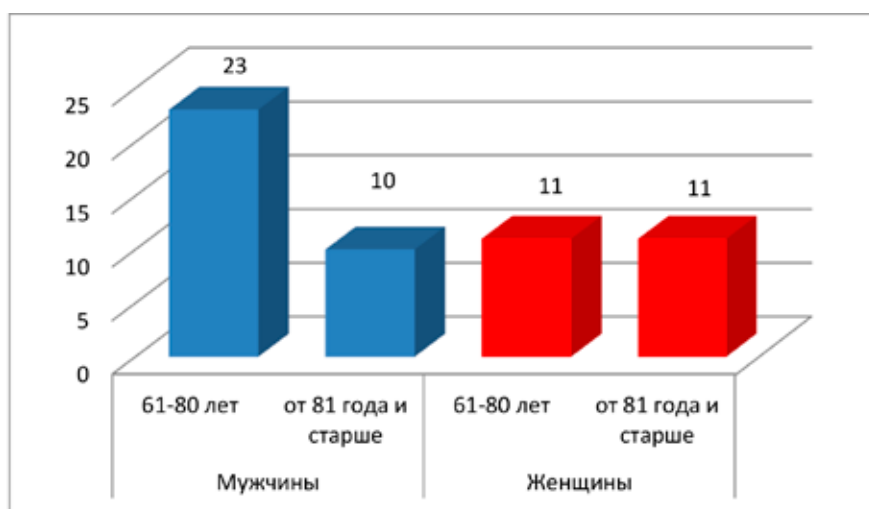


Рис. 1. Распределение количества смертей респондентов по полу и возрасту

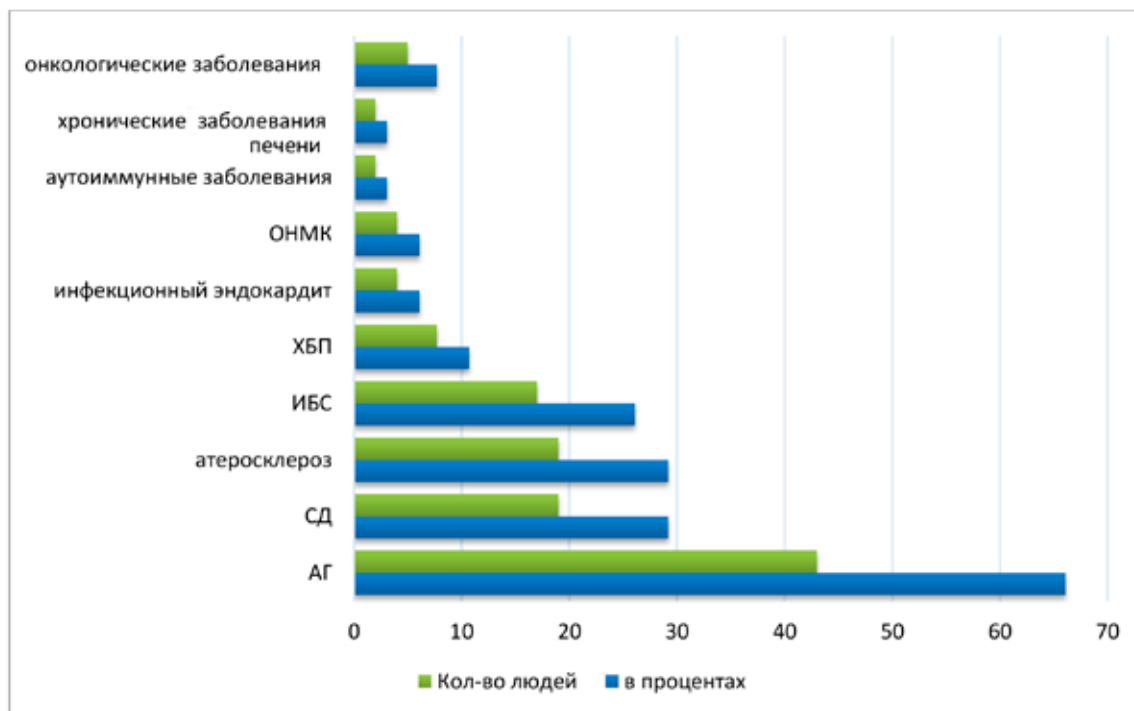


Рис. 2. Количество случаев различных видов сопутствующей патологии

В рубрике сопутствующей патологии наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия (АГ), отмеченная в 43 наблюдениях (66,1%), вторым по частоте встречаемости выявлен сахарный диабет (СД) – в 19 случаях (29,2%) (рис. 2).

Явления атеросклероза отмечены у 19 умерших, что составило 29,2%, хроническая ишемическая болезнь сердца – у 17 умерших пациентов (26,1%), хроническая болезнь почек в 7 случаях (10,7%), онкологические заболевания в пяти наблюдениях (7,69%), первичный инфекционный эндокардит – в четырех случаях (6,1%), острое нарушение мозгового кровообращения – в четырех случаях (6,1%), аутоиммунные заболевания – в двух наблюдениях (3,07%), хронические заболевания печени в двух случаях (3,07%).

Также отмечалось наличие сочетания сопутствующих заболеваний. В частности, пять сопутствующих патологических процессов, выявленных при аутопсии, отмечены у двух умерших и составили 3,07%, четыре заболевания – у шести (9,2%) человек, три заболевания – у 16 (24,6%), два сопутствующих заболевания – у 17 (26,1%), одна сопутствующая патология – у 21 (32,3%). У четырех (6,1%) умерших при вскрытии не выявлено сопутствующей патологии.

При изучении медицинских карт в первую очередь было обращено внимание на жалобы больных при поступлении. Основными в медицинских картах умерших больных с диагнозом COVID-19 были жа-

лобы на слабость, выявленную в 80% случаев, и одышку в покое, отмеченную в 60% наблюдений. Следующей по частоте встречаемости отмечена жалоба на повышение температуры, в группе COVID-19 данный признак выявлялся в 55,3% наблюдений. В обеих группах (ПЦР+ и ПЦР-) отмечен кашель с трудноотделяемой мокротой, причем в первой группе он встречался чаще и составил 49,2%, во второй группе – 40,6%. На боль в грудной клетке чаще жаловались больные с ПЦР+ результатом по сравнению с больными с ПЦР- результатом, что отмечено в 27,6% и 15,6% случаев соответственно.

Чувство першения в горле выявлялось с одинаковой частотой в обеих группах.

Боль в грудной клетке выявлялась чаще у больных с ПЦР+ результатом по сравнению с больными с ПЦР- (27,6% и 15,6%). Чувство боли во всем теле отмечено в группе ПЦР-положительных пациентов в количестве 3% и не выявлено в группе ПЦР-отрицательных. Головная боль чаще выявлялась в группе с ПЦР-отрицательным результатом и составила в наших исследованиях 15,6% наблюдений, тогда как в группе ПЦР-положительных данный признак выявлен в 12,3% случаев (рис. 3).

При рентгенологическом исследовании наиболее часто в группе умерших с положительным результатом ПЦР и отрицательным результатом ПЦР отмечалась двухсторонняя полисегментарная пневмония, составившая в группе с положительным ПЦР 41,6%, в группе с отрицательным ПЦР 58,6%.



Рис. 3. Основные жалобы пациентов с ПЦР-положительными и ПЦР-отрицательными результатами

В случаях проведения пациентам компьютерной томографии были выявлены поражения легочной паренхимы от 34% до 84% в группе с ПЦР-положительным результатом. В группе с ПЦР-отрицательным результатом отмечалось поражение от 25% до 95% легочной ткани.

В общем анализе крови в группе с ПЦР-положительным результатом количество лейкоцитов варьировало от цифр нижней границы нормы до высокого лейкоцитоза, количество эритроцитов снижалось, количество тромбоцитов также снижалось. В группе с ПЦР-отрицательным результатом отмечались как лейкопения, так и лейкоцитоз, эритроциты в подавляющем большинстве случаев оставались в пределах нормы, за исключением двух случаев снижения, тромбоциты не увеличивались количественно, но в 19% случаев наблюдалась тромбоцитопения.

На вскрытии специфических макроскопических изменений не было выявлено. Не были выявлены отличия макроскопической картины в случаях с ПЦР-положительным и ПЦР-отрицательным результатом исследования. Определенные макроскопические особенности выявлены в зависимости от стадии острого респираторного дистресс-синдрома. В случаях летального исхода в первой стадии в обеих группах выявлялось полнокровие и отечность легочной паренхимы, отсутствие блеска плевры, полнокровие трахеи и крупных бронхов. Инфаркты отсутствовали. Поверхность разреза имела ярко-красный или красно-вишневый цвет.

В случаях летального исхода во второй стадии легочная ткань оставалась уплотненной, безвоздушной, темно-красного цвета с поверхности и на разрезе, инфаркты также не были выявлены. В тех случаях, когда длительность заболевания была от 10 суток и больше, на вскрытии отмечалась «мраморность» структуры легочной паренхимы как с поверхности, так и на разрезе.

При микроскопическом исследовании в первой стадии респираторного дистресс-синдрома при COVID-19 изменения в легочной ткани характеризовались отеком и кровоизлияниями как в группе ПЦР-положительных случаев, так и в группе ПЦР-отрицательных наблюдений. Во второй стадии в обеих группах обращала на себя внимание десквамация альвеолоцитов первого и второго порядка, которые находились в просвете альвеол и формировали симпласты. В альвеолоцитах обнаруживались базофильные включения, возможно, частицы вируса, что требует дальнейшего исследования. Гиалиновые мембраны и фокусы

плоскоклеточной метаплазии альвеолярного эпителия выявлялись во всех летальных случаях COVID-19 и носили выраженный характер. Признак характерен для второй пролиферативной стадии заболевания. В третьей стадии COVID-19 характерным морфологическим признаком служит выраженный фиброз, который начинает формироваться уже в первые сутки заболевания, т.е. в экссудативную фазу острого респираторного дистресс-синдрома. Фиброз носил распространенный характер. Соединительная ткань располагалась вокруг сосудов, вокруг бронхов, по межальвеолярным перегородкам, значительно утолщая последние, а также в просвете альвеол, формируя крупные поля. Также характерным является присоединение гнойного экссудата и наличие колоний грибов.

Выводы

1. Летальные исходы от COVID-19 с ПЦР-положительным и ПЦР-отрицательным результатом исследования чаще отмечаются у мужчин, по сравнению с женщинами, в соотношении 63% и 37%. Наибольшее количество смертей пациентов мужского пола отмечено в возрастной группе от 61 до 80 лет.

2. У умерших с COVID-19 при положительном и отрицательном результате ПЦР наиболее часто выявлены артериальная гипертензия и сахарный диабет в качестве сопутствующей патологии. Также отмечалось наличие сочетания сопутствующих заболеваний.

3. Основными жалобами у больных, умерших с диагнозом COVID-19, ПЦР-положительные случаи и ПЦР-отрицательные случаи, были жалобы на слабость, выявленную в 80% случаев, и одышку в покое, отмеченную в 60% наблюдений.

4. При рентгенологическом исследовании наиболее часто в группе умерших с положительным результатом ПЦР и отрицательным результатом ПЦР отмечалась двусторонняя полисегментарная пневмония.

5. На вскрытии специфических макроскопических изменений, характерных только для COVID-19, не было выявлено. Не были выявлены отличия макроскопической картины в случаях с ПЦР-положительным и ПЦР-отрицательным результатом исследования.

6. Микроскопические изменения в легких у умерших с ПЦР-положительным результатом и ПЦР-отрицательным результатом характеризовались развитием респираторного дистресс-синдрома и зависели от сроков и, соответственно, от стадии синдрома.

7. Фибротические изменения в паренхиме легкого отмечены на ранних сроках возникновения пневмонии.

8. На поздних сроках течения патологического процесса отмечается выраженный фиброз, присоединение гнойного экссудата и грибкового поражения.

