

**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 = 0,520

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,259

№ 8 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.

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 = 0,520.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,259.

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

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

Адрес редакции и издателя: 410056, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56

ISSN 1996-3955

Тел. редакции – 8-(499)-704-13-41

Факс (845-2)-47-76-77

E-mail: edition@rae.ru

Зав. редакцией Т.В. Шнуровозова

Техническое редактирование и верстка Е.Н. Доронкина

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

Подписано в печать – 31.08.2023

Дата выхода номера – 29.09.2023

Формат 60x90 1/8

Типография

ООО НИЦ «Академия Естествознания»

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

Распространение по свободной цене

Усл. печ. л. 7,2

Тираж 500 экз.

Заказ МЖПиФИ 2023/8

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

- МИКРОКАЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ДЕЙСТВИЯ ФЛАВОНОИДОВ НА МЕМБРАНУ ЛИПОСОМ
ИЗ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА
Ягольник Е.А., Ким Ю.А. 7

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

- ДИНАМИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИИ
ПРИ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
Плиска Н.Н., Қайржан Д.Т. 12
- ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
*Чернышева Е.А., Асанбекова Ж.А., Бектурсунов Т.М.,
Маматова К.Т., Сабыр А.С. кызы, Русаков Л.А., Чиркина М.А.* 18

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

- ВИТАМИН D И ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА
Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г. 24

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

- ФОТОЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-
МАССОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БИНАРНЫХ И ТРОЙНЫХ
СООЛИГОМЕРОВ МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА
С А-ОЛЕФИНАМИ И (МЕТ)АКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ
*Бекташи Н.Р., Кулиев Э.М., Бекташи С.А., Манафов М.А.,
Алханов П.Ш., Джафаров В.Д.* 29
- РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ
ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТАХ ¹⁸F-ФДГ И ¹¹C-МЕТ МЕТОДОМ
ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
Варшавская А.А., Кузнецова О.Ф., Федорова О.С. 35
- РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИСТОСОМОЗА ОВЕЦ
В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
*Халиков С.С., Акрамова Ф.Д., Уббиниязова Ж.К., Халиков М.С.,
Шакарбаев У.А., Ильин М.М., Акбаров А.А., Азимов Д.А.* 42

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬЯ**

РОЛЬ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ
В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ГРАЖДАН КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Джиенбекова Ч.М., Исмаилов И.З., Сабирова Т.С. 47

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ**СТАТЬЯ**

АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ УТОЧНЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ АЭРОДИНАМИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ПРИ
ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ВЫВОДА НА НИЗКУЮ ОРБИТУ
ЗЕМЛИ МАЛОРАЗМЕРНОГО СПУТНИКА ПРИ ГОРИЗОНТАЛЬНОМ СТАРТЕ

Мозжорина Т.Ю., Рожков А.А. 53

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLE

STUDY OF THE EFFECT OF FLAVONOIDS
ON THE MEMBRANE OF MICROCALORIMETRIC
LIPOSOMES FROM PHOSPHATIDYLETHANOLAMINE

Yagolnik E.A., Kim Yu.A. 7

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

DYNAMICS OF ENTEROBACTERIA ISOLATION
IN PERIPROSTHETIC INFECTIONS

Pliska N.N., Kairzhan D.T. 12

FEATURES OF AUTONOMIC STABILITY AND HEART
RATE VARIABILITY IN SCHOOLCHILDREN

*Chernysheva E.A., Asanbekova Zh.A., Bektursunov T.M.,
Mamatova K.T., Sabyr A.S. кызы, Rusakov L.A., Chirkina M.A.* 18

REVIEW

VITAMIN D AND INTESTINAL DISEASE

Shumatova T.A., Kovalenko D.V., Prikhodchenko N.G. 24

CHEMICAL SCIENCES

ARTICLES

OF BINARY AND TRIPLE PHOTOELECTROCHEMICAL SYNTHESIS
AND MOLECULAR-WEIGHT DISTRIBUTION COOLIGOMERS
OF MALEIC ANHYDRIDE WITH α -OLEFINS AND (MET)ACRYLIC ACID

*Bektashi N.R., Kuliev E.M., Bektashi S.A.,
Manafov M.A., Alkhanov P.Sh., Dzhafarov V.D.* 29

A GAS CHROMATOGRAPHY TECHNIQUE
FOR THE DETERMINATION OF RESIDUAL SOLVENTS
IN RADIOPHARMACEUTICALS ^{18}F -FDG AND ^{11}C -MET

Varshavskaia A.A., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S. 35

DEVELOPMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT
OF SCHISTOSOMIASE IN SHEEP IN THE REPUBLIC
OF UZBEKISTAN AND THEIR EFFICIENCY

*Khalikov S.S., Akramova F.D., Ubbiniyazova Zh.K., Khalikov M.S.,
Shakarbaev U.A., Ilyin M.M., Akbarov A.A., Azimov D.A.* 42

PHARMACEUTICAL SCIENCES**ARTICLE**

THE ROLE OF THE STATE GUARANTEES PROGRAM IN DRUG SUPPLY
OF CITIZENS OF THE KYRGYZ REPUBLIC WITH MENTAL DISEASES

Dzhienbekova Ch.M., Ismailov I.Z., Sabirova T.S. 47

PHYSICAL AND MATHEMATICAL SCIENCES**ARTICLE**

ANALYSIS OF THE FEASIBILITY OF REFINING
THE MATHEMATICAL MODEL OF AERODYNAMIC DRAG
WHEN OPTIMIZING THE CONTROL FOR INTO A LOW EARTH ORBIT
OF A SMALL-SIZED SATELLITE WITH A HORIZONTAL LAUNCH

Mozzhorina T.Yu., Rozhkov A.A. 53

СТАТЬЯ

УДК 57.044

**МИКРОКАЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ДЕЙСТВИЯ ФЛАВОНОИДОВ НА МЕМБРАНУ ЛИПОСОМ
ИЗ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА**

¹Ягольник Е.А., ²Ким Ю.А.

¹Тулский государственный университет, Тула, e-mail: yea_88@mail.ru;

²Институт биофизики клетки, Федеральный исследовательский центр

Пушчинский научный центр биологических исследований РАН, Пушчино, e-mail: yuk01@rambler.ru

В работе представлены результаты экспериментального исследования действия флавоноидов разного класса на мембрану липосом из фосфатидилэтанолamina. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии определены термодинамические параметры и охарактеризованы термограммы плавления бислойной и небислойной структуры липида в присутствии катехина, кверцетина, дигидрокверцетина, флоретина. Показано, что в интервале температур 15–30°C кверцетин и дигидрокверцетин вызывают уменьшение высоты перехода на термограммах сканирования липосом и увеличивается энтальпия. Наиболее значительное влияние оказывает флоретин, которое проявляется в снижении энтальпии перехода с 4,39 kcal/mol до 3,52 kcal/mol, при этом полуширина перехода увеличивается почти в 7 раз. Фазовый переход «бислой – гексагональная H_{II} фаза», в норме наблюдающийся в области 69°C, в присутствии катехина происходит при температуре 71,7°C. Существенное изменение вызывает дигидрокверцетин, в присутствии которого энтальпия перехода понижается с 0,49 kcal/mol до 0,32 kcal/mol. Флоретин оказывает слабое влияние на небислойную структуру, в отличие от его действия на бислой мембраны. Предполагается возможность аналогичных изменений фазового состояния липидов в клеточных мембранах при действиях флавоноидов, что может приводить к изменению баланса между липидами.

Ключевые слова: флавоноиды, мембраны, липосомы, микрокалориметрия, фосфатидилэтанолamin

**STUDY OF THE EFFECT OF FLAVONOIDS
ON THE MEMBRANE OF MICROCALORIMETRIC
LIPOSOMES FROM PHOSPHATIDYLETHANOLAMINE**

¹Yagolnik E.A., ²Kim Yu.A.

¹Tula state University, Tula, e-mail: yea_88@mial.ru;

²Institute of Cell Biophysics, of the Russian Academy of Sciences, Pushchino,
e-mail: yuk01@rambler.ru

The paper presents the results of an experimental study of the effect of flavonoids of different classes on the membrane of liposomes from phosphatidylethanolamine. Thermodynamic parameters were determined by differential scanning calorimetry and thermograms of melting of bilayer and non-bilayer lipid structures in the presence of catechin, quercetin, dihydroquercetin, and phloretin were characterized. It has been shown that in the temperature range of 15–30°C, the actions of quercetin and dihydroquercetin cause a decrease in the transition height on the thermograms of liposome scanning and an increase in enthalpy. Phloretin has the most significant effect, causing a decrease in the enthalpy of transition from 4.39 kcal/mol to 3.52 kcal/mol, while the half-width of the transition increases by almost 7 times. The phase transition bilayer – hexagonal H_{II} phase, normally observed in the region of 69 °C, in the presence of catechin occurs at a temperature of 71.7°C. A significant change is caused by dihydroquercetin, in the presence of which the enthalpy of transition decreases from 0.49 kcal/mol to 0.32 kcal/mol. Phloretin has little effect on the non-bilayer structure, in contrast to its effect on the bilayer membrane. The possibility of similar changes in the phase state of lipids in cell membranes under the action of flavonoids is assumed, which can lead to a change in the balance between lipids.

Keywords: flavonoids, membranes, liposomes, microcalorimetry, phosphatidylethanolamine

Большинство исследований взаимодействия полифенольных соединений растительного происхождения с липидами и липидными мембранами, представленных в литературе [1–3], проводились с использованием фосфолипидов, входящих в состав наружной стороны мембран, обычно фосфатидилхолинов, образующих бислой [2, 3]. Однако биологические мембраны состоят из широкого спектра липидов: липидов, которые образуют бислой, и липидов, которые могут принимать небислой-

ные структуры, такие как инвертированная гексагональная фаза (H_{II}) [4]. Фосфатидилэтанолamin, второй по распространенности фосфолипид, является примером этого небислойного класса фосфолипидов, молекулы которого в изолированном виде образуют бислойные структуры в диапазоне температур вблизи точки плавления липида. При дальнейшем нагревании липид претерпевает фазовый переход из бислоя в гексагональную H_{II} фазу, который зависит от различных внутренних и внешних факто-

ров [5]. Предполагается, что небислойные фосфолипиды в силу своей формы образуют локальные переходные структуры, которые, как считается, играют важную роль в жизненно важных клеточных процессах, таких как слияние мембран, образование везикул и деление клеток [6]. Помимо этих процессов, небислойные фосфолипиды воздействуют на функцию мембран, влияя на объемные свойства мембран, которые, в свою очередь, влияют на вставку, укладку и функцию некоторых интегральных мембранных белков [7]. Модулятором фазовых переходов в мембранах могут служить некоторые растительные полифенолы из большого класса флавоноидов. Например, было обнаружено, что некоторые флавоноиды способны инициировать образование небислойной фазы [8] в липидной мембране, процесс которого зависит от количества ОН-групп в молекуле [9].

Несмотря на большое количество опубликованных работ по взаимодействию флавоноидов с липидами *in vitro* в модельных бислоях (липосомах), действие липидов, способных формировать и изменять небислойные структуры, остается мало изученным.

Цель исследования – исследование влияния флавоноидов на термически индуцированные фазовые переходы фосфолипидов в мембранах липосом.

Материалы и методы исследования

В работе использовали фосфолипид: 1-пальмитоил-2-олеоилфосфатидилэтанолламин (ФЭ) (Avanti Polar Lipids, USA), флавоноиды (Sigma-Aldrich, USA), Tris-HCl (Serva, Germany).

Приготовление липосом. В круглодонной колбе растворенный в хлороформе фосфолипид фосфатидилэтанолламин (ФЭ) высушивали в струе аргона до образования тонкой пленки на стенке сосуда. Для полного удаления растворителя препарат вакуумировали в течение 24 часов, затем липид гидратировали в 10 мМ Трис-HCl буфере (pH 7,4) путем механического встряхивания на вортексе или шейкере при температуре выше фазового перехода. Для полной гидратации липосом образцы медленно нагревали до температуры 90°C – выше температуры фазового перехода бислоя мембраны в небислойную структуру, охлаждали до комнатной температуры и использовали в экспериментах.

Флавоноиды (катехин, дигидрокверцетин, флоретин (рис. 1B, 1C, 1D), растворенные в 70%-ном этаноле, кверцетин (рис. 1A) – в ДМСО) добавляли в суспензию готовых липосом, встряхивая на шейкере или вортексе. Объем вносимого растворителя составлял не более 0,1%.

Плавление липидов в липосомах для термического анализа осуществляли с использованием дифференциального адиабатного сканирующего микрокалориметра ДАСМ-4 (ИБП РАН, г. Пушкино, Россия). Скорость прогрева составляла 1 К/мин [10]. Температуры фазового перехода (гелевый в жидкокристаллический (T_m) или бислой в небислойную фазу (T_{hex})) определяли как температуру пикового максимума на термограммах сканирования липосом. Изменение энтальпии фазовых переходов (ΔH) получали по площадям под пиками переходов.