Список литературы

1. Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 50. No. SI-1. P. 620-632. DOI: 10.3906/sag-2004-168.
2. Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020. Vol. 296. No. 2. P. E32-E40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642.
3. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020. Vol. 296. No. 2. P. E115-E117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432.
4. Kim H., Hong H., Yoon S. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020. Vol. 296. No. 3. P. E145-E155. DOI: 10.1148/radiol.2020201343.
5. Зайратьянц О.В., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас. М. Рязань: Рязанская областная типография, 2020. 116 с.
6. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Том 12. № 1. С. 7-21. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21.
7. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2020. Vol. 34. No. 2. P. 339-343. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
8. Saghazadeh A., Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert review of clinical immunology*. 2020. Vol. 16. No. 5. P. 465-470. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1750954.

СТАТЬИ

УДК 656.02:911.3

**ПОНЯТИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРОДСКОГО
ПАССАЖИРСКОГО ТРАНСПОРТА КАК СИСТЕМЫ****Орехов С.Ю.***ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград,
e-mail: orechow@yandex.ru*

Экономическая деятельность базируется на транспортной системе, которая является одним из видов подобной деятельности. Под ней понимают сложноорганизованную технологическую систему, которая потребляет энергетические, трудовые, природные ресурсы. Целями работы являются анализ принципов, на которых базируется понятие «городской пассажирский транспорт», а также раскрытие специфики по каждому системному признаку. Основное содержание исследования составляют анализ дефиниций понятия «городской пассажирский транспорт» и его характеристика с точки зрения системных признаков. По итогам исследования сделаны выводы о том, что: необходимо формирование понятийного аппарата транспортной городской системы, чтобы определить пути ее развития в современных рыночных условиях; мегаполисы и крупные города России в настоящее время не имеют транспортной системы, которую можно обозначить в качестве интегрированной; по мнению пассажиров, система транспорта в городе должна быть целостной, с централизованной ответственностью определенной организации; целью создания транспортной системы следует полагать повышение уровня удовлетворенности горожан и гостей города осуществляемыми перевозками. Кроме того, был сделан вывод о том, что транспортная система отличается разрозненным характером функционирования элементов. Каждая часть нацелена на конкурентную борьбу и получение выручки. При этом декларируется социальный характер городского пассажирского транспорта. Такие позиции вступают в противоречие, которое необходимо разрешить. Теоретическая значимость исследования заключается в обосновании городского пассажирского транспорта как системы.

Ключевые слова: городской пассажирский транспорт, система пассажирского транспорта, система, транспортная система, транспортная стратегия

**CONCEPT AND CHARACTERISTICS
OF URBAN PASSENGER TRANSPORT AS A SYSTEM****Orekhov S.Yu.***Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, e-mail: orechow@yandex.ru*

Economic activity is based on the transport system, which is one of the types of such activities. It is understood as a complexly organized technological system that consumes energy, labor, and natural resources. The purpose of the work is to analyze the principles on which the concept of “urban passenger transport” is based, as well as to disclose the specifics of each system feature. The main content of the study is an analysis of the definitions of the concept of urban passenger transport and its characteristics in terms of system features. According to the results of the study, conclusions are drawn that: it is necessary to form the conceptual apparatus of the urban transport system in order to determine the ways of development in modern market conditions; megacities and large cities of Russia currently do not have a transport system that can be designated as integrated; according to passengers, the transport system in the city should be holistic, with centralized responsibility of a certain organization; the purpose of the transport system should be understood as the level of satisfaction of citizens and guests of the city with the transportation carried out. In addition, it was concluded that the transport system is characterized by the fragmented nature of the functioning of the elements. Each part is aimed at competition and revenue generation. At the same time, the social nature of urban passenger transport is declared. Such positions come into conflict, which must be resolved. The theoretical significance of the study lies in the justification of urban passenger transport as a system.

Keywords: urban passenger transport, passenger transport system, system, transport system, transport strategy

Система городского пассажирского транспорта носит характер структурированной экономической системы, которая состоит из комплекса компаний, организаций, занятых в формировании и управлении услугами в тот момент, когда производятся пассажирские перевозки. Это также система, в которой действуют информационные и финансовые потоки с целью обслуживания перевозок.

Рынок, связанный с пассажирскими перевозками, завязан на логистических маршрутах, и проходит процесс приспособления потенциала рыночной ниши к потреби-

тельскому спросу через грамотное построение информационного потока, организации обслуживания.

Экспертное сообщество под общественным транспортом подразумевает важную, логистическую, в известной степени самостоятельную, способную к самосовершенствованию систему, которая представляет собой региональную, национальную, международную логистику. Она развивается по эволюционному пути, с цепями поставок, динамикой качественных изменений и инновациями.

Социально-экономическое развитие страны во многом зависит от эффективности транспортной системы. Следовательно, поставленная задача является актуальной. Успех любого мегаполиса связан с системой пассажирского транспорта в городе, эффективная работа пассажирского транспорта обеспечивает комфортабельное, безопасное, качественное обслуживание, в том числе и социальных категорий, у которых нет собственного автотранспорта. Если инфраструктура совершенствуется, как и коммуникации транспорта в городе, то территория развивается стабильно.

Имеющаяся пространственная поляризация регионов, городов, муниципалитетов сглаживается, нивелируется за счет улучшения работы транспортной системы.

Целями исследования являются анализ дефиниций понятия «городской пассажирский транспорт» и характеристика городского пассажирского транспорта с точки зрения системных признаков.

Материал и методы исследования

Методологической базой исследования являются такие методы, как анализ, синтез, обобщение, аналогии.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ дефиниций понятия «городской пассажирский транспорт». Выделение агломераций и компактность в организации города – важная тенденция развития транспортной системы. Большинство городов имеют плотное ядро в центре. Это традиционная пространственная форма. Однако в последние годы появляются территории с дисперсионной формой организации, в которых высока автомобилизация. Экономическая жизнеспособность граждан, государственные, муниципальные, деловые организации, само городское пространство зависят от портов, аэропортов, железной дороги, автовокзалов и других транспортно-пересадочных узлов как центров по притяжению и распределению транспортного движения.

Городская среда трансформируется под влиянием эволюции транспортной технологии. Исторически сложилось, что промышленность была зависима от централизованной системы рабочих мест, технологий, транспортного фактора. Однако современное производство, офисы, торговые и бизнес-центры, логистические и складские центры располагаются в пригородах. Причина этого в одном: низкая стоимость, связанная со строительством и арендой. Следовательно, узловая формация сменилась многоузловой, что предопределило бо-

лее тесную связь между регионами и внешнеэкономической деятельностью.

Стоит начать с формулировки собственно термина «городской пассажирский транспорт». Единого определения не существует, на основе результатов анализа можно сформулировать несколько авторских вариантов с выделением разных аспектов:

1) транспорт в городе, который перевозит пассажиров по утвержденным для населения маршрутам;

2) род многофункциональной транспортной системы, в которой по городу и пригородам действует различный транспорт;

3) система, которая обеспечивает жизнедеятельность города и пригородов, устойчива и динамично развивается, осуществляет перевозки жителей согласно социально-экономическому плану развития территории.

Объединяя вышесказанное, можно сформулировать определение: система городского пассажирского транспорта определяется устойчивостью системы по регулярной пассажирской перевозке в городской и пригородной черте в качестве фактора социально-экономического развития.

Одна из сложнейших задач – организация такой системы с использованием всего спектра имеющихся транспортных средств, вовлечение их в интеграцию логистических процессов [1]. Проблематика вопроса во многом зависит от подхода. Чем масштабнее взгляд, тем шире определение. Кроме того, каждый специалист выделяет определенные нюансы системы. В целом, под указанным понятием подразумевают сложную многокомпонентную структуру с управленческими и логистическими услугами, которая занимается совершенствованием пространственного и экономического развития территориальной единицы.

Организация транспортной системы является сложной еще и по причине того, что она включает в себя мировую транспортную систему (как связующий элемент глобальной экономической системы), а также региональную (с ее помощью происходит интеграция региона в экономические процессы), национальную транспортную инфраструктуру (на уровне отдельных стран), зональную (с обслуживанием той или иной территориальной зоны) [2].

Резюмируя, можно отметить, что в определении понятия важно подчеркнуть стабильный характер системы, занятой организацией постоянного регулярного пассажирского потока в городской черте и в пригородной зоне, в основе которой лежат социальные и экономические концепции, проекты, планы, прогнозы по расширению городского пространства.

Характеристика городского пассажирского транспорта с точки зрения системных признаков. В стране активно идет развитие крупных городов и мегаполисов, их административные границы постоянно растут, включая новые территории. Подобное положение требует продуманного подхода к территориальному планированию, разрешения проблем по созданию единого городского и пригородного пространства, обеспечению его жизнедеятельности.

Указанные задачи решаются различными способами: через процедуру расселения, аккумуляцию промышленной и сельскохозяйственной деятельности, грамотное расположение рабочих и туристических зон, учет специфики инженерных и транспортных коммуникаций. В этом процессе требуется соблюсти баланс, способствовать экономическому росту в уже имеющихся границах. Безусловно, одним из средств для выполнения данной цели является современная транспортная сеть на территории [3].

Важно отметить, что структура транспортной системы включает в себя четыре компонента. Первый представлен уличной, транспортной инженерной инфраструктурой. Второй компонент – ряд участников дорожного движения: от пешеходов, водителей любого вида транспорта (включая общественный) до велосипедистов и пр. Третий компонент представлен транспортом: автомобилями, рельсовым и вертикальным транспортом, мотоциклами, велосипедами и пр. Четвертый компонент включает факторы окружающей среды (уровень застройки, расположение столбов для контактных сетей, участки с озеленением). Таким образом, можно сделать вывод, что вышеперечисленные определения системы не являются исчерпывающими. Городскому пассажирскому транспорту присущи системные признаки, изложенные ниже.

1. Городской пассажирский транспорт в своей деятельности преследует определенную цель, которая неразрывно связана с осуществлением перевозок.

2. Система транспорта специфична, она не отличается целостностью элементов, которые последовательно взаимодействуют между собой. Управлять ею можно только в известной степени, через макроуровень, главным органом которого являются городские администрация и/или муниципалитеты, в составе которых чаще всего есть соответствующий отраслевой комитет. Собственно, последний и есть официальный заказчик перевозки. Перевозчик и заказчик состоят в договорных отношениях, цель которых заключается в оказании услуги по перевозке и организации системы проездных

билетов. У маршрутной сети связующая роль. Стоит отметить, что власти принимают меры по ее оптимизации, однако, чтобы добраться до места назначения, часто необходимо совершить несколько пересадок [4].

3. Управление системой, ее упорядочивание осуществляется упоминавшимся отраслевым комитетом при администрации города или муниципалитета, следовательно, система является организованной. Интегративным свойством подобный вид транспорта не отличается, то есть услуга оказывается в возможном режиме. Специфика затрудняет реализацию функций с определенным качеством, минимизацией затрат, строго по графику и пр.

4. У пассажирского транспорта в городе отмечается слабая степень адаптации к внешним факторам (при падении или росте спроса на городской общественный транспорт, при неожиданных поломках или дорожно-транспортных происшествиях). Причина такого положения дел объективна: например, у метро и электропоездов есть технические ограничения деятельности. Именно поэтому приспособляемость, гибкость современного транспорта выходит на первый план. Следует понять, что тенденции связаны не только с расширением территорий, площади обслуживания, но и с ростом транспортной системы, степенью ее эффективности, стоимостью билетов. Основное влияние оказывает информатизация. В настоящее время «передвижение» по городу часто проходит с использованием сети Интернет. Это связано с общим уровнем и темпами развития информационных технологий и внедрения процессов цифровизации во все сферы общественной жизни, включая транспортную.

5. При всей сложности транспортной системы наблюдается отсутствие синергетического эффекта от взаимодействия ее отдельных элементов. Следовательно, каждый компонент функционирует в собственном режиме, и суммировать результат не представляется возможным.

6. Стоит отметить определенный недостаток системы, связанный с распределением доходов. Каждое предприятие, занятое в перевозке, получает свою прибыль. Система как таковая доходом не обладает, то есть такого рода транспорт осуществляет социально ответственную деятельность, но не развивается экономически.

Таким образом, интегрированность транспортной системы относительная. Понятно, что у единой транспортной сети в городе выше эффективность взаимодействия, ее цели более иерархичны, она выполняет социальный заказ общества, проживающе-

го на данных территориях, удовлетворяет его потребности в транспортных услугах, то есть интересы системы носят социальный характер, а не находятся в плоскости получения прибыли и развития сервиса. Действует «институт согласия», в центре соглашения – вклады каждой из заинтересованных сторон, вида транспорта для обеспечения выполнения общей задачи [5].