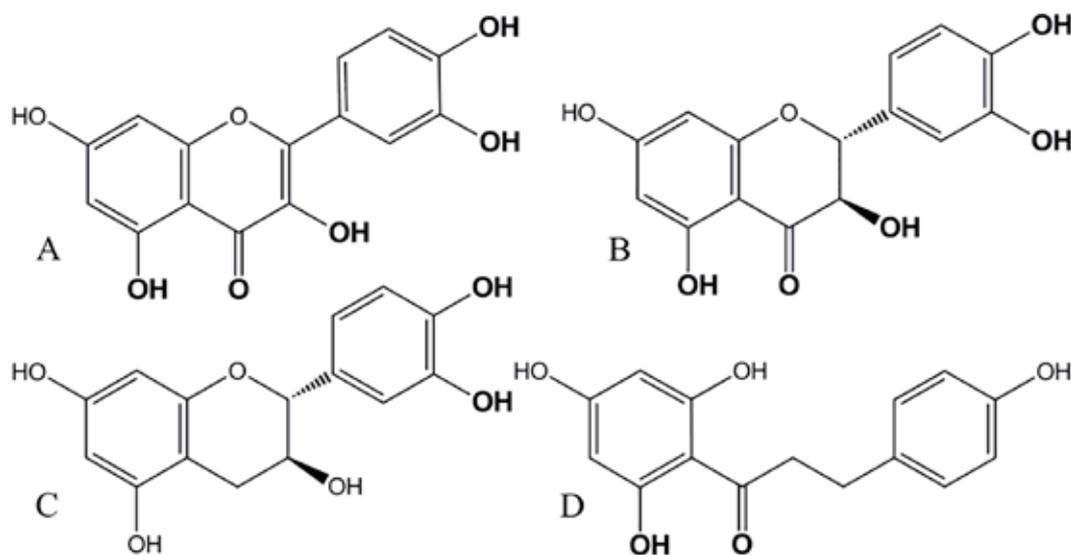


Рис. 1. Флавоноиды: А – кверцетин, В – дигидрокверцетин, С – катехин, D – флоретин

**Результаты исследования
и их обсуждение**

На рисунках 2 и 3 представлены термограммы плавления липидов ФЭ в липосомах, характеризующихся фазовыми переходами с максимумами температуры 25,1°C (рис. 2а) и 69,4°C (рис. 3а) в условиях измерения, приведенных в подписях к рисункам.

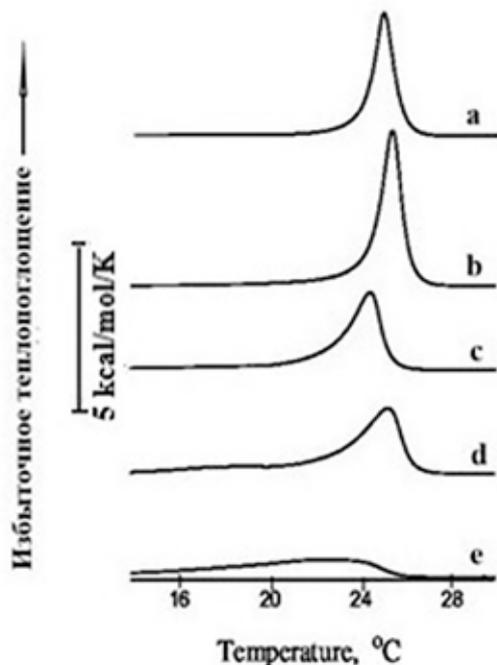


Рис. 2. Термограммы плавления липидов в липосомах из ФЭ (2 мг/мл) в диапазоне температуры плавления бислоя липосом – а. В присутствии флавоноидов ($4,0 \times 10^{-4} M$): катехин – б, кверцетин – с, дигидрокверцетин – д, флоретин – е. Среда измерения: 10 мМ Трис-НСl, рН 7,4

Два температурных диапазона (рис. 2 и рис. 3), в которых наблюдаются фазовые переходы, представлены отдельно друг от друга. В интервале температур 15–30°C (рис. 2а) действие исследуемых флавоноидов мало чем отличалось от аналогичного

процесса для липосом из димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ) [11]. Катехин оказывал слабое влияние на плавление бислоя, тогда как действие кверцетина и дигидрокверцетина на бислой мембраны сводилось к уменьшению высоты перехода на термограммах (рис. 2с, 2д). Наиболее существенное влияние оказывал флоретин (рис. 2е), в присутствии которого снижалась энтальпия перехода с 4,39 kcal/mol до 3,52 kcal/mol, в то время как его полуширина, наоборот, увеличилась почти в 7 раз (табл. 1). Ниже в таблице 1 приведены численные значения термодинамических параметров бислойной структуры термотропных фазовых переходов ФЭ, термограммы которых представлены на рисунке 2.

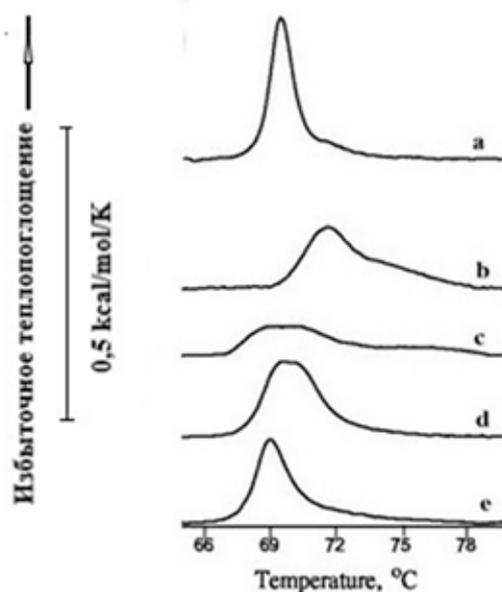


Рис. 3. Термограммы плавления липидов в липосомах из ФЭ (2 мг/мл) в диапазоне температуры перехода из бислоя в гексагональную фазу H_{II} – а. В присутствии флавоноидов ($4,0 \times 10^{-4} M$): катехин – б, кверцетин – с, дигидрокверцетин – д, флоретин – е. Среда измерения: 10 мМ Трис-НСl, рН 7,4

Таблица 1

Термодинамические параметры фазовых переходов ФЭ

Флавоноид	ΔH , kcal/mol	T, °C	$T_{1/2}$, °C	ΔC_p , kcal/mol/K
ФЭ (контроль)	4,39	25,1	1,0	3,29
ФЭ + катехин	5,77	25,5	1,0	4,02
ФЭ + дигидрокверцетин	4,86	24,5	1,6	2,13
ФЭ + кверцетин	5,07	25,3	2,1	1,58
ФЭ + флоретин	3,52	22,4	7,4	0,44

Термодинамические параметры фазовых переходов ФЭ

Флавоноид	ΔH , kcal/mol	T , °C	$T_{1/2}$, °C	ΔC_p , kcal/mol/K
ФЭ (контроль)	0,49	69,4	1,3	0,27
ФЭ + катехин	0,45	71,7	2,9	0,12
ФЭ + дигидрокверцетин	0,32	70,2	4,2	0,06
ФЭ + кверцетин	0,52	69,6	2,8	0,15
ФЭ + флоретин	0,43	69,0	1,8	0,17

В интервале температур 65–80°C (рис. 3) действие молекул флоретина (рис. 3e) было наименее выраженным и заключалось в снижении максимума температуры перехода.

Положение максимума температуры перехода в присутствии молекул катехина увеличивалось на 2,5°C, в 2 раза увеличилась энтальпия (рис. 3b) и значительно увеличивалась полуширина перехода (табл. 2). Ниже в таблице 2 приведены численные значения термодинамических параметров гексагональной структуры термотропных фазовых переходов ФЭ, термограммы которых представлены на рисунке 3.

В присутствии дигидрокверцетина (рис. 3d) понижалась энтальпия перехода с 0,49 kcal/mol до 0,32 kcal/mol. Несмотря на существенное изменение формы термограммы плавления липида в присутствии кверцетина (рис. 3c), значение энтальпии перехода почти не изменилось. Таким образом, исследованные молекулы разного класса из обширной группы флавоноидов по-разному действуют на фазовые переходы мембраны из ФЭ как в диапазоне температуры плавления бислоя, так и в области перехода в небислою гексагональную фазу H_{II} .

Молекулы флавоноидов, использованные в работе, отличаются структурой (рис. 1), следовательно, и средством, и местом локализации в липиде. Во многих случаях молекулы флавоноидов расположены близко к полярным группам липидов [2, 12], однако в зависимости от структуры молекул расположение может варьироваться. Изменение максимума температуры плавления и формы кривых термограмм указывает на способность флавоноидов инициировать гетерогенность липидного бислоя. В частности, как отмечалось выше, флавоноиды индуцируют сегментарное упорядочение в мембране [8]. Аналогичные изменения фазового состояния липидов могут происходить и в клеточных мембранах, что способно приводить к изменению баланса между липидами и повлиять на функционирование некоторых мембранных белков. Кроме

того, эти изменения могут влиять и на процессы экзоцитоза и слияния мембран внутри клетки.

Выводы

1. Кверцетин и дигидрокверцетин снижают температуру фазового перехода фосфатидилэтаноламина, происходящего при 25°C, в меньшей степени, чем халкон флоретин. Катехин также снижает температуру плавления бислоя, но повышает температуру перехода из бислоя в гексагональную H_{II} фазу.

2. Флоретин значительно изменяет термодинамические параметры плавления бислоя, но слабо действует на переход в гексагональную H_{II} фазу.

Список литературы

- Karonen M. Insights into Polyphenol–Lipid Interactions: Chemical Methods, Molecular Aspects and Their Effects on Membrane Structures // *Plants* (Basel). 2022. Vol. 11. No.14. P. 1809-1830. DOI: 10.3390/plants11141809.
- Reis A., Soares S., Sousa C. F., Dias R., Gameiro P., Soares S. Interaction of polyphenols with model membranes: Putative implications to mouthfeel perception // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2020. Vol. 1862 (2). P.183133. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183133.
- Cyboran-Mikołajczyk S., Żyłka R., Jurkiewicz P., Pruchnik H., Oszmiański J., Hof M., Kleszczyńska H. Interaction of procyanidin B3 with membrane lipids – fluorescence, DSC and FTIR studies // *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*. 2017. Vol. 1859. P. 1362-1371. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.04.026.
- Jouhet J. Importance of the hexagonal lipid phase in biological membrane organization // *Front Plant Sci*. 2013. Vol. 4. P. 494-499. DOI: 10.3389/fpls.2013.00494.
- Yue A.W., Wong B.C., Rieder J., Lewis R.N., Mannoock D.A., McElhane R.N. Effect of independent variations in fatty acid structure and chain length on lipid polar headgroup composition in *Acholeplasma laidlawii* B membranes: regulation of lamellar/nonlamellar phase propensity // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42(5). P. 1309-1317. DOI: 10.1021/bi026923j.
- Garab G., Yaguzhinsky L.S., Dlouhý O., Nesterov S.V., Špunda V., Gasanoff E.S. Structural and functional roles of non-bilayer lipid phases of chloroplast thylakoid membranes and mitochondrial inner membranes // *Progress in Lipid Research*. 2022. Vol. 86. P. 101163. DOI: 10.1016/j.plipres.2022.101163.
- Writoban Basu Ball, John K. Neff, Vishal M. Gohill. The role of non-bilayer phospholipids in mitochondrial structure and function // *FEBS Lett*. 2018. Vol. 592(8). P. 1273-1290. DOI: 10.1002/1873-3468.12887.

8. Ostroumova O.S., Chulkov E.G., Stepanenko O.V., Schagina L.V. Effect of flavonoids on the phase separation in giant unilamellar vesicles formed from binary lipid mixtures // *Chem. Phys. Lipids*. 2014. Vol. 178. P. 77-83. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2013.12.005.
9. Efimova S.S., Ostroumova O.S. Plant Polyphenols Induced the Polymorphic Phase Transition of Membrane Lipids // *Biophysical Journal*. 2018. Vol. 114(3). P. 272a. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.11.1570.
10. Тараховский Ю.С., Кузнецова С.М., Васильева Н.А., Егорочкин М.А., Ким Ю.А. Взаимодействие таксифолина (дигидрокверцетина) с многослойными липосомами димиристоилфосфатидилхолина // *Биофизика*. 2008. Т. 53(1). С. 78-83.
11. Кузнецова С.М., Ягольник Е.А., Тараховский Ю.С., Тулеуханов С.Т., Музафаров Е.Н., Ким Ю.А. Исследование взаимодействия растительных полифенолов с фосфолипидами мембран методом дифференциальной сканирующей микрокалоиметрии. IV Съезд Биофизиков России, 20-26 августа 2012 г. Нижний Новгород, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского. Симпозиум I «Физико-химические основы функционирования биополимеров и клеток». Материалы докладов. Нижний Новгород, 2012. 165 с.
12. Virtanen V., Puljula E., Rääkkönen S., Karonen M. Ellagitannin-lipid interaction by HR-MAS NMR // *Molecules*. 2021. Vol. 26 (2). P. 373-386. DOI:10.3390/molecules26020373.