Городской транспорт в своем разнообразии развивается по определенным принципам, которые присущи рыночным отношениям, в соответствии с избранной целью. В связи с этим монополия в данном сегменте невозможна. Каждый вид транспорта вносит посильный вклад, что обуславливает равновесие сети. Подчеркивается ее социальное значение, со спецификой, присущей той или иной социально-экономической или организационной системе. Исследуемая тема подтверждает социальную направленность городского транспорта.

Единая транспортная система базируется на множестве факторов и предпосылок. Ведутся поисковые научные исследования, моделируются ситуации, разрабатываются проекты, выносятся экспертные заключения. В целом исследуемую систему стоит рассматривать следующим образом: это транспортная корпорация, под которой следует понимать единую общетранспортную сеть со всем многообразием видов транспорта, в которой сохраняется самостоятельность отдельных элементов [6].

Рыночная экономика требует определенного подхода к системе. Она должна развиваться как самоорганизованный синдикат. Транспортный процесс осуществляется рядом участников. Каждая поставленная цель ограничивается ресурсной базой, степенью развития сети и пр. Прибыль распределяется по установленным нормативам, которые предварительно согласованы. Количественные и качественные параметры выполняемых функций определяют уровень дохода.

Как материальный объект городской пассажирский транспорт является сложносоставным. В него включается собственно транспортная сеть (физические пути коммуникаций, включая энергетическое, информационное, правовое сопровождение), а также в структуру входят пассажирские потоки, которые представляют собой схему движения каждой транспортной единицы. Главным ресурсом сети является уровень пропускной способности. Это качество относится к системным. Безусловно, это признак материального объекта. Предполагается, что у транспорта уровень пропускной способности будет идентичен

интенсивности перевозок, без потерь, дополнительных затрат [7].

Транспортная система на современном этапе нуждается в модернизации. Задача специалистов – определить потенциал уже существующей сети, в том числе исходя из специфики регионов, потребность в инновациях, способность к переходу на новый технологический уровень. Пространственное развитие городов в регионах страны традиционно носило централизованный, иерархический характер. Изначально промышленные корпорации развивались вокруг транспортной инфраструктуры.

Транспортная система напрямую зависит от фактора экономики. Фактуру и назначение транспортной сети определяют не только мировые тренды, но и особенности национального экономического развития. Менеджмент транспортной сферы неотделим от общих управленческих стратегий в государстве. Следовательно, система должна приспособиться к потребностям рынка, раскрыть потенциал территории любого масштаба, увеличить инвестиционную привлекательность региона, сформировать кластеры по региональному развитию (и страны в целом, в конечном счете).

Таким образом, начинать нужно с геологического обследования городских территорий, изучения климатических, культурных, деловых особенностей пространства, ее пространственной масштабируемой модели, ее междисциплинарного характера, стратегического планирования целей по развитию систем городского пассажирского транспорта. Если использовать подобный научный инструментарий, то транспортная система будет отвечать всем требованиям современного общества в РФ. В этом случае каждый регион в стране динамично развивается, не теряя культурной идентичности и экономической специфики [8].

Необходимо решить проблемы с двумя способностями указанной системы: пропускной (в сети) и провозной (в средствах транспорта). Образцом для построения систем может стать сингапурский опыт транспортных холдингов, где транспортная сеть формировалась поэтапно, с укрупнением каждого элемента. Первый этап характеризуется объединением наземных транспортных средств в своеобразный холдинг. После строительства необходимой сети транспортных узлов для той или иной мультимодальной перевозки формируется очередная холдинговая компания, в рамках которой будет осуществляться работа метрополитена, пригородного железнодорожного и легкорельсового транспорта.

Выводы

Резюмируя проведенное исследование, посвященное анализу понятия и характеристик городского пассажирского транспорта как системы, можно сделать следующие выводы.

1. Необходимо формирование понятийного аппарата транспортной городской системы, чтобы определить пути развития в современных рыночных условиях.

2. Мегалополисы и крупные города России в настоящее время не имеют транспортной системы, которую можно обозначить в качестве интегрированной. Часто городской пассажирский транспорт рассматривается поэлементно, тогда как требуется многофункциональный пространственный подход.

3. По мнению пассажиров, система транспорта в городе должна быть целостной, с централизованной ответственностью определенной организации; граждане ожидают от сети не просто перечня маршрутов, но и гарантии, что транспортное средство прибудет в срок, так как каждый пассажир планирует время на поездку; а также гарантии того, что цена на билеты будет регулироваться.

4. Под целью указанной системы следует понимать повышение удовлетворенности горожан и гостей города осуществляемыми перевозками. Однако в реальности каждый перевозчик преследует коммерческий интерес, его цель – баланс нагрузки и выручки в рамках имеющегося транспортного парка. Именно поэтому уровень движения теряет в синхронности, оперативности. Кроме того, определенную проблему создает ситуация, связанная с тем, что не была сформирована единая транспортная база.

5. Таким образом, транспортная система отличается разрозненным характером функционирования элементов. Каждая часть нацелена на конкурентную борьбу и получение выручки. При этом декларируется социальный характер городского пассажирского транспорта. Такие позиции вступают в противоречие, которое необходимо разрешить.

Транспортная система способна являться каркасом, который обеспечивает пространственное развитие той или иной территории. Она может служить вектором, который запускает экономические процессы, становится опорой, посредством которой развиваются государственные и межрегиональные связи. Чтобы объективно оценить перспективы,

необходимо стремиться к балансу в соблюдении интересов каждой заинтересованной стороны. Под последними понимают спрос потребителей, которые ожидают качественного оказания услуг, и транспортные компании, чьи интересы – максимум выручки при минимуме издержек.

Чтобы организовать эффективное управление городским пассажирским транспортом, необходимо минимизировать негативное воздействие того или иного фактора на систему. Требуется учитывать интересы транспортных компаний с условием, что качество оказываемых услуг будет расти.

Список литературы

1. Тархов С.А. Городской транспорт // Социально-экономическая география: понятия и термины: словарь-справочник / Отв. ред. А.П. Горкин. Смоленск: Ойкумена, 2013. С. 76-77.
2. Перепелица Н.М. Логистический подход при организации городских пассажирских перевозок // Проблемы управления в социально-гуманитарных, экономических и технических системах: сборник научных трудов преподавателей, аспирантов, магистрантов, студентов факультета управления и социальных коммуникаций / под общей редакцией И.И. Павлова. Тверь: Тверской государственный технический университет, 2014. С. 293-299.
3. Бурлуцкий А.А. Анализ опыта формирования оптимальных маршрутных СХЕМ городского пассажирского транспорта // Вестник Томского государственного архитектурно-строительного университета. 2013. № 2(39). С. 371-380.
4. Рогавичене Л.И., Стрельченко О.В. Концепция «умного» транспорта как элемент повышения привлекательности городского пассажирского транспорта // Научное обозрение: теория и практика. 2022. Т. 12. № 3(91). С. 463-474. DOI: 10.35679/2226-0226-2022-12-3-463-474.
5. Плеханова А.Е. Анализ состояния городского пассажирского транспорта России // Современные технологии управления транспортным комплексом России: инновации, эффективность, результативность: сборник материалов I Национальной научно-практической конференции (Москва, 06 апреля 2018 года) / Редакция: В.А. Козырев, Г.В. Черняева, Н.Н. Зенина. М.: Российский университет транспорта (МИИТ), 2018. С. 184-190.
6. Полтавская Ю.О. Состояние оценки качества транспортных услуг на городском общественном пассажирском транспорте в Российской действительности // Апробация. 2015. № 2(29). С. 18-20.
7. Мошкевич М.Л., Неликаева Е.С. Проблемы развития городского пассажирского транспорта // Развитие научных направлений в современных условиях: сборник статей по материалам международной научно-практической конференции. В 2-х частях (Москва, 06 декабря 2017 года). Том 1. М.: ООО «Научное партнерство "Апекс"», 2017. С. 13-16.
8. Шандрова А.С. Основные подходы к формированию маршрутной сети городского пассажирского транспорта // Актуальные проблемы науки и техники глазами молодых ученых: материалы Международной научно-практической конференции (Омск, 08–09 февраля 2016 года). Омск: Сибирская государственная автомобильно-дорожная академия (СибАДИ), 2016. С. 563-566.

УДК 551.46.07

ТЕХНОЛОГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СЕЙСМОАКУСТИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ НА ШЕЛЬФЕ КРЫМА В 124 РЕЙСЕ НИС «ПРОФЕССОР ВОДЯНИЦКИЙ»

¹Римский-Корсаков Н.А., ¹Пронин А.А., ¹Хортов А.В.,

²Литвинюк Д.А., ³Коротаев В.Н., ³Поротов А.В., ¹Мутовкин А.Д.

¹Институт океанологии им. П.П. Ширшова Российской академии наук, Москва,
e-mail: nrk@ocean.ru;

²Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского Российской академии наук,
Севастополь, e-mail: ibss@ibss-ras.ru;

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва,
e-mail: vlaskor@mail.ru

В статье рассмотрены результаты изучения современного рельефа дна и сейсмоакустического зондирования шельфа, позволившие восстановить фрагменты положения древней гидрологической сети и определить связи береговых и субаквальных морфоструктур. В целом исследование выполнялось в течение трех лет в рамках проекта РФФИ № 20-05 00384_A, целью которого являлось познание современных механизмов формирования Крымского шельфа. Рассматриваемый фрагмент исследований в 2022 г. включал морские экспедиционные натурные работы на внешнем шельфе Южного Крыма с борта НИС «Профессор Водяницкий» (124 рейс) с использованием сейсмоакустической аппаратуры профилирования донных отложений, а также эхолотирования и гидролокации бокового обзора. Опыт предыдущих исследований показал высокую эффективность применения аппаратуры акустического профилирования АП-5Т, разработки Лаборатории гидролокации дна ИО РАН, включающей буксируемый носитель акустических антенн, электронный блок и программное обеспечение. В результате были получены данные позволившие сформировать новые представления о строении континентальной окраины Крыма в виде региональных и сводной геоморфологических карт шельфа Крыма, а также профилей строения осадочной толщи. Выполненные исследования Южного шельфа Крыма позволяют существенно дополнить существующие представления о структурно-тектоническом и геолого-литологическом строении шельфа Крыма и восстановить палеогеографические события позднейшей истории его формирования.

Ключевые слова: шельф, Крым, осадочная толща, субаквальные морфоструктуры, затопленная гидрологическая сеть, эхолот, акустический профилограф, гидролокатор

Представленные исследования проводились в соответствии со сводным Планом морских экспедиций на научно-исследовательских судах РАН, по темам Государственного задания ИО РАН № FMWE-2021-0010, № FMWE-2021-0004, а также в рамках проекта РФФИ № 20-05 00384_A.

TECHNOLOGY AND RESULTS OF SEISMOACOUSTIC PROFILING AT CRIMEA SHELF DURING R/V «PROFESSOR VODYANITSKY» 124 CRUISE

¹Rimskiy-Korsakov N.A., ¹Pronin A.A., ¹Khortov A.V.,

²Litvinyuk D.A., ³Korotaev V.N., ³Porotov A.V., ¹Mutovkin A.D.

¹Shirshov Institute of Oceanology Russian Academy of Science, Moscow,
e-mail: nrk@ocean.ru;

²Kovalevsky South Seas Biology Institute Russian Academy of Sciences, Sevastopol,
e-mail: ibss@ibss-ras.ru;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, e-mail: vlaskor@mail.ru

The article discusses the results of studying the modern bottom relief and seismic acoustic sounding of the shelf, which allowed us to restore fragments of the position of the ancient hydrological network and determine the connections of coastal and subaqueal morphostructures. In general, the study was carried out for three years within the framework of the RFBR project No. 20-05 00384_A. The project purpose was to study the modern mechanisms of Crimean shelf formation. The fragment of research under consideration in 2022 included marine expeditionary field work on the outer shelf of the Southern Crimea from the R/V "Professor Vodyanitsky" (cruise 124) using seismic acoustic equipment for profiling bottom sediments, as well as echo sounding and side-scan sonar research. The experience of previous studies has shown the high efficiency of AP-5T acoustic profiling equipment use. Equipment was designed at IO RAS Bottom Sonar Laboratory. It includes a towed body with acoustic antennas, an electronic unit and software. As a result, data were obtained that made it possible to form new ideas about the structure of the continental margin of the Crimea in the form of geomorphological map of the Crimean shelf, as well as profiles of the structure of the sedimentary strata. The performed studies of the Southern Shelf of the Crimea allow us to significantly supplement the existing ideas about the structural-tectonic and geological-lithological structure of the shelf of the Crimea and to restore the paleogeographic events of the later history of its formation.