СТАТЬИ

УДК 616.9:579.61

**ДИНАМИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИИ
ПРИ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ИНФЕКЦИЯХ****¹Плиска Н.Н., ²Кайржан Д.Т.**

¹*Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика Батпенова Н.Д.
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Астана, e-mail: Pliska6363@mail.ru;*

²*Назарбаев Университет, Астана, e-mail: diana.kairzhan@nu.edu.kz*

Имплант-ассоциированное воспаление остается одной из основных проблем неудовлетворительных результатов эндопротезирования, для него характерно формирование микробной биопленки на поверхности металлических конструкций различной локализации в ортопедии. В работе рассмотрено семейство микроорганизмов Enterobacteriaceae, у которых наиболее часто наблюдается резистентность ко многим группам и видам антибиотиков, образующих биопленку на поверхности металлоконструкций. Целью исследования является изучить частоту встречаемости микроорганизмов Enterobacteriaceae у пациентов с перипротезными инфекциями. Обследование проходили все пациенты с перипротезной инфекцией. Биоматериал исследовался специальным методом для выявления перипротезной инфекции. Всего за четыре года было исследовано 1750 биопроб для выявления данной инфекции, за этот период у пациентов было идентифицировано 27 видов микроорганизмов. Представители семейства Enterobacteriaceae по частоте выделения из числа всех выделенных микроорганизмов составили 26,1%. В динамике наблюдаемого периода в этой группе микроорганизмов произошла смена возбудителей с менее резистентных на более резистентные. Проведенный анализ исследований по выявлению микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae при перипротезной инфекции показал увеличение количества выделенных резистентных штаммов Acinetobacter spp. за четыре года в 12,3 раза, причиной чего, возможно, стала коронавирусная инфекция (COVID-19).

Ключевые слова: перипротезные инфекции, семейство Enterobacteriaceae, имплантат-ассоциированная инфекция

**DYNAMICS OF ENTEROBACTERIA ISOLATION
IN PERIPROSTHETIC INFECTIONS****¹Pliska N.N., ²Kairzhan D.T.**

¹*National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D.
Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, e-mail: Pliska6363@mail.ru;*

²*Nazarbayev University, Astana, e-mail: diana.kairzhan@nu.edu.kz*

Implant-associated inflammation remains one of the main problems of unsatisfactory results of arthroplasty, which is characterized by the formation of a microbial biofilm on the surface of metal structures of various localization in orthopedics. Let us consider the family Enterobacteriaceae, the most frequently encountered microorganisms with high resistance to the different groups and types of antibiotics, and which form a biofilm on the surface of metal structures. The aim of the study is to study the frequency of occurrence of the Enterobacteriaceae family in patients with periprosthetic infections. All patients admitted with periprosthetic infection were studied. The biomaterial was studied by a special method to detect periprosthetic infection. Results in four years in total, 1750 bioassays were examined to detect this infection, during this period 27 types of microorganisms were identified in patients. The frequency of isolation of the family Enterobacteriaceae among all isolated microorganisms is 26.1%. In the dynamics of the observed period in this group of microorganisms, there was a change in pathogens from less resistant to more resistant ones. The analysis of studies on the identification of the Enterobacteriaceae family in periprosthetic infection suggests an increase in the number of isolated resistant strains of Acinetobacter spp. in four years by 12.3 times, the possible cause of which was Coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: periprosthetic infections, Enterobacteriaceae family, implant-associated infection

Операция по замене поврежденных суставов считается наиболее эффективным способом лечения поврежденных суставов, уменьшения боли, улучшения функции суставов и повышения качества жизни [1]. В действительности средний срок службы протеза составляет всего около 15 лет. Протезы также могут вызвать ряд проблем, в том числе инфекцию [1]. Это потенциально может привести к значительному физическому ущербу для пациентов и финансовым затратам [2]. Согласно исследованию в Австралии, из 10 000 операций по заме-

не тазобедренного и коленного суставов, проведенных в 2013 году, в 13% случаев потребовалось проведение ревизионной артропластики из-за проблем с протезным суставом, из которых 20% были вызваны инфекцией протезного сустава [3]. Другое исследование, выполненное в Испании, выявило, что 17% из 6027 ревизионных эндопротезирований были обусловлены инфекцией протезного сустава [4].

Было предположено, что к 2030 году ежегодные госпитальные расходы, связанные с перипротезными инфекциями (ППИ)

тазобедренного и коленного суставов, составят 1,85 млрд долларов, исходя из динамики роста числа случаев ППИ [5].

Авторами статьи было определено, что проводились лишь несколько исследований ППИ, вызванных грамотрицательными бациллами и их профилем устойчивости к антибиотикам, в то время как большинство исследователей сосредоточились на стафилококковых ППИ [6]. Хотя грамотрицательные бациллы являются относительно редкой причиной ППИ, их доля в последнее время растет. Ученые сообщили о статистически значимой линейной тенденции роста ППИ, вызванных аэробными грамотрицательными бациллами (с 25% в 2003–2004 гг. до 33,3% в 2011–2012 гг.), в то время как количество ППИ, вызванных аэробными грамположительными кокками, снизилось с 80,3% в 2003–2004 гг. до 74,3% в 2011–2012 гг. [7]. Эти результаты сопоставимы с данными предыдущих недавних исследований, проведенных в Испании, где определено, что 20,4% случаев ППИ были вызваны *Enterobacteriaceae*, в отличие от более ранних исследований, где утверждалось, что менее 10% ППИ были вызваны грамотрицательными бактериями [8]. Кроме того, выбор наилучшего антибиотика имеет решающее значение, поскольку он влияет на исход заболевания, а некоторые из этих инфекций вызваны полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, которые очень трудно поддаются лечению [9]. Ученые из России привели данные, согласно которым 33,4% случаев ППИ были вызваны представителями грамотрицательной флоры, из них 17,3% относились к *Enterobacteriaceae*. Отметим, что по сравнению с 2014–2015 гг. доля *Enterobacteriaceae* среди представителей грамотрицательной флоры в 2016–2017 г. увеличилась на 12,7%. Особого внимания заслуживают грамотрицательные неферментирующие представители рода *Acinetobacter*, выявленные в 6,7% случаев, все их выделенные штаммы были полирезистентными [10].

Вторым по распространенности типом полирезистентных изолятов являются энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Цефалоспорины третьего и четвертого поколений гидролизуются БЛРС, что приводит к уникальной устойчивости к этим лекарствам. Бактерии, экспрессирующие БЛРС, больше не являются редкостью в ортопедической и травматологической хирургии [11]. Было обнаружено, что некоторые из основных возбудителей ППИ обладают многочисленными факторами резистентности: до 29% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к карба-

пенемам, 25% штаммов *Enterobacteriaceae* продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра, а 56,6% штаммов *Staphylococcus epidermidis* и 23,9% штаммов *Staphylococcus* устойчивы к метициллину [12].

Цель исследования – изучить этиологическую роль семейства *Enterobacteriaceae* как условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных с подозрением на эту инфекцию.

Материалы и методы исследования

Лабораторные исследования проведены согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (принята 59-й Генеральной Ассамблеей ВМА Сеул, октябрь 2008 года). Информированное согласие в письменном виде на распространение медицинской информации получено от всех пациентов.

Микробиологическое лабораторное исследование проводилось для выявления бактерий, присутствующих в биоматериале у пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ), с отведением особой роли семейству *Enterobacteriaceae* как микроорганизмов, образующих защитную пленку, которая является основной причиной полирезистентности. Все микроорганизмы данного семейства относятся к нормальной или транзитной микрофлоре толстого кишечника, энтеробактерии присутствуют в различных отделах желудочно-кишечного тракта здорового человека. Для исследования в работе были использованы: синовиальная жидкость, пунктаты (в дооперационном периоде), биоптаты из очага воспаления, а также полученные во время основного этапа оперативного вмешательства (интраоперационно), металлоконструкции, извлеченные во время ревизионной операции, раневое отделяемое из дренажей (в послеоперационном периоде). Из свищевых ходов забор материала не производился. Исследованию подвергали весь биоматериал от пациентов, поступивших с перипротезными инфекциями в РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н. Д.» МЗ РК, г. Астана, за период 2019–2022 годы, которые обрашались из всех регионов Казахстана.

Для выявления перипротезных инфекций биоматериал исследовался специальным методом. Посев биоматериала проводили классическим бактериологическим методом на различные питательные среды с обязательным исследованием на аэробы, поэтому посева обязательно проводили

на агар Шадлера (с повышенной концентрацией углекислого газа до 5%), окраску мазков осуществлялась методом по Граму. Первичную идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с изучением морфологических, культуральных и биохимических свойств. Полученные в динамике данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании биоматериала пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию после оказания ортопедической травматологической помощи в динамике 2019–2022 годов получены следующие результаты. В 2019 году проведено 372 исследования биоматериала с данной нозологической формой, из них негативных (отрицательных) результатов получено 182, что составляет 48,9%; в 2020 году проведено 257 исследований, выявлено 128 (49,8%) негативных результатов, в 2021 году проведено 479 исследований и выявлено 37,8% негативных результатов, в 2022 году – 500 исследований и 35,4% негативных результатов. За четыре исследуемых года у пациентов с перимплатной инфекцией было идентифицировано 27 видов микроорганизмов, которые авторы сгруппировали в 3 основные группы: *Staphylococcus* spp., семейство *Enterobacteriaceae* и другие микроорганизмы, что представлено на рисунке 1.

Всего за четыре года было исследовано 1750 биопроб на перипротезную инфекцию. Микроорганизмы в единичных случаях были выявлены в варианте микст-инфекции, т.е. обычно были представлены в моноварианте.

На рисунке 1 приведены данные, согласно которым можно утверждать, что в 2/3 случаев этиологическими причинами возникновения воспалительного процесса после проведенных ортопедических

травматологических операций за исследуемый период явилось семейство стафилококков (*Staphylococcus* spp.) – 65%.

Второе место заняло семейство *Enterobacteriaceae*, которое явилось причиной соответственно 26,1% случаев возникновения воспалительного процесса. Третье место принадлежит редко встречающимся микроорганизмам, к которым авторы отнесли бактерии – *другие микроорганизмы*, их было идентифицировано 11,8%, которых выделено 8 видов – энтерококки, стрептококки, грибы рода *Candida*.

Далее на рисунке 2 по годам наблюдаем выделение от пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию идентифицированных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*.

Стабильно прослеживается тенденция выделение штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* в количестве 23–30,7% в течение четырех лет, с наименьшим значением в 2021 году. При этом в динамике отмечается незначительное увеличение данной группы микроорганизмов в сравнении 2019 года с 2020 годом на 2,1%, в 2021 году отмечен рост на 1,9% относительно 2022 года. При этом в 2021 году, вероятно, из-за эпидемии COVID-19, результат исследования был некорректным, поскольку не все больные Казахстана имели возможность лечиться в данном центре. Поэтому, согласно рисунку 2, колебания количества выделенных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были зафиксированы за исследуемый период стабильно с изменениями на 1,9–2,1%. Среднее значение выделенных штаммов данного семейства в течение последних четырех лет – 26,1%, благодаря чему авторы могут предположить, что у пациентов с патологией ППИ стабильно идентифицируются выделенные штаммы микроорганизмов данного семейства более чем в 1/4 всех случаев.

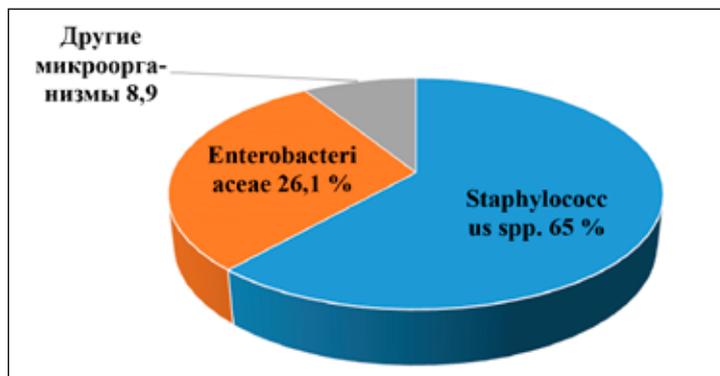


Рис. 1. Соотношение основных групп и семейств, выделяемых при перипротезных инфекциях, в процентах, за 2019–2022 годы, среднее значение

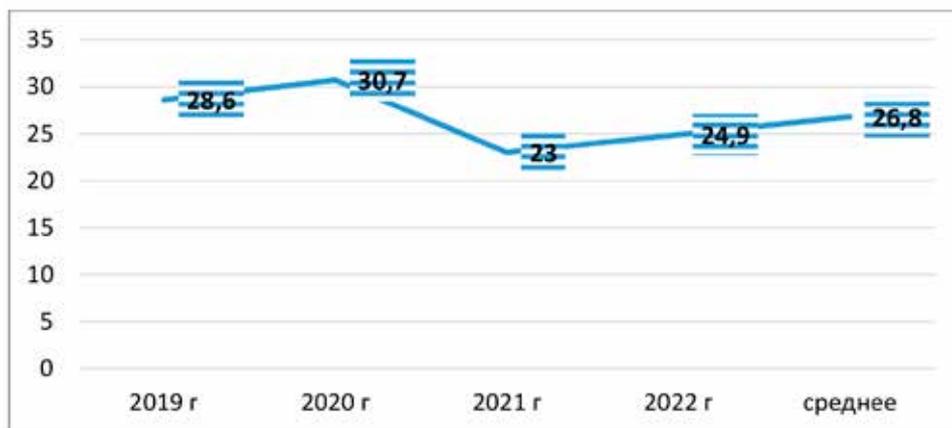


Рис. 2. Выделенное количество штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* из всего количества идентифицированных микроорганизмов, в%, от пациентов с подозрением на перипротезные инфекции, за 2019–2022 годы

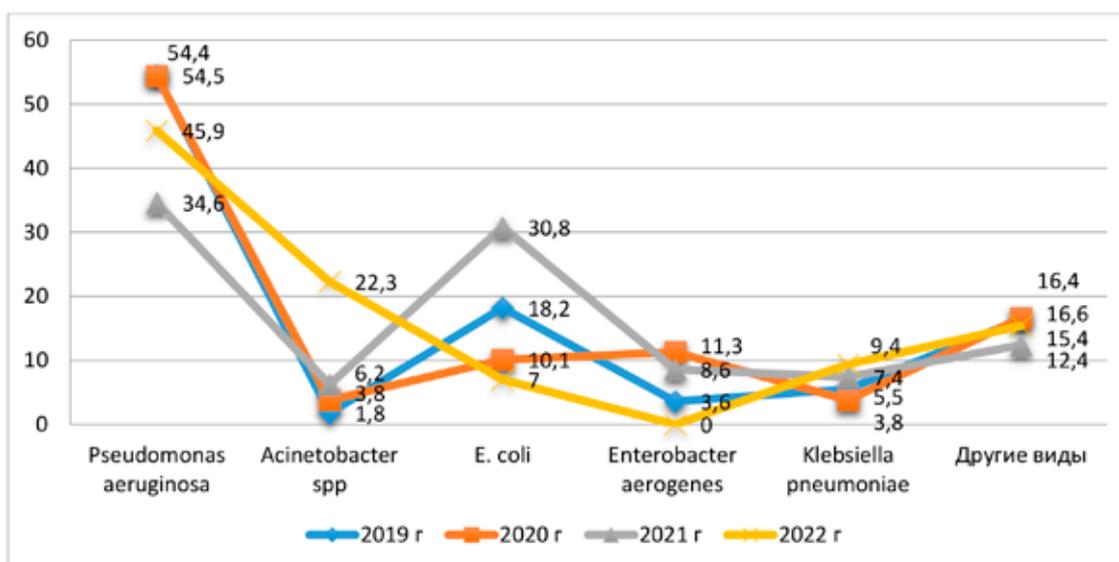


Рис. 3. Сравнительная динамика выделенных штаммов внутри группы *Enterobacteriaceae* в процентном соотношении, идентифицированных от пациентов с подозрением на перипротезные инфекции, 2019–2022 годы

Далее рассмотрим рисунок 3, который показывает соотношение выделенных в лаборатории штаммов внутри самого семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто идентифицирован (с волнообразным колебанием) *Pseudomonas aeruginosa*. В 2019 и 2020 годах отмечено стабильно высокое выделение данного вида – в 54,4–54,5% случаев – с дальнейшим спадом выделения в 2021 году до 34,6% и увеличением в 2022 году до 45,9%. Среднее количество *Pseudomonas aeruginosa* за текущий период составило 47,3%, т.е. почти полови-

на представителей семейства — это данный микроорганизм.

Следующий представитель семейства *Enterobacteriaceae* по частоте встречаемости – это *Escherichia coli*. Его выделение в 2019 году было на уровне 18,2% с дальнейшим снижением в 2020 году до 10,1%, повышение отмечено в 2021 году до 30,8%, снижение – в 2022 году до минимального значения 7%. Согласно представленным данным, в течение четырех исследуемых лет у пациентов при перипротезных инфекциях наблюдаем также волнообразную

идентификацию данного вида со средним значением 16,5%.

Далее рассмотрим три вида данной группы микроорганизмов: *Acinetobacter* spp., *Enterobacter aerogenes* и *Klebsiella pneumoniae*, которые в разные годы были конкурирующими видами по отношению друг к другу при исследовании пациентов на перипротезную инфекцию. В динамике четырех лет *Acinetobacter* spp. выделялся с нарастанием 2019 году в 1,8% случаев, в 2020 году – в 3,8%, 2021 году – в 6,2%, 2022 году – в 22,3%, увеличение за данный период произошло значительное – в 12,3 раза.

Enterobacter aerogenes выделялся у пациентов с перипротезной инфекцией волнообразно: в 2019 году – в 3,6% случаев, 2020 году – в 11,3%, 2021 году – в 8,6%, особенностью является его отсутствие в 2022 году.

Наличие вида *Klebsiella pneumoniae* на протяжении четырех лет имело тенденцию к незначительному нарастанию, за исключением 2020 года, когда пациенты имели ограничения для госпитализации по эпидемиологическим показаниям (COVID-19), вследствие чего официальные данные могут не совпадать с истинной картиной. Мониторинг данного вида отражает следующие показатели: 2019 год – 5,5%, 2020 год – 3,8%, 2021 год – 7,4%, 2022 год – 9,4%.

Наиболее незначительно выделенными были следующие четыре представителя данного семейства: *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Edwardsiella tarda*, *Citrobacter diversus*. Они были идентифицированы единично, нет стабильности выделения их ежегодно, поэтому их объединили в группу *другие виды*.

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что манифестация инфекции COVID-19 вызвала увеличение в динамике выделения более резистентных штаммов, таких как *Acinetobacter* spp. с заменой *Enterobacter aerogenes* и *E. coli*, при этом имело место стабильно высокое выделение *Pseudomonas aeruginosa*. Следовательно, в связи с бесконтрольным применением антибактериальных препаратов в период пандемии COVID-19 произошла смена возбудителей мало резистентных (*Enterobacter aerogenes* и *E. coli*) на более резистентные, которые имеют тенденцию к формированию биопленок на поверхности металлоконструкций, – *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, являющихся представителями неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Штаммы семейства Enterobacteriaceae за исследуемый период выделены в 26,1% случаев, что составляет более 1/4 от всего количества выделенных бактерий у пациентов с ППИ.

При сравнительном анализе внутри семейства Enterobacteriaceae за 2019–2022 годы выявлены средние показатели за этот период пяти основных видов и других редко встречающихся штаммов: *Pseudomonas aeruginosa* – 47,3%, *E. coli* – 16,5%, *Acinetobacter* spp. – 8,5%, *Enterobacter aerogenes* – 7,8% (2019–2021 годы), *Klebsiella pneumoniae* – 6,5%, другие представители семейства – 15,2%, которых идентифицировано четыре вида.

Проведенный анализ исследований по выявлению штаммов семейства Enterobacteriaceae при перипротезной инфекции позволяет сделать пессимистичные выводы по наличию резистентных штаммов, прогнозирующие дальнейший рост резистентности в Республике Казахстан и связанные с этим ухудшение прогноза лечения, увеличение инвалидизации и смертности.

Список литературы

1. Jamari J., Ammarullah M.I., Santoso G., Sugiharto S., Supriyono T., Permana M.S., Winarni T.I., van der Heide E. Adapted walking condition for computational simulation approach on bearing of hip joint prosthesis: review over the past 30 years // Heliyon. 2022. Vol. 8. No.12. P. e12050. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12050.
2. Ortega-Peña S., Colín-Castro C., Hernández-Duran M., López-Jácome E., Franco-Cendejas R. Microbiological characteristics and patterns of resistance in prosthetic joint infections in a referral hospital // Cirugía y Cirujanos (English Edition). 2015. Vol. 83. No. 5. P. 371-377. DOI: 10.1016/j.circen.2015.10.002.
3. Zhang B.G., Myers D.E., Wallace G.G., Brandt M., Choong P.F. Bioactive coatings for orthopaedic implants—recent trends in development of implant coatings // International journal of molecular sciences. 2014. Vol. 15. No. 7. P. 11878-11921. DOI: 10.3390/ijms150711878.
4. Allepuz A., Martínez O., Tebé C., Nardi J., Portabella F., Espallargues M. Joint registries as continuous surveillance systems: the experience of the Catalan Arthroplasty Register (RA-Cat) // The Journal of Arthroplasty. 2014. Vol. 29. No. 3. P. 484-490. DOI: 10.1016/j.arth.2013.07.048.
5. Premkumar A., Kolin D.A., Farley K.X., Wilson J.M., McLawhorn A.S., Cross M.B., Sulco P.K. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States // The Journal of arthroplasty. 2021. Vol. 36. No. 5. P. 1484–1489. DOI: 10.1016/j.arth.2020.12.005.
6. Drago L., De Vecchi E., Bortolin M., Zagra L., Romanò C.L., Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections // The Journal of Arthroplasty. 2017. Vol. 32. No. 8. P. 2496-2500. DOI: 10.1016/j.arth.2017.03.005.
7. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., Sorli L., Fresco G., Fernández-Sampedro M., Dolores del Toro M., Guío L., Sánchez-Rivas E., Bahamonde A., Riera M., Esteban J., Baraia-Etxaburu J.M., Martínez-Alvarez J., Jover-Sáenz A., Dueñas C., Ramos A., Sobrino B., Euba G., Morata L., Pigrau C., Coll P., Mur L., Ariza J., Barcenilla F., Pérez-Villar F., Prats-Gispert L., Cisterna R., Ibarra S., López Í., Santamaría J.M., Cabo J., García D., Lora-Tamayo J., Murillo O., Pedrero S., Al-

- varez-Parrondo S., Muedra-Font R., Raya-Fernández C., Rodríguez-Alonso C., Moreno A., Blanco-Martínez-de-Morentin M.A., Cabo-Magadan R., Combalia A., García S, Martínez-Pastor J.C., Tornero E., Merino-Pérez J., Montejo J.M., Alier A., Horcajada J.P., Plasencia V., Puig L., Auñón Á., Blanco A., García-Cañete J., Sandoval E., Fakkas-Fernández M., Garcés-Zarza-lejo C., Fariñas-Alvarez C., Fariñas M.C., Martínez-Martínez L., Salas-Venero C., Cobo J., Ruiz-Carbajosa P., Jordán M., Crusi X., Marinescu C., Montaner F., Ramírez A., Corona P.S., Lung M., Muniain-Ezcurra M.Á., Peñas-Espinar C., Suárez A.I., Álvarez R., Cordero J.-A., López-Pliego M., Palomino J., Puente A. Time trends in the etiology of prosthetic joint infections: a multicenter cohort study // *Clinical Microbiology and Infection*. 2016. Vol. 22. No. 8. P. 732.e1-732.e8. DOI:10.1016/j.cmi.2016.05.004.
8. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection // *Clinical microbiology reviews*. 2014. Vol. 27. No. 2. P. 302-345. DOI: 10.1128/cmr.00111-13.
9. Pfang B.G., García-Cañete J., García-Lasheras J., Blanco A., Auñón Á., Parron-Camero R., Macías-Valcayo A., Esteban J. Orthopedic Implant-Associated Infection by Multidrug Resistant Enterobacteriaceae // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. No. 220. P.e220. DOI: 10.3390/jcm8020220.
10. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Ульянов В.Ю., Чибрикова Ю.А., Адилев Р.Г., Купина Е.С. Этиологическая роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018. № 14. С. 30–34.
11. Haenle M., Podbielski A., Mittelmeier W., Bader R., Gradinger R., Gollwitzer H. Infections after primary and revision total hip replacement caused by enterobacteria producing extended spectrum β -lactamases (ESBL): A case series // *HIP International*. 2018. Vol. 20. No. 2. P. 248-254. DOI: 10.1177/112070001002000217.
12. Божкова С.А., Краснова М.В., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Проблема выбора препаратов для антимикробной терапии инфекции протезированных суставов // *Фарматека*. 2015. № 4s-15. С. 39-45.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Чернышева Е.А., Асанбекова Ж.А., Бектурсунов Т.М.,
Маматова К.Т., Сабыр А.С. кызы, Русаков Л.А., Чиркина М.А.