Keywords: shelf, Crimea, sedimentary strata, subaqueal morphostructures, submerged hydrological network, echo sounder, acoustic profiler, sonar

В России и за рубежом научно-исследовательские центры, занимающиеся изучением шельфа морей и океанов, как правило, применяют примерно одинаковый комплекс экспедиционных работ. Это, прежде всего, эхолотный промер глубин, позволяющий получать рельефную картину поверхности дна, а также гидролокационное картирование, которое дает представление об ареалах донных грунтов и пространственное распределение элементов донного рельефа. Непрерывное сейсмоакустическое зондирование позволяет получить данные о литологическом строении осадочной толщи, накопленной за последние 20 тыс. лет.

Исследования шельфа полуострова Крым и соответствующие публикации были сделаны около 40 лет назад. Большой фактический материал тех лет в основном приурочен к юго-восточной части Крыма и связан с геолого-разведочными работами на нефть и газ в районе Керченского полуострова. Мало исследован вопрос положения древней гидрологической сети и связи береговых и субаквальных морфоструктур, а также генезиса и истории формирования долинных заливов полуострова.

Исследования, проведенные группой специалистов Института океанологии РАН, географического факультета МГУ и Института биологии южных морей РАН на шельфе Крыма, в последние годы дополнялись данными берегового бурения, дававшими возможность абсолютного датирования некоторых слоев осадочной толщи и расшифровки колебательных движений уровня моря в Азово-Черно-

морском бассейне. Уникальные материалы, полученные в ходе морских экспедиционных исследований на южном, восточном и западном шельфе Крыма в 2020–2022 гг. (эхолотный промер глубин, непрерывное сеймопрофилирование и гидролокационное картирование), дали возможность детализировать палеогеографическую историю формирования шельфа Черного моря.

Цель исследования, проводившегося в 2022 г., связана с необходимостью решения фундаментальной научной проблемы океанологии и морской геологии по изучению строения и истории формирования континентальной окраины, в частности шельфа полуострова Крым, в том числе восстановление фрагментов положения древней гидрологической сети и определение связи береговых и субаквальных морфоструктур. При этом решались следующие задачи:

- анализ опубликованного и фондового материала по строению шельфа Черного моря;
- анализ данных берегового бурения;
- проведение экспедиционных океанографических и геофизических исследований на участках материковой отмели Крыма, в том числе
 - эхолотный промер,
 - акустическое профилирование верхней осадочной толщи,
 - сейсмоакустическое зондирование шельфа,
 - гидроакустическая геоморфологическая съемка поверхности дна;
- составление региональных и сводной геоморфологических карт шельфа Крыма.



Рис. 1. Общая схема маршрутов сейсмоакустического профилирования, эхолотирования и гидролокации на шельфе Крыма в 2022 г.



Рис. 2. Научно-исследовательское судно НИС «Профессор Водяницкий»

На третьем этапе исследований в 2022 г. основные экспедиционные океанографические и геофизические работы велись на участке материковой отмели полуострова Крым от м. Сарыч (б. Ласпи) до м. Чауда (восточная граница Феодосийского залива). Исследования выполнялись в 124 рейсе НИС «Профессор Водяницкий» [1] в период с 27 сентября по 22 октября 2022 г. (26 суток).

Схема района работ и маршрутов съемки приведена на рис. 1.

В экспедиции 124 рейса НИС «Профессор Водяницкий» было выполнено одиннадцать профилей акустического профилирования, общей протяженностью более 118 м. миль. Из них три профиля получены в районе Феодосийского залива, два вдоль береговых профиля на участке Алушта – Меганом, четыре в районе Ялта – Аю-Даг, три – у южной оконечности Крыма, от м. Сарыч до Ялты. Частично профили дублируют друг друга. Одновременно с акустическим профилированием проводилось эхолотирование, протяженность которого превышает 75 м. миль. В результате выполнения полевых исследований составлены описания сейсмопрофилей дна и сейсмогеологических разрезов для шельфа полуострова Крым и создана общая палеогеоморфологическая карта-схема дна материковой отмели Крыма.

Для морских научных исследований на шельфе использовалось океанское судно НИС «Профессор Водяницкий» (рис. 2) с неограниченным районом плавания, что позволило вести непрерывные работы на всем протяжении и простираении в глубину шельфа полуострова Крым при любом удалении от берега.

Для исследования строения верхней водонасыщенной толщи рыхлых осадочных отложений был применен метод непрерывного акустического профилирования на ходу судна акустическими импульсами с линейной частотной модуляцией (ЛЧМ) несущей частоты, который был реализован с использованием акустического профилографа АП-5Т, разработанного в ИО РАН. АП-5Т включает буксируемое тело (носитель акустических антенн), кабельную буксирную линию, накопительную кабельную вьюшку, судовой электронный блок и персональный компьютер для отображения и регистрации данных с помощью оригинальной программы SonarControl. Программное обеспечение SonarControl управляет судовым блоком, обеспечивает обработку и визуализацию данных в реальном времени и осуществляет запись данных на жесткий диск компьютера в общепринятом формате хранения сейсмоакустической и гидролокационной информации ХТФ. Основные технические характеристики прибора приведены в табл. 1, а процесс функционирования комплекса подробно рассмотрен в работах [2, 3].

В ряде случаев для обеспечения бесперебойной работы по зондированию рыхлых осадочных отложений в акустическом диапазоне частот использовалось приемопередающее устройство «CHIRP-II». Приемопередающее устройство «CHIRP-II» является полноценным судовым блоком акустического профилографа с ЛЧМ сигналом, в одном корпусе которого объединены персональный компьютер, устройства генерации ЛЧМ сигнала, устройства обработки принятого сигнала и усилитель мощности. Назначение «CHIRP-II» – генерация и об-

работка зондирующих сигналов сложной формы. «CHIRP-II» не имеет собственного электроакустического преобразователя. В качестве буксируемой акустической антенны для «CHIRP-II» используется буксируемый носитель антенн АП-5Т. Основные характеристики приемо-передающего устройства «CHIRP-II» приведены в табл. 2. Структура и процесс функционирования устройства рассмотрен в работах [2, 4].

Таблица 1

Основные технические характеристики акустического профилографа АП-5Т

Характеристика	Значение
Максимальная рабочая глубина	100 м
Максимальная скорость буксировки	4 узла
Электропитание судового электронного блока	9 В 0,3 А, 80 В 0,1 А
Интерфейс связи с ПЭВМ	Ethernet 100 Mbit/s
Несущая частота зондирующего импульса	5 кГц
Девияция частоты ЛЧМ сигнала	Настраиваемая от 0 до 4 кГц
Длительность импульса	Настраиваемая от 1 до 9 мс
Пиковая электрическая мощность зондирующего импульса	4,1 кВт
Операционная система ПЭВМ	Windows 10

Таблица 2

Основные технические характеристики приемо-передающего устройства «CHIRP-II»

Характеристика	Значение
Питание	Сеть 220 В
Количество каналов	2
Центральная частота зондирующего импульса	4,5 кГц
Девияция частоты ЛЧМ сигнала	9 кГц
Длительность зондирующего импульса	5–20 мс
Разрешение устройства отображения данных	1024x768 точек

Для детальных исследований морфологии рельефа дна и конфигурации приростных объектов использовался метод гидролокации бокового обзора. Метод был

реализован с использованием высокочастотного гидролокатора бокового обзора (ГБО) «YellowFin» производства канадской фирмы Imagenex. ГБО позволяет поставить в соответствие обследуемому участку поверхности дна его тоновое изображение, формируемое при перемещении антенны ГБО, построчно на ленте графического регистратора либо на экране видео монитора. Гидролокационные изображения собирались и архивировались, так же как и в случае АП, в общепринятом формате данных XTF. Основные технические характеристики ГБО приведены в табл. 3, а процесс функционирования ГБО подробно рассмотрен в работах [5, 3].

Таблица 3

Основные технические характеристики гидролокатора бокового обзора «YellowFin»

Характеристика	Значение
Рабочая глубина	До 300 м
Масса носителя	15 кг
Длина кабельной буксирной линии	15 или 100 м (по необходимости)
Рабочая частота	250, 300 и 600 кГц
Максимальная ширина общей полосы обзора	300 м
Зондирующий сигнал тональный длительностью	0,5/0,05 мс
Передача данных, электропитания и команд управления	По многожильному кабель-тросу (интерфейс Ethernet)

Для промера глубин и получения соответствующих профилей дна вдоль маршрутов геофизических съемок с борта НИС «Профессор Водяницкий» на шельфе полуострова Крым использовался судовая навигационный эхолот FURUNO-FCV-2100L.

Для навигационного обеспечения исследований (координатно-временной привязки всех получаемых данных) использовались три источника, а именно:

– два дублирующих друг друга судовых приемника космических навигационных систем (КНС) навигационные системы FURUNO GPS Navigator GP-80 и KODEN GPS/ГЛОНАСС навигатор KGP-925;

– приемник данных КНС GPS и ГЛОНАСС «Sigma» производства компании Javad, входящий в состав геофизического аппаратного комплекса.

Наличие нескольких источников навигационных данных позволяло оперативно переключаться между ними в случае нестабильной работы КНС одного вида.

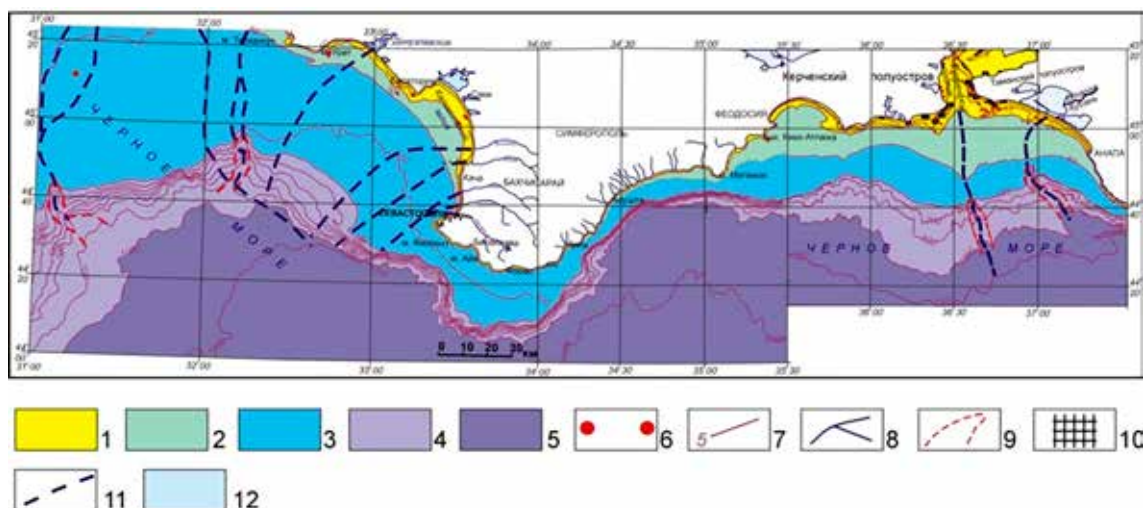


Рис. 3. Сводная геоморфологическая карта шельфа полуострова Крым:
 1 – прибрежная отмель (0–20 м), 2 – абразионно-аккумулятивная терраса (20–50 м),
 3 – внешний шельф (50–150 м), 4 – материковый склон (150–1000 м),
 5 – глубоководная впадина (более 1000 м), 6 – скальные рифы, 7 – изобаты (м),
 8 – гидрологическая сеть, 9 – подводные каньоны, 10 – рифы и скальные плиты,
 11 – палеоруслa рек, 12 – водные объекты. Карта построена В.Н. Коротаевым
 (географический факультет МГУ) по результатам исследований 2020–2022 гг. [2, 4]

Южный шельф расположен между мысами Ай-Тодор и Меганом вдоль южного берега Крыма, или Горного Крыма. Горный Крым располагается в пределах единой крупной тектонической структуры – Крымского мегантиклинория внешней зоны альпийского складчатого пояса [6, 7]. Основным рельефом ядра мегантиклинория является Главная гряда Крымских гор и ее южный склон – Южный берег Крыма. Южная часть ядра мегантиклинория и все ее южное крыло опущены на дно Черного моря. Южный берег Крыма весьма приглублен и интенсивно обрабатывается морем. На всем его протяжении нет ни одной аккумулятивной формы, за исключением песчано-галечных накоплений в вершинах некоторых бухт, куда впадают реки (например, Судакская), что проиллюстрировано картой на рис. 3.