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: chernysheva.doctor@mail.ru*

Целью исследования было изучение вегетативной устойчивости (ВУ) и показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) детей разного возраста, проживающих в г. Бишкеке. Вегетативная устойчивость и вариабельность сердечного ритма позволяет оценить функциональные возможности организма, своевременно определить отклонения в работе регуляторных систем организма и провести профилактические мероприятия, направленные на сохранение здоровья ребенка. Целевая группа исследования – школьники двух возрастных групп: младшего школьного возраста 7–11 лет и старшего школьного возраста 12–16 лет. Исследование проведено по методике Р.М. Баевского. У детей исследуемых групп в 60% случаев отмечалась высокая вегетативная устойчивость. В группе детей старшего школьного возраста ВУ оказалась несколько ниже, чем у детей младшего школьного возраста. По оценке вариабельности сердечного ритма выявлено, что нормотонический тип регуляции сердечно-сосудистой системы отмечался в 26–33% случаев у детей исследуемых групп. Индекс напряженности сердечно-сосудистой системы к выполнению физической нагрузки у более чем 90% был в диапазоне компенсации, но у 7,3% детей старшего школьного возраста было отмечено состояние декомпенсации. Удовлетворительное функциональное состояние сердечно-сосудистой системы отмечалось у 88–90%. Срыв адаптационных возможностей организма выявлен в 10–12% случаев и превалировал у детей старшего школьного возраста.

Ключевые слова: вегетативная устойчивость, школьники, вариабельность сердечного ритма, индекс напряженности, регуляторные механизмы, адаптационный потенциал

FEATURES OF AUTONOMIC STABILITY AND HEART RATE VARIABILITY IN SCHOOLCHILDREN

Chernysheva E.A., Asanbekova Zh.A., Bektursunov T.M.,
Mamatova K.T., Sabyr A.S. kыzy, Rusakov L.A., Chirkina M.A.

*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek,
e-mail: chernysheva.doctor@mail.ru*

The purpose of the study was to study autonomic stability in children of different ages living in Bishkek. Vegetative stability and heart rate variability allows you to evaluate the functional capabilities of the body, timely determine the deviation in the work of the regulatory systems of the body and take preventive measures aimed at maintaining the health of the child. The target group of the study is schoolchildren of two age 7-11 years old and senior school age 12-16 years old. The study was carried out according to the method of R.M. Baevsky. Results received: In children of the studied groups, high vegetative resistance was noted in 60% of cases. In the group of children of senior school age, vegetative resistance of primary school age. According to the assessment of heart rate variability, it was revealed that the normotonic type of regulation of the cardiovascular system was observed in 23-33% of cases in children of the studied groups. The index of tension of the cardiovascular system to the performance of physical activity in more than 90% was in the range of compensation but 7.3% of children of senior school age had a state of decompensation. A satisfactory functional state of the cardiovascular system was observed in 88%-90%. Disruption of the bodys adaptive capabilities was detected in 10-12% of cases and prevailed in children of senior school age.

Keywords: vegetative resistance, pupils, heart rate variability, tension index, regulatory mechanisms, adaptive potential

Оценка сердечного ритма (ВСР) – это один из методов исследования, позволяющий оценить состояние регуляторных систем человека, адаптационных возможностей и тренированности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке. Регуляторные системы, в частности симпатическая и парасимпатическая нервная система, работают в балансе, как бы поддерживая друг друга. Тем самым они обеспечивают высокую устойчивость и защищенность организма человека. Вариабель-

ность сердечного ритма – это неинвазивный метод исследования регуляторных систем человека в физиологических условиях. Этот метод позволяет оценить состояние механизмов регуляции функций организма и оценить соотношение влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Известно, что вегетативная дисфункция приводит к снижению качества жизни детей, приводит к формированию различных заболеваний у взрослых [1; 2]. Распространенность

данного состояния увеличивается с возрастом и в подростковой популяции достигает 65–72% [3]. Впоследствии нарушение регуляторных процессов организма может привести к развитию преневротических и психосоматических расстройств, требующих лечения. Качество регуляции – индикатор качества жизни и средство контроля здоровья ребенка.

Впервые в условиях Кыргызстана проведено сравнительное исследование ВСП у учеников младшего и старшего школьного возраста. Выявлена зависимость показателей ВСП от возраста. Изучение показателей ВСП позволяет выявить отклонения в деятельности регуляторных систем организма, определить адаптационные возможности организма школьника и разработать профилактические мероприятия в разделе школьной медицины для укрепления регуляторных систем организма [4]. Результаты исследования представляют практическую значимость и могут быть использованы в педиатрической службе и школьной практике для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучить вегетативную устойчивость и вариабельность сердечного ритма у детей младшего и старшего школьного возраста, проживающих в г. Бишкеке Кыргызской Республики, для оценки функциональных возможностей организма и оценки отклонений в работе регуляторных систем.

Задачи:

1. Провести сравнительное исследование вегетативной устойчивости у детей младшего и старшего школьного возраста.

2. Провести сравнительное исследование показателей вариабельности сердечного ритма у детей младшего и старшего школьного возраста.

Материалы и методы исследования

Целевая группа исследования – здоровые дети в возрасте 7–16 лет школы «Талант» г. Бишкека. Общее количество детей, принявших участие в исследовании, 109 чел. (детей 7–11 лет – 68, детей 12–16 лет – 41).

Для оценки уровня вегетативной устойчивости использовался адаптированный чешский личностный двухфакторный опросник М. Гавлиновой «Социум – вегетатика», утвержденный Европейским союзом школьной и университетской гигиены и медицины [5]. Для исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы и регуляторных систем организма использовали анализ вариабельности сердечного ритма «ВСП» методом математического подсчета интервалокардиографии (методика Р.М. Баевского), а также оценка функциональных проб сердечно-сосудистой системы. Оценивалось: ЭКГ, ЧСС, АД, вес, рост. Подсчитывались: индекс Кердо, коэффициент выносливости, индекс напряженности, адаптационный потенциал. Перед исследованием было получено информированное согласие родителей на проведение исследования. Статистическое исследование проведено методом статистического наблюдения. Подсчет данных проводился программой Spss.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследование проведено у 109 школьников. В исследовании принимали участие здоровые дети, которые были распределены на 2 группы: 68 детей младшего школьного возраста (7–11 лет), 41 ребенок старшего школьного возраста (12–16 лет).

Хороший и высокий уровень ВУ у детей 7–11 лет составляет 63,2%, у детей 12–16 лет 58,6%. Низкий уровень ВУ у детей 7–11 лет составляет 23,5%, у детей 12–16 лет 22%.

Выраженная вегетативная неустойчивость у детей 7–11 лет составляет 13,2%, у детей 12–16 лет 19,4%. (табл. 1)

Анализ вариабельности сердечного ритма ВСП (методика Р.М. Баевского)

Нормотонический тип регуляции ССС у детей 7–11 лет 33,8%, у детей 12–16 лет 26,8%.

Ваготонический тип регуляции ССС у детей 7–11 лет 1,5%, у детей 12–16 лет 14,6%.

Таблица 1

Оценка уровня вегетативной устойчивости у детей

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Высокий уровень вегетативной устойчивости	31	45,6	17	41,5
	Хороший уровень вегетативной устойчивости	12	17,6	7	17,1
	Низкий уровень вегетативной устойчивости	16	23,5	9	22,0
	Выраженная вегетативная неустойчивость	9	13,2	8	19,4
	Всего	68	100,0	41	

Таблица 2

Показатель Мода (Мо) – наиболее часто встречаемый интервал RR.
Основной уровень функционирования синусового узла

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Нормотонический тип	23*	33,8	11	26,8
	Ваготонический тип	1	1,5	6	14,6
	Симпатикотонический тип	44*	64,7	24	58,6
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,049.

Таблица 3

Показатель амплитуда мода (АМо) – % содержания
часто встречаемых кардиоциклов в разряде гистограммы

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Нормотонический тип	40	58,8	32	78,0
	Ваготонический тип	23*	33,8	5	12,2
	Симпатикотонический тип	5	7,4	4	9,8
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,036.

Таблица 4

Показатель вариационного размаха (ARR)

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Нормотонический тип	36	52,9	19	46,3
	Ваготонический тип	4	5,9	4	9,8
	Симпатикотонический тип	28	41,2	18	43,9
	Всего	68	100,0	41	100

Таблица 5

Показатель индекс напряженности (ИН)

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Удовлетворительный уровень	42	61,8	27	65,8
	Компенсированный дистресс	25*	36,8	11	26,8
	Некомпенсированный дистресс	1	1,5	3	7,3
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,04.

Симпатикотонический тип регуляции CCC у детей 7–11 лет 64,7%, у детей 12–16 лет 58,6%.

Состояние перенапряжения механизмов адаптации, превалирование симпатикотонического типа регуляции сердечно-сосудистой системы наблюдалось чаще у детей 7–11 лет (64,7% против 58,6%) (табл. 2).

По показателю амплитуды моды АМо

Нормотонический тип регуляции CCC у детей 7–11 лет 58,8%, у детей 12–16 лет 78%.

Ваготонический тип регуляции CCC у детей 7–11 лет 33,8%, у детей 12–16 лет – 12,2%;

Симпатикотонический тип регуляции CCC у детей 7–11 лет 7,4%, у детей 12–16 лет 9,8%. Состояние напряжения механизмов адаптации – симпатикотонический тип регуляции CCC, наблюдалось чаще у детей 12–16 лет (9,8% против 7,4%) (табл. 3).

Нормотонический тип регуляции CCC у детей 7–11 лет 52,9%, у детей 12–16 лет 46,3%. Ваготонический тип регуляции CCC

у детей 7–11 лет 5,9%, у детей 12–16 лет 9,8%. Симпатикотонический тип регуляции ССС у детей 7–11 лет 36,8%, у детей 12–16 лет 43,9%. Состояние напряжения механизмов адаптации наблюдалось чаще у детей 12–16 лет (43,9% против 41,2%) (табл. 4).

Индекс напряженности сердечно-сосудистой системы к выполнению физической нагрузки, показывающий степень вовлеченности организма в стресс, у исследуемых групп школьников составил:

Удовлетворительный уровень ИН у детей 7–11 лет 61,8%, у детей 12–16 лет 65,8%. Состояние компенсированного дистресса у детей 7–11 лет 36,8%, у детей 12–16 лет 26,8%. Состояние некомпенсированного дистресса у детей 7–11 лет 1,5%, у детей 12–16 лет 7,3%. Некомпенсированный дистресс наблюдался чаще у детей 12–16 лет (7,3% против 1,5%) (табл. 5).

Коэффициент выносливости (КВ) характеризует функциональное состояние тренированности сердечно-сосудистой системы. Нормальный уровень тренированности ССС выявлен у детей 7–11 лет 7,4%, у детей 12–16 лет у 9,8%. Детренированность ССС у детей 7–11 лет 86,8%, у детей 12–16 лет 70,7%. Выраженное утомление ССС выявлено у детей 7–11 лет 5,9%, у детей 12–16 лет 19,6% (табл. 6).

Индекс Кердо дает информацию о вегетативном статусе. Нормотоническое состояние у детей 7–11 лет 27,9%, у детей 12–16 лет 46,3%. Парасимпатическое влияние у детей 7–11 лет 16,2%, у детей 12–16 лет 9,8%. Симпатическое влияние у детей 7–11 лет – 55,6%, у детей 12–16 лет 43,9% (табл. 7).

Глазо-сердечная проба дает представление о возбудимости парасимпатических центров регуляции сердечного ритма. Нормальная возбудимость парасимпатических центров регуляции сердечного ритма у детей 7–11 лет 14,7%, у детей 12–16 лет 9,8%. Резко усиленная возбудимость у детей 7–11 лет 1,5%, у детей 12–16 лет 2,4%. Ареактивная реакция у детей 7–11 лет 83,8%, у детей 12–16 лет 87,8% (табл. 8).

Таблица 6

Показатель коэффициента выносливости (КВ)

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Нормальный уровень	5	7,4	4	9,8
	Детренированность	59*	86,8	29	70,7
	Выраженное утомление	4	5,9	8	19,6
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,031.

Таблица 7

Индекс Кердо

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Нормотоническое состояние	19	27,9	19	46,3
	Преобладание парасимпатических влияний	11	16,2	4	9,8
	Преобладание симпатических влияний	38*	55,9	18	43,9
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,042.

Таблица 8

Глазо-сердечная проба

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Нормальная возбудимость	10	14,7	4	9,8
	Резко усиленная возбудимость	1	1,5	1	2,4
	Ареактивная реакция	57	83,8	36	87,8
	Всего	68	100,0	41	100

Таблица 9

Тип саморегуляции кровообращения (ТСК)

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Сердечно-сосудистый	19	27,9	13	31,7
	сердечный	42*	61,8	19	46,4
	сосудистый	7	10,3	9	21,9
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,034.