Литологическое строение донных отложений и рельеф Южного шельфа были изучены при помощи сейсмоакустического профилирования на участке побережья от мыса Сарыч до мыса Чауда. В разрезе плейстоцен-голоценовых отложений юго-восточной части крымского шельфа предварительно были выделены три сейсмокомплекса. Верхний сейсмокомплекс (QIV) толщиной 1,5 м связан с современными отложениями. Подстилающий его сейсмокомплекс (QIII) приурочен к новоэвксин-

ским отложениям. Его толщина меняется в среднем от 6 до 10 м. Нижележащий нерасчлененный карагат-чаудинский сейсмокомплекс (QIII–II) меняется в толщине от 5 до 9 м. В пределах выделенных комплексов выявляются палеоруслa, эрозионные и аккумулятивные формы рельефа. Отмечаются неотектонические поднятия.

Таким образом, в пределах крымского южного шельфа выделяются три основных сейсмокомплекса, отождествляемых с голоценовыми (древнечерноморскими и новочерноморскими –Q IVdc-nc) отложениями, новоэвксинскими (QIIIne) и карангатско-узуларскими (Q III kg-QIIIuz) отложениями. В склоновой части эти отложения размывы и на поверхность дна выходят более древние таврической серии или апшеронские отложения (рис. 4, 5).

Анализ сейсмоакустических данных показал повсеместное присутствие горизонта размыва, пересекающего весь шельф и подстилающий толщу голоценовых преимущественно алевро-пелитовых илов. В строении залегающей ниже толщи отложений прослеживаются врезы, залегающие на подводном продолжении современных речных долин, а также комплекс форм рельефа, маркирующих положение уровня моря в периоды стабилизации подъема уровня моря в ходе послеледникового наступления Черного моря на сушу.

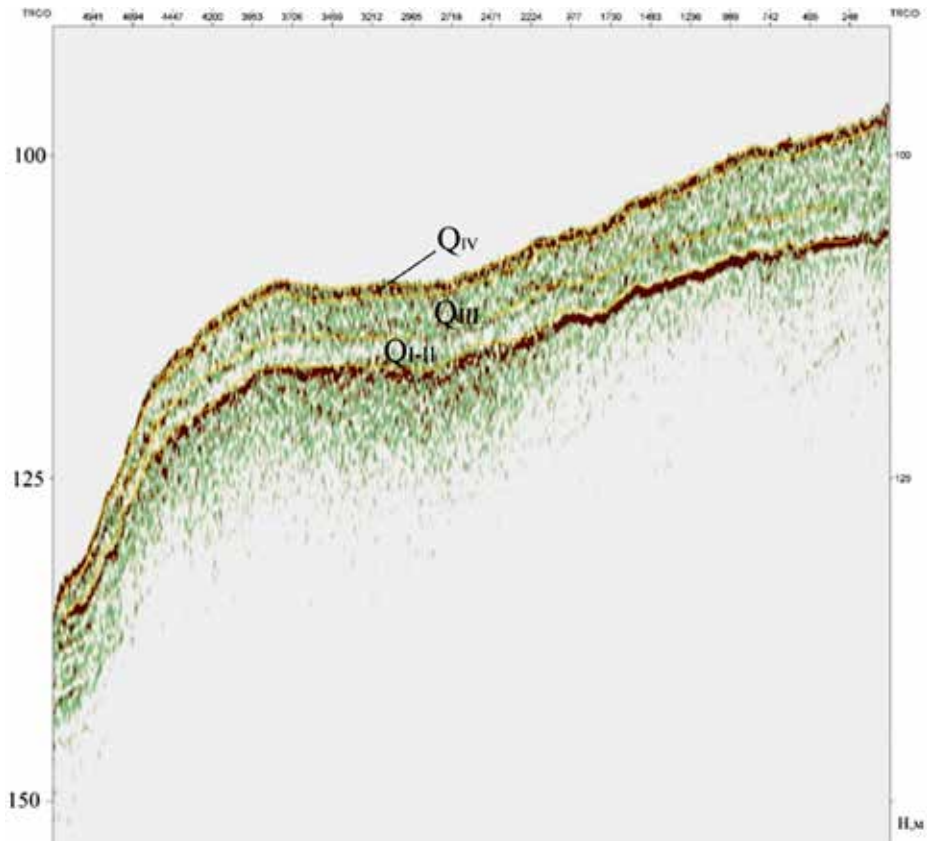


Рис. 4. Фрагмент сейсмоакустического разреза на Ялта-Аюдагском профиле, показывающий особенности строения плейстоцен-голоценовых отложений в присклоновой части

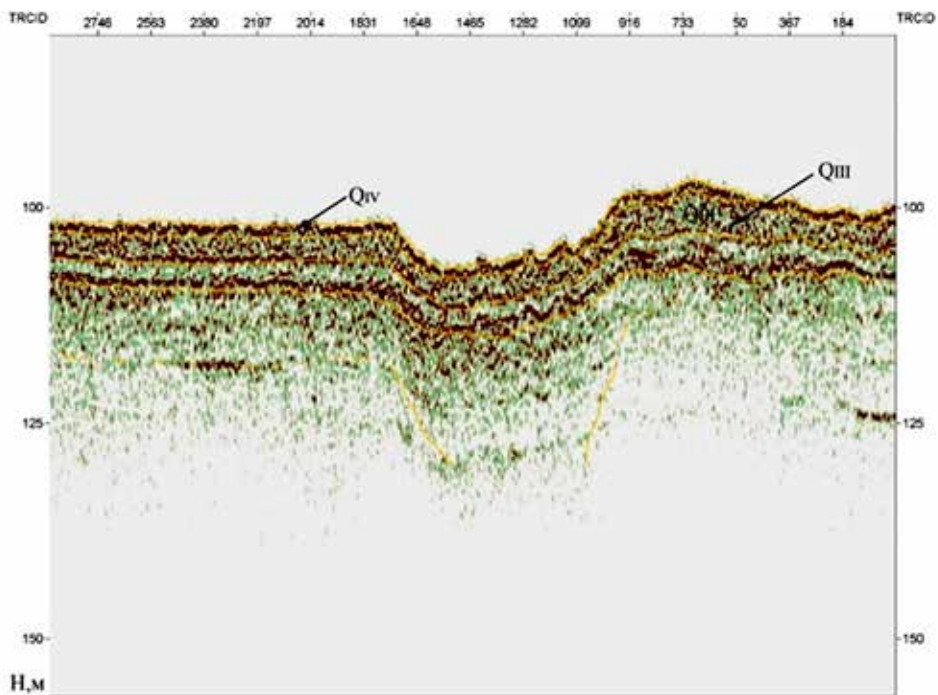


Рис. 5. Фрагмент сейсмоакустического разреза по Ялта-Аюдагскому профилю, показывающий унаследованный каньон в плейстоцен-голоценовых отложениях

Данные синхронного эхолотного промера и непрерывного сейсмоакустического профилирования, полученные в результате выполнения проекта, показали присутствие в зоне внешнего шельфа разнообразных типов древних береговых форм от абразионных террас до береговых валов и эоловых форм, а также приустьевых кос на участках, прилегающих к древним дельтам. В пределах южнокрымского шельфа по сейсмоакустическим материалам установлена древняя береговая линия максимума понижения уровня моря на глубинах от 110 до 85 м, что в целом соответствует средним значениям, возможно отражая условия слабого вздымания в плиоцен-четвертичное время (2,58 млн лет назад).

Новые данные в области морфологии и структуры отложений, слагающих древние береговые образования внешнего шельфа, показали различие их типов в пределах различных морфоструктурных зон: преобладание абразионных террас на участках более крутого и узкого шельфа и абразионно-аккумулятивных и аккумулятивных на участках широкого шельфа юго-восточной окраины.

Результаты исследования рельефа дна и строения осадочной толщи среднего и внутреннего шельфа подтверждают колебательный ход подъема уровня моря. Наиболее четкими индикаторами короткопериодных фаз стабилизации хода трансгрессии являются древнебереговые террасы и отдельные формы, имеющие практически непрерывное распространение на всем протяжении Крымского шельфа. Наряду с древней береговой линией на глубинах 85–90 м особенно хорошо выражена терраса на глубинах 50–60 м ширина которой местами достигает 3–4 км, а также комплекс затопленных пересыпей и кос на глубинах 30–35 м. Последняя береговая линия маркирует верхний предел развития трансгрессии перед началом поступления средиземноморских вод в Черноморский бассейн около 9,5 тыс. лет назад.

Данные о строении и геохронологии донных отложений, сформировавшихся после последнего оледенения 11,7 тыс. лет назад и образующих переуглубленные долины Керченского полуострова, полученные в ходе исследований, показали, что глубины залегания кровли новоэвксинских отложений нигде не превышают отметок 30–35 м, что хорошо согласуется с материалами по литостратиграфии донных садков Черноморского шельфа [8, 9].

Проведенные сейсмоакустическое профилирование и эхолотный промер глубин позволили также охарактеризовать некоторые особенности реликтовой гидрографической сети на Крымском шельфе. Анализ данных позволяет предположить,

что в условиях неоднократных быстрых климатических изменений уровня Черного моря за последние 17 тыс. лет эрозионно-аккумулятивная активность малых рек Крымского побережья также испытывала существенные изменения. Это объясняет слабое присутствие в рельефе шельфа следов древней речной сети на глубинах свыше 40–50 м, которые оставались в условиях суши до временного рубежа 15–16 тыс. лет назад в период засушливых климатических условий. Отмеченное выше, по-видимому, в меньшей мере относится к крупным магистральным реками типа Дон и Кубань, которые имеют более сложную систему питания и разветвленную систему притоков.

Выполненные исследования внешней части шельфа Крыма позволяют существенно дополнить существующие представления о структурно-тектоническом и геологическом строении шельфа Крыма и восстановить палеогеографические события позднейшей истории его формирования.

Список литературы

1. «Профессор Водяницкий» ушёл в 124-й экспедиционный рейс. [Электронный ресурс]. URL: <https://ibss-ras.ru/News-IBSS/1953/> (дата обращения 6 13.02.2023).
2. Римский-Корсаков Н.А., Бурдяня Н.В., Лесин А.В., Пронин А.А., Анисимов И.М. Геолого-геофизические исследования на шельфе полуострова Крым в 115-м рейсе НИС «Профессор Водяницкий» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 8. С. 38–43. DOI: 10.17513/mjprfi.13260.
3. Римский-Корсаков Н.А., Тронза С.Н., Анисимов И.М. Развитие гидролокационных технологий глубоководных исследований рельефа дна и подводных объектов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 9. С. 85–90. DOI: 10.17513/mjprfi.12856.
4. Мутовкин А.Д., Пронин А.А., Хортов А.В. Сейсмоакустические исследования плейстоцен-голоценовых отложений Крымско-Керченского шельфа // Геология морей и океанов: материалы XXIV Международной научной конференции (школы) по морской геологии. М.: Издательство ИО РАН, 2022. С. 295–298.
5. Селезнев И.А. Поисково-обследовательские гидроакустические системы разработки АО «Концерн «Океанприбор» // Освоение морских глубин. М.: Издательский дом «Оружие и технологии», 2018. С. 346–359.
6. Моргунов Ю.Г., Калинин А.В., Калинин В.В., Куприн П.Н., Лимонов А.Ф., Пивоваров Б.Л., Щербаков Ф.А. Основные элементы тектоники южного крыла Крымского мегантиклинория (Черное море) // Геотектоника. 1979. № 4. С. 90–97.
7. Yanchilina A.G., Ryan W.B.F., McManus J.F., Dimitrov P., Dimitrov D., Slavova K., Filipova-Marinova M. (Compilation of geophysical, geochronological, and geochemical evidence indicates a rapid Mediterranean-derived submergence of the Black Sea's shelf and subsequent substantial salinification in the early Holocene // Marine Geology. 2017. Vol. 383. P. 14–34.
8. Шнюков Е.Ф., Иванников А.В., Иноземцев Ю.И., Орловский Г.Н., Маслаков Н.А., Рыбак Е.Н., Луцив Я.К., Парышев А.А. Литолого-стратиграфическая характеристика донных отложений Крымского шельфа и глубоководной части Черного моря // Геологический журнал. 2003. № 1. С. 9–23.
9. Aksu A.E., Hiscott R.N., Yaltrak C. Early Holocene age and provenance of a mid-shelf delta lobe south of the Strait of Bosphorus, Turkey, and its link to vigorous Black Sea outflow // Marine Geology. 2016. No. 10. T. 380. P. 113–137. DOI: 10.1016/j.margeo.2016.07.003.