Таблица 10

Индекс адаптационного потенциала (АП)

		7–11 лет		12–16 лет	
Валидные	Удовлетворительное функциональное состояние	55*	80,9	29	70,7
	Компенсаторный дистресс	5	7,4	4	9,8
	Некомпенсаторный дистресс	2	2,9	3	7,3
	Срыв процессов адаптации	6	8,8	5	12,2
	Всего	68	100,0	41	100

Примечание: P = 0,047.

ТСК оценивает уровень напряжения в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Наиболее сбалансированный (сердечно-сосудистый) тип саморегуляции системы кровообращения у детей 7–11 лет составил 27,9%, у детей 12–16 лет 31,7%. Сосудистый тип саморегуляции кровообращения, свидетельствующий об экономичности и наличии функциональных резервов ССС для продолжительной долговременной адаптации кровообращения у детей 7–11 лет 10,3%, у детей 12–16 лет 21,9%. Сердечный тип – перенапряжение регуляторных процессов у детей 7–11 лет 61,8%, у детей 12–16 лет 46,4% (табл. 9).

Индекс адаптационного потенциала ССС позволяет дать интегральную информацию о состоянии организма в целом и быть своеобразным индикатором для оценки функционального состояния регуляторных систем.

Удовлетворительный АП у детей 7–11 лет 80,9%, у детей 12–16 лет – 70,7%, Компенсаторный дистресс у детей 7–11 лет составил 7,4% у детей 12–16 лет – 9,8%. Некомпенсаторный дистресс у детей 7–11 лет составляет 2,9%, у детей 12–16 лет 7,3%. Срыв процессов адаптации наблюдается у детей 7–11 лет в 8,8% и у детей 12–16 лет в 12,2% (табл. 10).

По изучению variability сердечного ритма: нормотонический тип влияния нервной системы отмечался в половине случаев у детей исследуемых групп (табл. 3, 4).

Однако по показателям Mo (табл. 2), ARR (табл. 4), Индекс Кердо (табл. 7) у 40–60% детей отмечалось усиление функции симпатикотонического отдела регуляции, и эти влияния преобладали в группе детей младшего школьного возраста.

При анализе показателя индекса напряженности (ИН) (табл. 5) сердечно-сосудистой системы к выполнению физической нагрузки, у более чем 90% школьников сердечно-сосудистая система удовлетворительно реагировала на физическую нагрузку, и состояние декомпенсации прослеживалось у 1,5% детей 7–11 лет и у 7,3% 12–16 лет. Индекс адаптационного потенциала ССС (табл. 10) в 88–90% случаев имел удовлетворительное функциональное состояние, срыв адаптационных возможностей организма выявлен в 10–12% случаев и преобладал у детей старшего школьного возраста.

По типу саморегуляции кровообращения (ТСК) (табл. 9) у 61% детей младшего школьного возраста и 46% детей старшего школьного возраста отмечалось перенапряжение регуляторных процессов в организме, и эти изменения преобладали в группе детей младшего школьного возраста и были на 15% выше, чем у детей старшего школьного возраста.

При анализе коэффициента выносливости (КВ) (табл. 6) выявлена детренированность сердечно-сосудистой системы у детей более чем в 80% случаев. Преобладала детренированность в группе детей младше-

го школьного возраста в 86,8% случаев против 70% случаев детей старшего школьного возраста

Выводы

1 Уровень вегетативной устойчивости был достоверно выше в группе детей младшего школьного возраста.

2. У детей младшего школьного возраста преобладали процессы симпатикотонического типа регуляции ССС и отмечались признаки перенапряжения регуляторных систем и выраженная детренированность сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам в отличие от детей старшего школьного возраста.

Список литературы

1. Артамонова С.Ю., Аммосова А.М., Захарова Н.М., Маркова С.В., Степанова Л.А., Ханды М.В. Состояние ве-

гетативной нервной системы у подростков города Якутска // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. 2018. № 4 (13). URL: <http://smnsvf.ru/wp-content/uploads/2018/12/%D0%A1.%D0%AE.%D0%90%D1%80%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0.pdf> (дата обращения: 28.06.2023). DOI: 10.25587/SVFU.2018.4(13).20742.

2. Багнетова Е.А., Кавеева И.А., Сафонова В.Р. Анализ социально-психологической адаптированности и вегетативной устойчивости учащихся среднего Приобья и Зауралья // Фундаментальные исследования. 2014. № 1. С. 51–54.

3. Полкова К.А., Прокопенко Л.А. Оценка социальной адаптированности и вегетативной устойчивости студентов технического института // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. Нерюнгри. 2018. № 5. С. 383-387.

4. Киселева Е.В., Киселев Н.Н. Адаптация студентов в высшем учебном заведении: анализ затруднений, поиск ресурсов // Сибирский педагогический журнал. 2019. № 2. С. 57-63.

5. Бабаджанов Н.Н., Жусупбекова А.Ж., Сасаза К.Р., Ясынова А.М. Сравнительная оценка социальной адаптации у школьников города Бишкека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 19. С. 55–61.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.356:616.34

ВИТАМИН D И ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА**Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г.***ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток,**e-mail: sunny.dashu@mail.ru*

В современном мире отмечается большое количество людей с недостаточным содержанием витамина D. В последние несколько лет доказана роль витамина D не только как непосредственно витамина, но и также как гормонально-активного соединения. В организме человека витамин D проходит ряд метаболических превращений, в результате которых вырабатывается его активная форма, 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол). Кальцитриол регулирует не только кальций-фосфорный обмен, но и оказывает ряд геномных эффектов посредством связи с рецептором витамина D (VDR) и влияя на процессы экспрессии генов. Продукция рецептора витамина D контролируется геном рецептора витамина D, для которого характерны однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к мутациям в самом гене, что может приводить к выработке белка с измененной активностью. Целью настоящего обзора было изучение доступной современной литературы, подтверждающей участие витамина D и полиморфизмов гена *VDR* в развитии заболеваний кишечника. В результате проведенной работы были найдены доказательства влияния дефицита витамина D и полиморфизмов его рецептора на развитие повышенной проницаемости кишечника и, как следствие, на возникновение воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D, кишечник, ген рецептора витамина D, полиморфизмы, мутация

VITAMIN D AND INTESTINAL DISEASE**Shumatova T.A., Kovalenko D.V., Prihodchenko N.G.***Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok,**e-mail: sunny.dashu@mail.ru*

In the modern world, there are a large number of people with insufficient vitamin D content. In the past few years, the role of vitamin D has been proven not only as a vitamin itself, but also as a hormonally active compound. In the human body, vitamin D undergoes a series of metabolic transformations, as a result of which its active form, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), is produced. Calcitriol regulates not only calcium-phosphorus metabolism, but also has a number of genomic effects through binding to the vitamin D receptor (VDR) and influencing gene expression processes. The production of the vitamin D receptor is controlled by the vitamin D receptor gene, which is characterized by single nucleotide polymorphisms that lead to mutations in the gene itself, which can lead to the production of a protein with altered activity. The purpose of this review was to study the available modern literature confirming the involvement of vitamin D and VDR gene polymorphisms in the development of intestinal diseases. As a result of the work, evidence was found indicating the role of vitamin D deficiency and polymorphisms of its receptor in the development of increased intestinal permeability, and as a result, the occurrence of inflammatory and autoimmune diseases.

Keywords: vitamin D, intestine, vitamin D receptor gene, polymorphisms, mutation

Серьезной проблемой современного здравоохранения является дефицит витамина D, который затрагивает все возрастные и этнические группы и является самым распространенным дефицитом питательных веществ во всем мире [1]. Витамин D представляет собой микроэлемент, который в процессе метаболических изменений превращается в многофункциональный секостероидный гормон, оказывающий костные и различные внекостные эффекты посредством своего рецептора (VDR). Процессы метаболизма витамина D и его участие в патогенезе рахита были описаны во второй половине прошлого века [2]. В последние несколько лет активно изучается роль витамина D и его рецептора в патогенезе различных заболеваний.

Цель исследования – проанализировать данные научных исследований относительно

роли витамина D и его рецептора в патогенезе заболеваний кишечника.

При написании научного обзора были найдены и проанализированы отечественные и зарубежные научные статьи, посвященные участию витамина D и полиморфизмов гена рецептора витамина D в патогенезе заболеваний кишечника.

Витамин D является плейотропным гормоном надсемейства стероидов/тиреоидов, классически известным благодаря кальциевому гомеостазу, но с несколькими дополнительными некальциемическими эффектами, начиная от иммуномодуляции и заканчивая дифференцировкой клеток и межклеточной адгезией [3]. Известны две формы витамина D, которые отличаются друг от друга строением боковой цепи: эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃).

В клетках растений из эргостерола образуется эргокальциферол. Поступление холекальциферола в организм осуществляется двумя способами: в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 290–315 нм из 7-дегидрохолестерина образуется холекальциферол или с продуктами питания животного происхождения. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин D-связывающим белком (VDBP) и 70% его из кровотока поступает в печень, а другая часть поступает в жировые клетки, где формируется депо витамина D.

Обе формы витамина D, независимо от способа попадания в организм, проходят ряд метаболических процессов.

В купферовских клетках печени под влиянием 25-гидроксилазы (CYP2R1 и CYP27A1) происходит первая фаза изменений, в результате которой из эргокальциферола и холекальциферола образуется кальцидиол (25-гидроксивитамин D, 25(OH)D). Далее образовавшийся кальцидиол транспортируется в почки, где происходит второй этап трансформации. Под влиянием 1 α -гидроксилазы (CYP27B) кальцидиол превращается в 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол, 1,25(OH)₂D), активную форму витамина D [4, 5]. Образовавшийся кальцитриол в кровотоке связывается с витамином D связывающим белком (VDBP) и доставляется в ткани-мишени, оказывая свои эффекты [6].

Как неактивные, так и активные формы витамина D циркулируют в кровотоке в связанном виде с VDBP. Активная форма витамина D (1,25(OH)₂D₃) оказывает свои биологические эффекты за счет связывания с рецепторами витамина D (VDR), которые расположены в различных органах и тканях и имеют сходство с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов [7]. Эти рецепторные белки представляют собой внутриклеточные полипептиды, молекулярной массой 50–60 кДа, которые специфически связывают 1,25(OH)₂D₃ и взаимодействуют с ядрами клеток-мишеней для получения различных биологических эффектов [8].

VDR имеют гормонсвязывающие (С-концевой домен) и ДНК-связывающие (N-концевой домен) домены. После связывания с 1,25(OH)₂D₃, который выступает в качестве лиганда, VDR формируют комплексы с другим рецептором внутри клетки – ретиноид-Х-рецептором [9]. Образовавшийся комплекс взаимодействует со специфическими последовательностями, названными элементами ответа на витамин D (VDRE), которые расположены в промоторной области генов-мишеней. Образовавшийся комплекс действует как фактор

транскрипции, способствующий экспрессии генов [10, 11].

Витамин D, VDBP и VDR составляют так называемую ось витамина D, для которой появилось много интересных свойств на уровне физиологии кишечника. Белок, связывающий витамин D или Gc-глобулин (группоспецифический компонент человека (Gc)), представляет собой сывороточный белок с молекулярной массой 55 кДа, секретируемый печенью и принадлежащий к надсемейству альбуминов, который отвечает за транспорт активного и неактивного витамина D в плазме [12]. Известно, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене, кодирующем VDBP, влияют на уровни циркулирующего витамин D-связывающего белка и кальцидиола [13].

Витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кишечника. Витамин D может влиять на функцию практически каждой клетки кишечника, связываясь с VDR и впоследствии транскрибируя соответствующие гены. Витамин D обеспечивает соответствующий уровень антимикробных пептидов в пристеночной кишечной слизи и поддерживает целостность эпителия, укрепляя межклеточные соединения. Известно, что активный витамин D увеличивает экспрессию нескольких белков плотных и адгезивных контактов [14]. В частности, активный витамин D индуцирует экспрессию и/или мембранную транслокацию окклюдина, белков zonula occludens, ZO-1 и ZO-2, клаудинов 2, -7 и -12 нескольких анатомических участках, включая эпителий роговицы, подоциты и энтероциты [15]. Yeung CY et al. провели эксперимент, в котором кормили мышей диетой, бедной витамином D. Через 7 недель у них было обнаружено значительное уменьшение толщины слизистой оболочки толстой кишки, деформированные энтероциты со значительной воспалительной клеточной инфильтрацией, повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови по сравнению с группой мышей, получавших достаточное количество витамина D с пищей. Также в исследуемой группе была обнаружена активация экспрессии мРНК зонулина тощей кишки и повышенный уровень сывороточного зонулина [16]. К подобным результатам пришли ученые из Германии. В их исследовании диета с низким содержанием витамина D привела к уменьшению длины ворсинок в подвздошной кишке и уменьшению глубины крипт в толстой кишке, наряду с повышением экспрессии провоспалительных маркеров и β -дефензинов в толстой кишке [17].