УДК 547.8:542.8:616.995.1

**ПОЛУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ
МЕТОДАМИ МЕХАНОХИМИИ****¹Халиков С.С., ²Евсеев В.И., ³Варламова А.И., ^{1,3}Халиков М.С.,
¹Ильин М.М., ²Метелева Е.С., ³Архипов И.А.**¹*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук, Москва, e-mail: khalikov_ss@ineos.ac.ru;*²*Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: evseenko@solid.nsc.ru;*³*Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной
и прикладной паразитологии животных и растений – филиал ФНЦ
Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии
Российской академии наук, Москва, e-mail: arspheob@mail.ru*

Целью исследования является изучение возможности получения твердых дисперсий на основе двух и более антигельминтных субстанций, путем их совместной механообработки с полимерными веществами – комплексообразователями в валковых мельницах. Для исследований были использованы субстанции фенбендазола (ФБЗ), никлозамида (НЗ) и празиквантела (ПЗК), а также полимер ПВП и растительный метаболит – экстракт солодки (ЭС). Механообработку исходных компонентов проводили в валковых мельницах типа ВМ-1 и LE-101 при различных весовых соотношениях, выбранных с учетом терапевтических доз активных субстанций. Полученные смесевые композиции в виде твердых дисперсий (ТД) анализировали по показателям растворимости и сохранности активных субстанций методом ВЭЖХ, а также следующими физико-химическими методами (термический и рентгенофазовый анализ, электронная микрофотография и др.). Путем механохимической модификации исходных субстанций с полимерами были получены 8 препаратов следующих составов: ФБЗ:НЗ:ПВП (1:10:99), ФБЗ:НЗ:ПВП (1:15:144), ФБЗ:НЗ:ЭС (1:10:99), ФБЗ:НЗ:ЭС (1:15:144), ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:3:36), ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:2:27), ПЗК:ФБЗ:ЭС (1:3:36) и ПЗК:ФБЗ:ЭС (1:2:27), которые представляли собой сыпучие порошки с повышенной растворимостью. Анализ рентгенограмм показал, что для исходных кристаллических субстанций после механообработки с полимерными веществами происходит исчезновение и уменьшение интенсивности некоторых рефлексов кристалличности, смешивание компонентов на молекулярном уровне и образование надмолекулярных комплексов. Данными электронных микрофотографий показано, что исходные компоненты имеют большие размеры (до 1000 мкм), которые при совместной механообработке образуют полидисперсный порошок из частиц неправильной формы со средним размером 5–20 мкм и их агрегатов. Изучение нематодцидной активности смесевых композиций на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, подтвердило перспективность получения смесевых композиций методами механохимии.

Ключевые слова: фенбендазол, никлозамид, празиквантел, ПВП, экстракт солодки, механохимия, смесевые твердые дисперсии, свойства и антигельминтная активность

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-26-20055.

**PREPARATION OF COMPLEX ANTIHELMINTH DRUGS
BY METHODS OF MECHANOCHEMISTRY****¹Khalikov S.S., ²Evseenko V.I., ³Varlamova A.I., ^{1,3}Khalikov M.S.,
¹Ilin M.M., ²Metelleva E.S., ³Arkhipov I.A.**¹*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: khalikov_ss@ineos.ac.ru;*²*Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: evseenko@solid.nsc.ru;*³*All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals
and Plants – branch of the FSC VIEV RAS, Moscow, e-mail: arspheob@mail.ru*

The aim of the study is to study the possibility of obtaining solid dispersions based on two or more anthelmintic substances by their joint mechanical processing with polymeric substances – complexing agents in roller mills. The substances of fenbendazole (FBZ), niclosamide (NS) and praziquantel (PZ), as well as PVP polymer and plant metabolite – licorice extract (LE) were used for research. Machining of the initial components was carried out in roller mills of the VM-1 and LE-101 types at various weight ratios selected taking into account the therapeutic doses of active substances. The resulting mixed compositions in the form of solid dispersions (SD) were analyzed in terms of solubility and preservation of active substances by HPLC, as well as by the following physicochemical methods (thermal and X-ray phase analysis, electron microphotography, etc.). By mechanochemical modification of the initial substances with polymers, 8 preparations of the following compositions were obtained: FBZ:NS:PVP (1:10:99), FBZ:NS:PVP (1:15:144), FBZ:NS:LE (1:10:99), FBZ:NS:LE (1:15:144), PZ:FBZ:PVP (1:3:36), PZ:FBZ:PVP (1:2:27), PZ:FBZ:LE (1:3:36) and PZ:FBZ:LE (1:2:27), which were loose powders with increased solubility. Analysis of X-ray patterns showed that for the initial crystalline substances after mechanical treatment with

polymeric substances, the disappearance and decrease in the intensity of some crystallinity reflections, the mixing of components at the molecular level and the formation of supramolecular complexes occur. Electron micrograph data show that the initial components are large (up to 1000 μm), which, upon joint mechanical processing, form a polydisperse powder of irregularly shaped particles with an average size of 5–20 μm and their aggregates. The study of nematocidal activity of mixed compositions on a laboratory model of trichinosis on white mice experimentally infested with *T. spiralis* confirmed the promise of obtaining mixed compositions by mechanochemistry methods.

Keywords: fenbendazole, niclosamide, praziquantel, PVP, licorice extract, mechanochemistry, mixed solid dispersions, properties and anthelmintic activity

Проблема гельминтозов, на решение которой направлены усилия широкого круга ученых, является весьма актуальной. Для лечения применяют субстанции препаратов, которые в большинстве своем не растворимы в воде, и из-за этого они имеют низкую эффективность. Для их совершенствования перспективными являются механохимические методы увеличения их растворимости [1]. Полученные твердые дисперсии (ТД), состоящие из субстанций лекарственных веществ (ЛВ) и полимеров, обладали не только повышенной растворимостью, но и высокой антигельминтной активностью. Комбинируя такие ТД из различных субстанций, были получены двух- и трехкомпонентные препараты, которые позволяют расширить их спектр действия и решить вопрос минимизации объема и кратности применения [2]. Учитывая преимущества таких многокомпонентных препаратов, представляло научный и практический интерес получить комбинированные препараты в виде ТД путем прямой механохимической обработки смеси субстанций и полимерных веществ. Для этого в настоящей работе изучена возможность комбинирования препаратов на основе таких субстанций, как фенбендазол (ФБЗ), никлозамид (НЗ) и празиквантел (ПЗК) с поливинилпирролоном (ПВП) и экстрактом солодки (ЭС).

Цель настоящей работы – получить смеси твердые дисперсии на основе вышеуказанных субстанций и полимеров, изучить их физико-химические свойства и оценить антигельминтную активность.

Материалы и методы исследования

Фенбендазол (ФБЗ) – 5-(фенилтио)-2-бензимидазолкарбамат (99,0%) производства Changzhou Yabang Pharmaceuticals Co. Ltd (КНР). Растворимость в воде 1,0 мг/л. $T_{\text{пл}} = +233^\circ\text{C}$.

Никлозамид (НЗ) – 5-Хлор-N-(2-хлор-4-нитрофенил)-2-гидроксibenзамид (99,3%). Продукция компании Ghangzhou Yabang-Qh Pharmachem Co, Ltd. (КНР). Серия 61014102. Растворимость в воде 5,0 мг/л. $T_{\text{пл}} = +225\text{--}230^\circ\text{C}$.

Празиквантел (ПЗК) – 2-(Циклогексилкарбонил)-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4Н-пипразино[2,1-a] изохинолин-4-он (99,2%).

Продукция компании Shanghai Jiayi Pharmaceuticals Co. Ltd (КНР). Растворимость в воде 234,0 мг/л. $T_{\text{пл}} = +136\text{--}138^\circ\text{C}$.

Поливинилпирролидон (ПВП) – 1 этенилпирролидин-2-он марки К-15. Продукция компании Boai NKY Pharmaceuticals Ltd. (КНР). Серия P160828002-0.

Экстракт солодки (ЭС) – сухой мелкодисперсный порошок от светло- до темно-коричневого цвета производства ООО «Вистерра», Алтайский край (Декларация соответствия TCN RU Д–RU.AF96.B.00958).

Целевые многокомпонентные препараты получали путем совместной механообработки выбранных субстанций с полимерами в валковых мельницах BM-1 и LE-101, в условиях описанных ниже:

1) Совместную механохимическую обработку компонентов в массовых соотношениях, представленных в табл. 1, проводили в валковой мельнице BM-1 (ускорение 1g). В металлический барабан с фторопластовой футеровкой (емкость 300 мл, загрузка мелющих тел – стальных шаров диаметром 23 мм, 675 г) помещали образец, общая масса которого ~ 20 г, обработку проводили в течение 4–24 ч.

2) Получение механокомпозиций с другим соотношением компонентов проводили в металлическом барабане объемом 800 мл, установленном на валковой мельнице LE-101, в условиях обработки, представленных в табл. 2. Под модулем процесса механообработки подразумевается массовое отношение вещества (или суммы веществ), подвергаемых механообработке, к весу шаров.

Полученные композиции анализировали методом ВЭЖХ на их растворимость в воде из полученных композиций на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6*50 мм; температура колонки $+30^\circ\text{C}$; детектор диодно-матричный. В качестве элюента применяли систему ацетонитрил-ацетатный буфер pH 3,4 (55:45), скорость потока – 1 мл/мин, объем пробы – 5 мкл.

Для препаратов 1 и 2: Детектирование проводили на длине волны 290 нм (ФБЗ) и 336 нм (НЗ). Концентрации ФБЗ и НЗ определяли по калибровкам, полученным относительно специально приготовленных растворов ФБЗ в ДМСО, а НЗ в смеси ацетонитрил/этиловый спирт/хлористый метилен 250/225/25.

Таблица 1

Состав препаратов, полученных в мельнице ВМ-1

Препарат 1		Препарат 2	
Соотношение	Загрузка в ФБ*	Соотношение	Загрузка в ФБ*
ФБЗ – 3 НЗ – 30 ПВП – 297	ФБЗ – 0,2 г НЗ – 2,0 г ПВП – 19,8 г	ФБЗ – 3 НЗ – 30 ЭС – 297	ФБЗ – 0,2 г НЗ – 2,0 г ЭС – 19,8 г
Препарат 3		Препарат 4	
Соотношение	Загрузка в ФБ*	Соотношение	Загрузка в ФБ*
ПЗК – 1 ФБЗ – 3 ПВП – 36	ПЗК – 0,5 г ФБЗ – 1,5 г ПВП – 18 г	ПЗК – 1 ФБЗ – 3 ЭС – 36	ПЗК – 0,5 г ФБЗ – 1,5 г ЭС – 18 г

* ФБ – барабан с фторопластовой футеровкой.

Таблица 2

Состав препаратов, полученных в мельнице LE-101

Препарат 5		Препарат 6	
Соотношение	Загрузка в МБ**	Соотношение	Загрузка в КБ***
ФБЗ – 2 НЗ – 30 ПВП – 288	ФБЗ – 0,6 г НЗ – 9,0 г ПВП – 86,4 г	ФБЗ – 2 НЗ – 30 ЭС – 288	ФБЗ – 0,4 г НЗ – 6,0 г ЭС – 57,6 г
Модуль	1:18	Модуль	1:10
Препарат 7		Препарат 8	
Соотношение	Загрузка в МБ**	Соотношение	Загрузка в МБ**
ПЗК – 1 ФБЗ – 2 ПВП – 27	ПЗК – 3,0 г ФБЗ – 6,0 г ПВП – 81,0 г	ПЗК – 1 ФБЗ – 2 ЭС – 27	ПЗК – 3,0 г ФБЗ – 6,0 г ЭС – 81,0 г
Модуль	1:18	Модуль	1:18

** МБ – металлический барабан на 800 мл.

*** КБ – капролоновый барабан на 300 мл.

Для определения растворимости твердых дисперсий в коническую колбу помещали 0,275 г (с точностью 0,001 г) дисперсии и добавляли 5 мл воды. Перемешивали в течение 24 ч на орбитальном шейкере со скоростью 200 об/мин при 37 °С. Далее растворы фильтровали и отправляли на анализ.

Для препаратов 3 и 4: Детектирование проводили на длине волны 210 нм (ПЗК) и 290 нм (ФБЗ). Концентрации ПЗК и ФБЗ определяли по калибровкам, полученным относительно специально приготовленных растворов ФБЗ и ПЗК в ДМСО.

Для определения растворимости твердых дисперсий в коническую колбу помещали 0,4 г (с точностью 0,001 г) дисперсии и добавляли 5 мл воды. Перемешивали в течение 24 ч на шейкере со скоростью 200 об/мин при 37 °С. Далее растворы фильтровали и отправляли на анализ.

Для определения растворимости образцов смесевых препаратов 5 и 6 (табл. 2) в коническую колбу на 50 мл помещали 1,0 г (с точностью 0,001 г) ТД и добавляли 10 мл воды. Содержимое колбы перемешивали на магнитной мешалке в течение 3 ч и полученную суспензию центрифугировали при 12500 об/мин в течение 10 мин. Фильтрат анализировали методом ВЭЖХ [1]. Аналогично определяли растворимость образцов 7 и 8 (табл. 2), используя соответственно навески образцов 0,77 г (с точностью 0,001 г) в 10 мл воды.

Рентгенофазовый анализ проводили на порошковом дифрактометре D8 Advance Bruker (Германия) для изучения изменения кристалличности исходных лекарственных субстанций (ФБЗ, НЗ, ПЗК).

Термический анализ исследуемых образцов проводился методом дифференци-

альной сканирующей калориметрии (ДСК) с помощью прибора DSC-550 (США) в атмосфере Ar. Температурная программа +20–+300 °С, скорость нагрева 5°/мин.

Электронные микрофотографии получали на микроскопе HITACHI TM-1000 для оценки формы исходных частиц и продуктов механообработки.

Биологическую активность исследуемых образцов оценивали на лабораторной модели трихинеллеза на 80 белых мышах массой тела 16–18 г в возрасте 1,0–1,5 мес. Мышей экспериментально инвазировали личинками *Trichinella spiralis* в дозе 250±10 личинок на животное путем внутривентрикулярного введения суспензии с личинками. На 3 сутки после заражения было сформировано 7 опытных групп и одна контрольная по 10 голов в каждой. Образцы различных комплексных твердых дисперсий в дозе 2 мг/кг по действующему веществу (ДВ) вводили в желудок животным всех опытных групп. Базовым препара-

том служила субстанция ФБЗ, которую вводили в дозе 2 мг/кг по ДВ. Животные контрольных групп препараты не получали. На 4-е сутки после введения опытных образцов животных убивали декапитацией и активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника, эффективность рассчитывали по типу «контрольный тест» [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики растворимости полученных твердых дисперсных систем

Во всех исследованных случаях имеет место увеличение растворимости ЛВ, что демонстрирует высокую эффективность ПВП и ЭС в качестве комплексообразователей. Механохимическую обработку проводили 4–24 ч, для достижения максимальных значений растворимости, при этом контролируя, чтобы не происходила деструкция молекул лекарственного вещества (ЛВ) (рис. 3).

Таблица 3

Растворимость твердых дисперсий, полученных в мельнице ВМ-1

Препарат № 1 (указаны весовые соотношения компонентов)						
ФБЗ – 3 НЗ – 30 ПВП – 297						
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
	Растворимость ФБЗ (290 нм), г/л	Увеличение растворимости ФБЗ, разы	Сохранность ФБЗ, %	Растворимость НЗ, (336 нм), г/л	Увеличение растворимости НЗ, разы	Сохранность НЗ, %
Исх.	0,0002			0,0009		
Физ. смесь	0,0007	4		0,0079	9	
ВМ 4 ч	0,0056	28		0,1426	158	
ВМ 8 ч	0,0097	49		0,2748	305	
ВМ 12 ч	0,0099	50		0,3030	337	
<i>ВМ 24 ч</i>	0,0103	52	96	0,3732	415	98
Препарат № 2 (указаны весовые соотношения компонентов)						
ФБЗ – 3 НЗ – 30 ЭС – 297						
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
	Растворимость ФБЗ (290 нм), г/л	Увеличение растворимости ФБЗ, разы	Сохранность ФБЗ, %	Растворимость НЗ, (336 нм), г/л	Увеличение растворимости НЗ, разы	Сохранность НЗ, %
Исх.	0,0002			0,0009		
Физ. смесь	0,0033	17		0,0161	18	
ВМ 4 ч	0,0283	142		0,1066	118	
ВМ 8 ч	0,0317	159		0,1846	205	
ВМ 12 ч	0,0344	172		0,2868	319	
<i>ВМ 24 ч</i>	0,0350	175	98	0,4165	463	97

Препарат № 3 (указаны весовые соотношения компонентов)						
ПЗК – 1 ФБЗ – 3 ПВП – 36						
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
	Раствори- мость ПЗК (210 нм), г/л	Увеличение растворимости ПЗК, разы	Сохран- ность ПЗК, %	Раствори- мость ФБЗ (290 нм), г/л	Увеличение растворимости ФБЗ, разы	Сохран- ность ФБЗ, %
Исх.	0,165			0,0002		
Физ. смесь	0,207	1,3		0,0010	5	
ВМ 4 ч	0,313	1,9		0,0021	10,5	
ВМ 8 ч	0,326	2,0		0,0029	14,5	
<i>ВМ 12 ч</i>	0,332	2,0	96,9	0,0035	17,5	99,4
ВМ 24 ч	0,337	2,0		0,0027	13,5	
Препарат № 4 (указаны весовые соотношения компонентов)						
ПЗК – 1 ФБЗ – 3 ЭС – 36						
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
	Раствори- мость ПЗК (210 нм), г/л	Увеличение растворимости ПЗК, разы	Сохран- ность ПЗК, %	Раствори- мость ФБЗ (290 нм), г/л	Увеличение растворимости ФБЗ, разы	Сохран- ность ФБЗ, %
Исх.	0,165			0,0002		
Физ. смесь	0,108	-		0,0023	12	
<i>ВМ 4 ч</i>	0,336	2,0	97,5	0,2110	1055	99,9
ВМ 8 ч	0,314	1,9		0,1979	990	
ВМ 12 ч	0,303	1,8		0,1743	872	
ВМ 24 ч	0,300	1,8		0,1547	774	

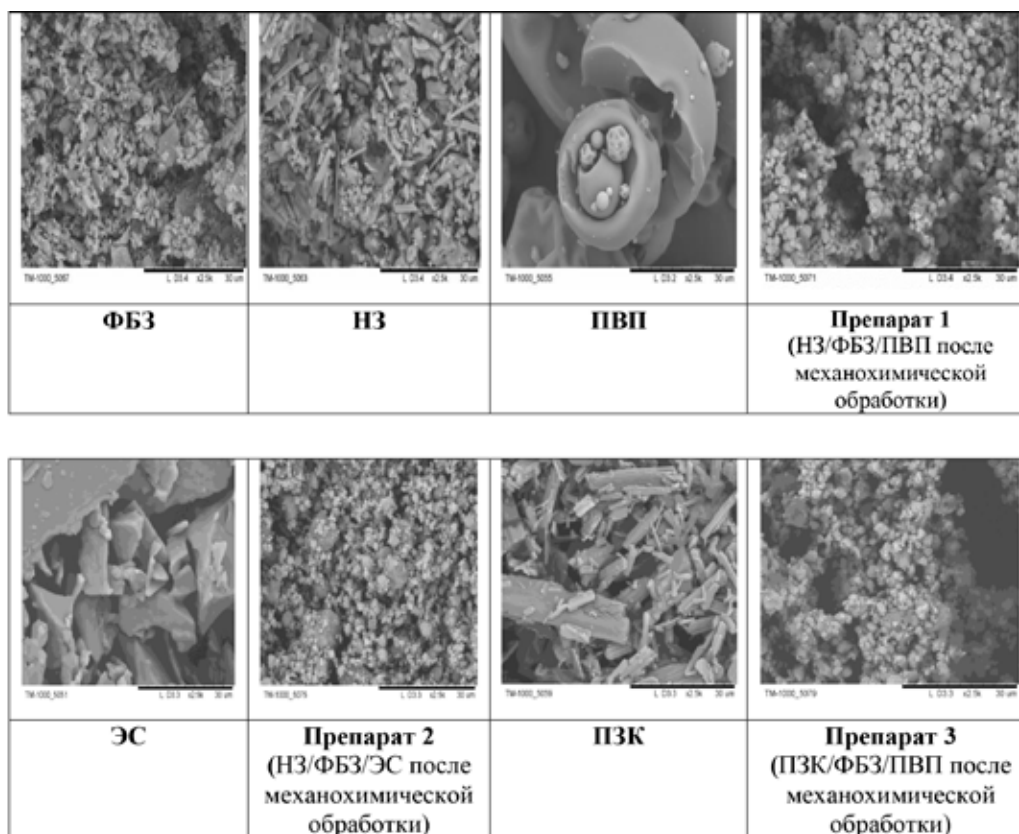
*«Сохранность» определялась как отношение обнаруженного по анализу ВЭЖХ (см. «Материалы и методы исследования») количества активного вещества к расчетному, относительно начального состава композиций.

Физико-химические исследования твердых дисперсий

Во всех случаях в необработанных смесях присутствуют характерные для кристаллической фазы ЛВ рефлексы рентгенограмм и фазовые переходы плавления, исчезающие после механической обработки. Вероятно, происходит разупорядочение кристаллической структуры ЛВ, кроме того, в случае использования в качестве вспомогательного вещества ПВП происходит смешивание компонентов на молекулярном уровне и образование надмолекулярных комплексов. В случае с ЭС молекулы ЛВ на молекулярном уровне распределяются в объемном избытке аморфной матрицы компонентов ЭС. Это явление способствует одновременному высвобождению компонентов в водный раствор и включению молекул ЛВ в образующиеся мицеллы ГК, содержащийся в ЭС, тем самым значительно облегчая формирование системы «гость – хозяин» [4].

Анализ электронных микрофотографий показал, что частицы исходных веществ имеют довольно большие размеры. Однако при механохимической обработке происходит разрушение кристаллических частиц исходных веществ и образование полидисперсного порошка, состоящего из частиц неправильной формы и их агрегатов (рисунок).

ПВП состоит из сферических частиц со средним размером 10–100 мкм, ЭС состоит из частиц неправильной формы с размерами 20–1000 мкм, ФБЗ – из частиц 5–30 мкм, НЗ – из кристаллических продолговатых частиц размером 5–50 мкм, ПЗК – из кристаллических продолговатых частиц размером 10–20 мкм и их агрегатов размером до 500 мкм. После механохимической обработки происходит разрушение исходных частиц ЛВ и полимерных веществ с образованием полидисперсного порошка, состоящим из частиц со средним размером 5–20 мкм и их агрегатов.



Препараты после механохимической обработки

Изменения морфологии частиц компонентов, термограмм ДСК и рентгенограмм в целом характерны для процессов механохимического получения твердых дисперсий из компонентов низкомолекулярных активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ – комплексообразователей [5–7].