Более того, было продемонстрировано, что передача сигналов VDR эпителия

кишечника играет ключевую роль в поддержании целостности слизистого барьера путем подавления апоптоза эпителиальных клеток кишечника, тем самым регулируя воспаление слизистой оболочки кишечника [18]. А также витамин D участвует в регуляции целостности кишечного барьера на основе его тесного взаимодействия с плотными контактами, что позволяет подавлять сигнальный путь высвобождения зонулина, повышая экспрессию белков плотных контактов и, следовательно, подавляя увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника [19, 20].

Нарушенная врожденная иммунная функция и сверхактивный адаптивный иммунитет, а также дефектная барьерная функция кишечника связаны не только с воспалительными заболеваниями кишечника, но и с пищевой аллергией [21].

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся болезнь Крона и язвенный колит, которые связаны с многогранной этиологией, включающей как экологические, так и генетические факторы. Нарушения механизмов врожденной иммунной защиты в эпителиальном отделе кишечника играют решающую роль в патогенезе ВЗК. Витамин D, как иммуномодулятор, может модифицировать врожденный иммунный ответ организма. Витамин D ослабляет транскрипцию провоспалительных цитокинов, которые активируются в случае эпителиального стресса, характерного для пациентов с ВЗК, а также помогает поддерживать структурную целостность эпителиальных клеток, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ в слизистой оболочке [22, 23]. Также достаточный уровень витамина D у пациентов с ВЗК улучшает качество их жизни, что было доказано в исследовании Hlavaty T et al. [24].

Ген *VDR* был открыт в 1988 г. группой ученых, возглавляемых Baker AR [25], расположен на коротком плече 12 хромосомы и содержит 8 экзонов, кодирующих белок (экзоны 2–9), и 6 нетранслируемых экзонов (экзоны 1a–1f) [26, 27]. Для гена рецептора витамина D характерно наличие однонуклеотидных полиморфизмов, приводящих к изменению структуры образующегося белка. На настоящий момент описано большое количество полиморфизмов гена *VDR*, из которых наиболее хорошо изучены полиморфизмы *FokI*, *TaqI*, *Apal* и *BsmI*, расположенные в кодирующей области и 3'-нетранслируемой области [28]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы в гене *VDR* могут влиять на экспрессию и функцию *VDR* и последующий эффект, опосредованный витамином D [29].

Полиморфизм *FokI* (rs2228570) расположен в экзоне 2 в 5'-кодирующей области гена и считается одним из обычно изучаемых функциональных полиморфизмов гена *VDR* [30], обусловлен нуклеотидной заменой тимина (Т) цитозином (С) в первом кодоне экзона 2 (ATG на ACC), что приводит к преобразованию аллеля *f* в аллель *F*. При наличии аллели *f* инициация трансляции происходит на первом ATG сайте, и образуется белок, состоящий из 427 аминокислот. У носителей аллеля *F* первый сайт инициации трансляции удаляется, трансляция начинается со второго кодона, что приводит к продукции более короткого белка, состоящего из 424 аминокислот. Таким образом, в результате наличия двух доступных сайтов инициации могут существовать два варианта белков: форма аллеля *f*, которая представляет собой длинную версию белка *VDR* (427 аминокислотных остатков), и форма аллеля *F*, представляющая собой белок, укороченный на три аминокислоты (424 аминокислотных остатка), который является более транскрипционно активным [31].

Полиморфизмы *Apal* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) и *BsmI* (rs1544410) расположены вблизи 3'-конца гена *VDR* и регулируют стабильность мРНК гена *VDR* [32].

Полиморфизм *TaqI* обусловлен заменой нуклеотида тимин (Т) нуклеотидом цитозин (С) в экзоне 9, кодоне 352 гена *VDR* [33]. Полиморфизм *Apal*, расположенный в экзоне 9, примыкающем к 3'-нетранслируемой области (3'-UTR), негативно регулирует экспрессию *VDR* и обусловлен заменой гуанина (G) тимин (Т). Полиморфизм *BsmI* расположен в интроне 8 и рядом с областью 3'UTR и образуется в результате замены нуклеотидов гуанин (G) аденином (А). Этот полиморфизм также влияет на стабильность матричной РНК (мРНК) гена *VDR*.

Исследование, проведенное N. Naderi, A. Farnood, M. Habibi et al, доказало связь между наличием полиморфизма *FokI* в гене рецептора *VDR* и восприимчивостью к болезни Крона в иранской популяции. Обнаружено, что аллель *f* чаще встречался у больных язвенным колитом и болезнью Крона по сравнению с контролем. Частота встречаемости генотипа *ff* также была выше у таких пациентов, вместе с тем генотип *FF* был представлен реже у пациентов с болезнью Крона по сравнению с контрольной группой [34]. В проведенном L. Wang et al, метаанализе было продемонстрировано, что наличие полиморфизма *Apal* может способствовать увеличению риска развития болезни Крона, в то время как полиморфизм *TaqI* может оказывать протективный эффект

и снижать риск язвенного колита, особенно у представителей европеоидной расы [35].

В 2021 г. группой ученых из США было проведено исследование, посвященное изучению связи между однонуклеотидными полиморфизмами гена рецептора витамина D, уровнями витамина D и эндоскопической активностью заболевания при ВЗК. В результате исследования было обнаружено, что более высокие уровни витамина D отмечались у пациентов в эндоскопической ремиссии по сравнению с пациентами с обострением воспалительного процесса. Гомозиготный генотип *ff* полиморфизма *FokI* чаще встречался у пациентов с более низким уровнем витамина D. Что касается эндоскопической активности заболевания, не было обнаружено различий в мутациях любого из полиморфизмов *VDR* в выборке. Связь между наличием генотипа *ff* полиморфизма *FokI* и более низкими уровнями витамина D предполагает многофакторную этиологию дефицита витамина D при ВЗК. Более высокие уровни витамина D у пациентов с эндоскопической ремиссией по сравнению с более низкими уровнями у пациентов с активным воспалением позволяют предположить, что влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена *VDR* на активность заболевания можно преодолеть с помощью заместительной терапии [36]. Роль полиморфизмов гена *VDR* изучалась не только в патогенезе ВЗК, но в том числе и целиакии. В метаанализе, опубликованном в этом году, доказано, что сниженный уровень 25(OH)D в сыворотке и ассоциация аллеля *f* полиморфизма *FokI* гена *VDR* играют критическую роль в иммуномодуляции и поддержании целостности барьера, что предрасполагает к целиакии [37]. К подобным выводам пришла группа ученых из Испании, которая выяснила, что наличие генотипа *ff* полиморфизма *FokI* гена *VDR* увеличивает риск возникновения целиакии [38].

Как показал проведенный обзор литературы, посвященной роли витамина D и его рецептора в патогенезе заболеваний кишечника, существует много нерешенных вопросов, связанных с участием витамина D в развитии иммунных и неиммунных заболеваний кишечника. Требуется дальнейшего исследования влияние витамина D на состояние проницаемости эпителиального барьера кишечника, развитие аллергического воспаления.

Список литературы

1. Wimalawansa S.J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging // *Biology (Basel)*. 2019. Vol. 8, Is. 2. P. 30. DOI: 10.3390/biology8020030.
2. DeLuca H.F. Vitamin D-dependent calcium transport // *Soc Gen Physiol Ser*. 1985. No. 39. P. 159–176.
3. Del Pinto R., Ferri C., Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, Is. 11. P. 2360. DOI: 10.3390/ijms18112360.
4. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. 2019. 21. № 4. С. 84–90.
5. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, Is. 18. P. 6573. DOI: 10.3390/ijms21186573.
6. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 3, Is. 5. P. 1535–1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
7. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012. Vol. 523, Is. 1. P. 123–133. DOI: 10.1016/j.abb.2012.04.001.
8. Baker A.R., McDonnell P.P., Hughes M., Crisp T.M., Mangelsdorf D.J., Haussler M.R., Pike J.W., Shine J., O'Malley B.W. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988. Vol. 85, Is. 10. P. 3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
9. Mangelsdorf D.J., Evans R.M. The RXR heterodimers and orphan receptors // *Cell*. 1995. Vol. 83, Is. 6. P. 841–850. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90200-7.
10. Hossein-Nezhad A., Eshaghi S.M., Maghbooli Z., Mirzaei K., Shirzad M., Curletto B., Chen T.C. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 304250. DOI: 10.1155/2014/304250.
11. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine Reviews*. 2008. Vol. 29, Is. 6. P. 726–776. DOI: 10.1210/er.2008-0004.
12. White P., Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein // *Trends Endocrinol Metab*. 2000. No. 11. P. 320–327. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00317-9.
13. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B., Berry D., Kiel D.P., Streeten E.A., Streeten C., Koller D.L. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 180–188. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
14. Stio M., Retico L., Annese V., Bonanomi A.G. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis // *Scand J Gastroenterol*. 2016. No. 51. P. 1193–1199. DOI: 10.1080/00365521.2016.1185463.
15. Fujita H., Sugimoto K., Inatomi S., Maeda T., Osanai M., Uchiyama Y., Yamamoto Y., Wada T., Kojima T., Yokozaki H. et al. Tight junction proteins claudin-2 and-12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes // *Mol Biol Cell*. 2008. No. 19. P. 1912–1921. DOI: 10.1091/mbc.E07-09-0973.
16. Yeung C.Y., Chiang Chiau J.S., Cheng M.L., Chan W.T., Jiang C.B., Chang S.W., Liu C.Y., Chang C.W., Lee H.C. Effects of Vitamin D-Deficient Diet on Intestinal Epithelial Integrity and Zonulin Expression in a C57BL/6 Mouse Model // *Front Med (Lausanne)*. 2021. No. 8. P. 649818. DOI: 10.3389/fmed.2021.649818.
17. Filipe Rosa L., Petersen P.P., Görtz L.F., Stolzer I., Kaden-Volynets V., Günther C., Bischoff S.C. Vitamin A- and D-Deficient Diets Disrupt Intestinal Antimicrobial Peptide Defense Involving Wnt and STAT5 Signaling Pathways in Mice // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, Is. 2. P. 376. DOI: 10.3390/nu15020376.
18. Li Y.C., Chen Y., Du J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015. No. 148. P. 179–183. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.011.

19. Vici G., Camilletti D., Polzonetti V. Possible Role of Vitamin D in Celiac Disease Onset // *Nutrients*. 2020. No. 12. P. E1051. DOI: 10.3390/nu12041051.
20. Dong S., Singh T.P., Wei X., Yao H., Wang H. Protective Effect of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Pepsin-Trypsin-Resistant Gliadin-Induced Tight Junction Injuries // *Dig Dis Sci*. 2018. No. 63. P. 92–104. DOI: 10.1007/s10620-017-4738-0.
21. Dimitrov V., White J.H. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. No. 453. P. 68–78. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.010.
22. Abdo J., Rai V., Agrawal D.K. Interplay of Immunity and Vitamin D: Interactions and Implications with Current IBD Therapy // *Curr Med Chem*. 2017. Vol. 24, Is. 9. P. 852–867. DOI: 10.2174/0929867323666161026124951.
23. Barbalho S.M., Goulart R.A., Gasparini R.G. Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019. Vol. 59, Is. 8. P. 1347–1356. DOI: 10.1080/10408398.2017.1406333.
24. Hlavaty T., Krajcovicova A., Koller T., Toth J., Nevindanska M., Huorka M., Payer J. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, Is. 42. P. 15787–15796. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15787.
25. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. Vol. 85, Is. 10. P. 3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
26. Kang T.J., Jin S.H., Yeum C.E., Lee S.B., Kim C.H., Lee S.H., Kim K.H., Shin E.S., Chae G.T. Vitamin D Receptor Gene TaqI, BsmI and FokI Polymorphisms in Korean Patients with Tuberculosis // *Immune Netw*. 2011. Vol. 11, Is. 5. P. 253–257. DOI: 10.4110/in.2011.11.5.253.
27. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map // *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14, Is. 7. P. 1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
28. Жумина А.Г., Ходков А.В., Сакенова З.Т., Погосян Г.П. Экспрессия гена VDR и развитие лейкозов // *Научное обозрение. Биологические науки*. 2016. № 4. С. 21–25.
29. Valdivielso J.M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases // *Clin Chim Acta*. 2006. Vol. 371, Is. 1–2. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
30. Pan X.M., Li D.R., Yang L., et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population // *DNA Cell Biol*. 2009. Vol. 28, Is. 10. P. 521–525. DOI: 10.1089/dna.2009.0908.
31. Lu S., Guo S., Hu F., et al. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicine*. 2016. Vol. 95, Is. 21. P. 3467. DOI: 10.1097/MD.0000000000003467.
32. Fang Y., van Meurs J.B., d'Alesio A., Jhamai M., Zhao H., Rivadeneira F., Hofman A., van Leeuwen J.P., Jehan F., Pols H.A., Uitterlinden A.G. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study // *Am J Hum Genet*. 2005. Vol. 77, Is. 5. P. 807–823. DOI: 10.1086/497438.
33. Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Nature*. 1994. No. 367. P. 2847.
34. Naderi N., Farnood A., Habibi M., Derakhshan F., Balahi H., Motahari Z., Agah M.R., Firouzi F., Rad M.G., Aghazadeh R., Zojaji H., Zali M.R. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with inflammatory bowel disease // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008. Vol. 23, Is. 12. P. 1816–1822. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05525.
35. Wang L., Wang Z.T., Hu J.J., Fan R., Zhou J., Zhong J. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. 2014. Vol. 13, Is. 2. P. 2598–2610. DOI: 10.4238/2014.April.8.2.
36. Shirwaikar T.A., Criss Z.K., Shroyer N.F., Abraham B.P. Vitamin D Receptor Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Association With Vitamin D Levels and Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Pilot Study // *Inflamm Bowel Dis*. 2021. Vol. 27, Is. 8. P. 1263–1269. DOI: 10.1093/ibd/izaa292.
37. Shree T., Banerjee P., Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of FokI (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease // *Front Nutr*. 2023. No. 9. P. 996450. DOI: 10.3389/fnut.2022.996450.
38. San-Pedro J.I., Bilbao J.R., Perez de Nanclares G., Vitoria J.C., Martul P., Castaño L. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus // *Autoimmunity*. 2005. Vol. 38, Is. 6. P. 439–444. DOI: 10.1080/08916930500288455.