Сравнение параметров растворимости образцов, полученных в мельницах ВМ-1 и LE-101, их анализ

По данным проведенных исследований установлено, что растворимость образцов смесевых композиций, полученных в различных мельницах, отличается, и этот параметр зависит от многих факторов. Результаты исследований и их анализ представлены в табл. 4–7.

Из данных табл. 4 видно, что увеличение растворимости препаратов № 1 и № 5, полученных в разных мельницах, следующее:

- ФБЗ в 52 раза в ВМ-1 и в 6,4 раза в LE-101;
- НЗ в 415 раз в ВМ-1 и в 27,2 раза в LE-101.

Из данных табл. 5 видно, что увеличение растворимости препаратов № 2 и № 6, полученных в разных мельницах, следующее:

- ФБЗ в 175 раз в ВМ-1 и в 107 раз в LE-101;

- НЗ в 463 раз в ВМ-1 и 1,1 раза в LE-101.

Из данных табл. 6 видно, что увеличение растворимости препаратов № 3 и № 7, полученных в разных мельницах, следующее:

- ФБЗ в 17,5 раза в ВМ-1 и в 0,8 раза в LE-101;
- ПЗК в 2,0 раза в ВМ-1 и 2,6 раза в LE-101.

Из данных табл. 7 видно, что увеличение растворимости препаратов № 4 и № 8, полученных в разных мельницах, следующее:

- ФБЗ в 8,01 раз в ВМ-1 и в 7,95 раз в LE-101;
- ПЗК в 2,0 раза в ВМ-1 и 4,3 раза в LE-101.

По результатам комплекса исследований были выбраны образцы для изучения их антигельминтной активности.

Эффективность твердых дисперсий комплексных антигельминтиков, полученных в различных условиях механообработки, при экспериментальном трихинеллезе белых мышей

Результаты изучения нематодоцидной активности двухкомпонентных композиций представлены в табл. 8.

Таблица 4

Сравнение растворимости препаратов № 5 и № 1,
полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)*

Препарат № 5 (соотношение компонентов) – LE-101				Препарат № 1 (соотношение компонентов) – BM-1		
ФБЗ – 2 НЗ – 30 ПВП – 298				ФБЗ – 3 НЗ – 30 ПВП – 297		
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
Время механо- обработки на LE-101	Раствори- мость ФБЗ (290 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти ФБЗ, раз	Сохран- ность ФБЗ, %	Раствори- мость НЗ (336 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти НЗ, раз	Сохран- ность НЗ, %
0	0,2	–		0,9	–	
1 ч	0,68	3,4		15,5	17,2	
3 ч	0,72	3,6		18,8	20,9	
5 ч	1,28	6,4		24,5	27,2	
BM-1; 24 ч	10.4	52.0	96	373.5	415	98

* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ПВП на изменение растворимости ФБЗ и НЗ, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 5

Сравнение растворимости препаратов № 6 и № 2,
полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)*

Препарат № 6 (соотношение компонентов) – LE-101				Препарат № 2 (соотношение компонентов) – BM-1		
ФБЗ – 2 НЗ – 30 ЭС – 298				ФБЗ – 3 НЗ – 30 ЭС – 297		
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
Время механо- обработки на LE-101	Раствори- мость ФБЗ (290 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти ФБЗ, раз	Сохран- ность ФБЗ, %	Раствори- мость НЗ (336 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти НЗ, раз	Сохран- ность НЗ, %
0	0,2			0,9	–	
1 ч	21,4	107		1,0	1,1	
BM-1; 24 ч	35,0	175	98	417,0	463	97

* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ЭС на изменение растворимости ФБЗ и НЗ, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 6

Сравнение растворимости препаратов № 7 и № 3,
полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)*

Препарат № 7 (соотношение компонентов) – LE-101				Препарат № 3 (соотношение компонентов) – BM-1		
ПЗК – 1 ФБЗ – 2 ПВП – 27				ПЗК – 1 ФБЗ – 3 ПВП – 36		
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
Время механо- обработки на LE-101	Раствори- мость ПЗК (290 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти ПЗК, раз	Сохран- ность ПЗК, %	Раствори- мость ФБЗ (290 нм), мг/л	Увеличение растворимости ФБЗ, раз	Сохран- ность ФБЗ, %
0	234,0	–		0,20	–	
1 ч	397,8	1,7		0,12	0,6	
3 ч	585,0	2,5		0,16	0,8	
5 ч	608,4	2,6		0,14	0,7	
BM-1: 12 ч	468,0	2,0	96,9	3,50	17,5	99,4

* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ПВП на изменение растворимости ПЗК и ФБЗ, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 7

Сравнение растворимости препаратов № 8 и № 4, полученных в разных мельницах (LE-101 и BM-1)*

Препарат № 8 (соотношение компонентов) – LE-101				Препарат № 4 (соотношение компонентов) – BM-1		
ПЗК – 1 ФБЗ – 2 ЭС – 27				ПЗК – 1 ФБЗ – 3 ЭС – 36		
Зависимость растворимости от времени механохимической обработки						
Время механо- обработки на LE-101	Раствори- мость ПЗК (290 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти ПЗК, раз	Сохран- ность ПЗК, %	Раствори- мость ФБЗ (290 нм), мг/л	Увеличение растворимо- сти ФБЗ, раз	Сохран- ность ФБЗ, %
0	234,0	–		0,20	–	
1 ч	185,0	0,8		0,16	0,80	
2 ч	1006,0	4,3		1,60	7,95	
BM-1; 4 ч	468,0	2,0	97,5	1,62	8,01	99,9

* В таблице приведены данные по влиянию времени механообработки с ЭС на изменение растворимости ПЗК и ФБЗ, полученных в мельнице LE-101, и оптимальный вариант по мельнице BM-1.

Таблица 8

Результаты биологических испытаний двухкомпонентных композиций, полученных в мельницах BM-1 и LE-101 (16.11.2022)

Группа животных	№ препарата	Состав препарата	Содержание ДВ, %	Доза по ДВ (по ФБЗ), мг/кг	Обнаружено <i>T. spiralis</i> , экз./гол.	ИЭ, %
Получены в мельнице BM-1						
Опытная	Препарат № 1	ФБЗ:НЗ:ПВП (3:30:297)	ФБЗ – 0,9 НЗ – 9,0	2,0	27,3±2,6	66,56
Опытная	Препарат № 2	ФБЗ:НЗ:ЭС (3:30:297)	ФБЗ – 0,0 НЗ – 9,0	2,0	36,6±3,3	55,17
Опытная	Препарат № 3	ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:3:36)	ПЗК – 2,5 ФБЗ – 7,5	2,0	33,13±3,1	59,42
Опытная	Препарат № 4	ПЗК:ФБЗ:ЭС (1:3:36)	ПЗК – 2,5 ФБЗ – 7,5	2,0	38,5±3,3	52,84
Получены в мельнице LE-101						
Опытная	Препарат № 5	НЗ:ФБЗ:ПВП (30:2:288)	НЗ – 9,4 ФБЗ – 0,6	2,0	51,3±4,7	37,16
Опытная	Препарат № 7	ПЗК:ФБЗ:ПВП (1:2:27)	ПЗК – 3,3 ФБЗ – 6,6	2,0	12,46±1,30	36,63
Опытная		Фенбендазол субстанция	98,0	2,0	61,95±5,4	24,11
Контрольная		–	–	–	81,63±6,5	–

Анализ данных табл. 8 свидетельствует о том, что эффективность твердых дисперсий на основе ФБЗ и НЗ с полимером ПВП, полученных в мельнице BM-1, была выше по сравнению с активностью комплексов с ЭС при одинаковой длительности механообработки и составила 66,56 и 55,17% соответственно. С уменьшением продолжительности механохимической обработки с 24 ч до 5 ч активность двухкомпонентных композиций на основе ФБЗ и НЗ с ПВП снизилась до 37,16%. Использование ме-

ханохимической технологии получения твердой дисперсии ФБЗ:НЗ с ПВП позволяет повысить антигельминтную эффективность в 2,7 раза по сравнению с активностью субстанции ФБЗ, а с ЭС – в 2,2 раза. Двухкомпонентные композиции на основе ФБЗ и ПЗКс ПВП, полученные в течение 24 ч механообработки, показали меньшую эффективность в сравнении с комплексом на основе ФБЗ и НЗ, а при обработке в течение 5 ч эффективность комплекса оказалась невысокой и составила 36,63%. А также от-

мечено, что исследуемые композиции ФБЗ с ПЗК обладают меньшей биологической активностью в сравнении с композициями ФБЗ с НЗ. В связи с этим для дальнейшего изучения нами рекомендованы двухкомпонентные композиции на основе ФБЗ и НЗ с полимером ПВП.

Установлено, что на эффективность комбинированных препаратов (совместная механообработка двух ДВ с полимерным веществом) влияют следующие условия получения:

– *тип барабана* (футерованный тефлоном; металлический и капролоновый; наиболее оптимальный – футерованный);

– *время механообработки* (или, вернее, «тест на растворимость») – в случае препарата № 1, полученного в ВМ-1, наблюдается наибольшая активность (66,56%) и наибольшая растворимость компонентов (ФБЗ в 52 раза и НЗ в 415 раз). Тогда как препарат № 5, полученный в мельнице LE-101, имеет низкую активность (37,6%) при низких показателях растворимости компонентов (ФБЗ в 6 раз и НЗ в 27 раз). Аналогичная картина и для препарата № 2, полученного в мельнице ВМ-1: активность (55,17%) при растворимости субстанций ФБЗ и НЗ (145 и 463 раза) соответственно.

Однако в случае препаратов № 3 и № 4 – несмотря на незначительное увеличение растворимости ФБЗ (только в 17,5 и 8 раз соответственно) активность достаточно высокая (59 и 53% соответственно);

– *на параметр растворимости, видимо, существенно влияет модуль процесса механообработки*, который в работах с мельницей ВМ-1 составляет 1:34, тогда как мельнице LE-101 только от 1:10 до 1:18.

Заключение

Таким образом, разработка смесевых антигельминтных препаратов, позволяя расширить спектр действия и решить вопрос минимизации объема и кратности при-

менения препаратов на животных, является актуальной задачей и требует междисциплинарных исследований с привлечением химиков, технологов, биологов.

Полученные в ходе настоящего исследования смесевые композиции из двух субстанций представляют собой твердые дисперсии с повышенной растворимостью и умеренной активностью при экспериментальном трихинеллезе белых мышей.

Авторы выражают благодарность зав. лаборатории механохимии лекарственных веществ ИХТММ СО РАН, доктору химических наук, академику РАН А.В. Душкину за консультативную помощь при налаживании опытов по механохимической обработке и интерпретацию полученных данных.

Список литературы

1. Халиков С.С., Душкин А.В. О методах улучшения растворимости антигельминтных лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 5. С. 33–37. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-33-37.
2. Marchenko V.A., Khalikov S.S., Efremova E.A., Ilin M.M. Efficiency of Novel Formulations of Ivermectin and Albendazole in Parasitic Infections of Sheep in the Altai Mountains of Russia. Iran J Parasitol. 2021. Vol. 16. No. 2. P. 198–208. DOI: 10.18502/ijpa.v16i2.6268.
3. Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине. М.: Наука, 1989. 279 с.
4. Zhang Q., Polyakov N.E., Chistyachenko Yu.S., Khvostov M.V., Frolova T.S., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Su W. Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry. Drug Deliv. 2018. Vol. 25. No. 1. P. 198–209. DOI: 10.1080/10717544.2017.1422298.
5. Dantu A.S., Durai R., Vedha Hari B.N. Effect of impact and attrition milling on nimesulide for solubility enhancement. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2013. Vol. 18. No. 2. P. 77–84.
6. Glushenko O.Yu., Polyakov N.E., Leshina T.V. NMR Relaxation Study of Cholesterol Binding with Plant Metabolites. Appl Magn Reson. 2011. Vol. 41. P. 283–294. DOI: 10.1007/s00723-011-0258-9.
7. Wagh V.T., Wagh R.D. Solid Dispersion Techniques for Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. Review. International Journal of Pharmacy & Technology. 2015. Vol. 6. No. 4. P. 3027–3045.