СТАТЬИ

УДК 543.544:544.6

**ФОТОЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
И МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
БИНАРНЫХ И ТРОЙНЫХ СООЛИГОМЕРОВ
МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА С α -ОЛЕФИНАМИ
И (МЕТ)АКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ**

**Бекташи Н.Р., Кулиев Э.М., Бекташи С.А.,
Манафов М.А., Алханов П.Ш., Джафаров В.Д.**

*Институт полимерных материалов Министерства науки и образования
Азербайджанской Республики, Сумгаит, e-mail: nazimbektash@gmail.com*

Работа посвящена фотоэлектрохимическому синтезу и эксклюзионно-хроматографическому исследованию молекулярно-массового распределения и функциональной характеристики бинарных и тройных соолигомеров малеинового ангидрида с α -олефинами C_6 и C_7 и (мет)акриловой кислотой, в зависимости от условий электролиза. По результатам хроматографических анализов установлено, что во всех случаях продукты реакции сополимеризации обладают бимодальностью. Первая модальность фиксируемой в низкомолекулярной области хроматограммы соответствует тримеру, количество которого снижается с ростом плотности тока от $i = 0,1$ до $i = 0,3$ А/см², а вторая модальность соответствует высокомолекулярной фракции с содержанием 80–90%. Также с повышением плотности тока в реакционной системе наблюдается спад молекулярных масс соолигомеров. Наибольший спад фиксируется в значениях M_w и M_n высокомолекулярных фракций в пределах 4050–3625 и 2850–2500. Отмечается, что в случае тройных соолигомеров увеличение плотности тока приводит к образованию низкомолекулярных фракций до 18%, что связано с усилением деструкции макроцепи при высоких плотностях тока с отщеплением тримеров, приводящих к понижению молекулярных масс соолигомеров. Определены среднечисленные функциональности f_n по группам -COOH и число соответствующих кислотных фрагментов в соолигомерных макромолекулах, меняющихся в интервале 6–10. Показано, что среднечисленные функциональности f_n по двойным связям колеблющихся на одинаковом уровне (0,15–0,2) указывает на то, что небольшая часть соолигомера состоит из чередующихся макромолекул с концевыми $-(R)C=CH_2$ группами, образующихся в результате выброса протона. Состав и структура соолигомеров установлены методами ИК-спектроскопии и элементным анализом.

Ключевые слова: молекулярно-массовое распределение, соолигомер, эксклюзионная жидкостная хроматография, фотоэлектрохимия, малеиновый ангидрид, α -олефины, (мет)акриловая кислота

**OF BINARY AND TRIPLE PHOTOELECTROCHEMICAL SYNTHESIS
AND MOLECULAR-WEIGHT DISTRIBUTION COOLIGOMERS
OF MALEIC ANHYDRIDE WITH α -OLEFINS AND (MET)ACRYLIC ACID**

**Bektashi N.R., Kuliev E.M., Bektashi S.A.,
Manafov M.A., Alkhanov P.Sh., Dzhafarov V.D.**

*Institute of Polymer Materials of the Ministry of Science and Education
of the Republic of Azerbaijan, Sumgait, e-mail: nazimbektash@gmail.com*

The work has been devoted to the photoelectrochemical synthesis and investigation of size exclusion chromatographic of molecular-weight distribution and functional characteristics of binary and ternary cooligomers of maleic anhydride with C_6 and C_7 α -olefins and (meth)acrylic acid, depending on the electrolysis conditions. It has been established according to the results of chromatographic analyses that in all cases, the copolymerization reaction products have bimodality. The first modality of the chromatogram fixed in the low-molecular field corresponds to the trimer, the amount of which decreases with increasing current density from $i = 0.1$ to $i = 0.3$ A/cm², and the second modality corresponds to the high-molecular fraction with a content of 80–90%. It is also shown that an increase in the current density in the reaction system also leads to a decrease in the molecular weights of cooligomers. The greatest decrease is fixed in M_w and M_n values of high-molecular fractions in the ranges of 4050–3625 and 2850–2500. It is noted that in the case of ternary cooligomers, an increase in current density leads to the formation of low-molecular fractions up to 18%, which is connected with reinforcement of the macrochain destruction at high current densities with the detachment of trimers, leading to a decrease in the molecular weights of cooligomers. The average-number functionalities f_n on -COOH groups and the number of corresponding acid fragments in cooligomeric macromolecules, varying in the range of 6–10, have been determined. It is shown that the average-number functionalities f_n on double bonds vibrating at the same level (0.15–0.2) indicate that a small part of the cooligomer consists of alternating macromolecules with terminal $-(R)C=CH_2$ groups formed as a result of proton ejection. The composition and structure of the cooligomers have been established by IR spectroscopy and elemental analysis.

Keywords: molecular-weight distribution, cooligomer, exclusion liquid chromatography, photo-electrochemistry, maleic anhydride, α -olefins, (met)acrylic acid

Синтез реакционноспособных олигомеров и получение на их основе полимерных материалов с высокими эксплуатационными свойствами – одна из актуальнейших задач современной полимерной химии. В синтезе таких олигомеров широко используется сополимеризация функциональных мономеров. Наличие функциональных групп в составе этих олигомеров позволяет путем соответствующих полимераналогичных превращений получать полимерные материалы с регулируемыми свойствами.

В этой связи представляют интерес низкомолекулярные сополимеры малеинового ангидрида с α -олефинами и акриловыми кислотами. Однако следует отметить, что получить эти сополимеры с относительно низкой молекулярной массой [1–3], т.е. олигомеры, по классической реакции радикальной полимеризации с участием инициаторов затруднительно. В решении этого вопроса успешно пользуются методом электролиза. Так, исследования показывают, что, изменяя различные факторы, присутствующие этому методу, такие как плотность и сила тока, величина электрического заряда, можно получать олигомеры с различными параметрами молекулярно-массового распределения.

При этом не менее интересные результаты можно получить в условиях фотоэлектрохимической иницированной полимеризации, освещая реакционную систему лампами различной мощности. Следует добавить, что наиболее важным аспектом электрохимического метода является сбор целевого продукта непосредственно на электродах, минуя несколько дополнительных стадий в процессе синтеза [4, 5].

Работа посвящена фотоэлектрохимическому (ФЭХ) синтезу и исследованию бинарных и тройных соолигомеров радикальной полимеризации малеинового ангидрида с α -олефинами C_6 и C_7 и (мет)акриловой кислотой (АК, МАК).

Экспериментальная часть

Соолигомеризация МА с α -олефинами и акриловыми кислотами осуществлена методом электролиза в водном растворе хлористого натрия при облучении реакционной зоны видимым светом с использованием лампы накаливания различной мощностью 150, 300 и 500 Вт [4]. Процесс соолигомеризации осуществляли при температуре 40–50°C и продолжительности реакции от 8 до 10 ч в различных плотностях тока ($i = 0,1–0,3$ А/см²).

Строение полученных соолигомеров, представляющих собой порошки белого

или сероватого цвета, определено методом ИК-спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре фирмы Perkin Elmer. ММ и параметры ММР синтезированных продуктов были определены методом эксклюзионной жидкостной хроматографии (ЭЖХ) по методике [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, физико-химические свойства полимера, образующегося на поверхности электрода в результате электрохимически иницированной полимеризации, очень зависят от его ММ. Поскольку иницирование полимеризации происходит за счет активных центров, образующихся в результате электродной реакции, имеется возможность регулирования ММ полимера путем изменения условий электролиза, например плотности тока, количества пропущенного электричества, а в случае ФЭХ – иницирования от освещенности и т.д. [4].

Исследование радикальной полимеризации α -олефинов C_6 и C_7 с МА и АК(МАК) при ФЭХ иницировании, показало, что выход и ММ полученных при этом бинарных и тройных соолигомеров существенно зависят от условий электролиза. Так, изучение влияния мощности лампы, количества электрического заряда и плотности тока на указанные свойства соолигомеров показало, что рост их значений приводит к увеличению выхода образующихся продуктов от 25–30 до 60–65% (рис. 1, кривые 1, 2 и 3). Причем, как следует из рисунка, повышение выхода происходит линейно, что свидетельствует об упорядоченности протекания процесса в условиях ФЭХ иницирования.

Результаты эксклюзионно-хроматографических исследований, представленные в таблице, показали, что соолигомеры, полученные ФЭХ иницированной полимеризацией, состоят из двух фракций. Как следует из данных таблицы, двойные (образцы 1–4) и тройные соолигомеры (образцы 5–7), синтезированные в одинаковых условиях, по параметрам ММР близки. Так, суммарные ММ соолигомеров МА с гексен(гептен)-1 и акриловой кислотой находятся в пределах 1639–1805(M_w) и 2640–3040 (M_w). При переходе в тройную систему в суммарных значениях ММ существенного изменения не происходит. Заметное изменение наблюдается в значениях M_w и M_n высокомолекулярных фракций в составе соолигомеров, достигающих 4050 и 2850 соответственно (образец 5).

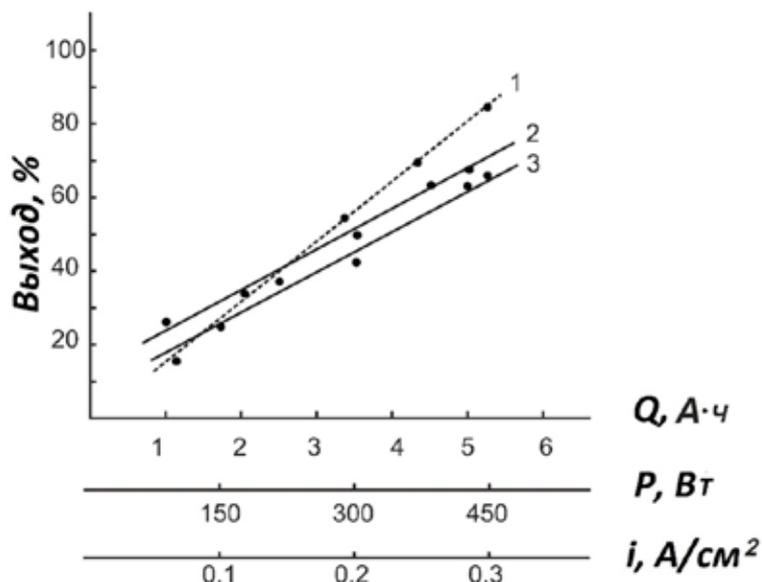


Рис. 1. Влияние количества электрического заряда (кривая 1), плотности тока ($i = 0,1; 0,2$ и $0,3 \text{ A/cm}^2$) (кривая 2) и мощности лампы ($P = 150, 300$ и 350 Вт) (кривая 3) на выход сополимеров

ММР сополимеров малеинового ангидрида с гексеном-(гептенем)-1 и акриловыми кислотами, синтезированных ФЭХ методом

№	Образец	Фракция, %	ММР			
			M_w	M_n	M_w / M_n	M_p^*
1	МА-Гс-1	7,50	560	550	1,02	2750
		92,5	2810	1980	1,45	
		Суммарная	2640	1639	1,61	
2	МА-Гп-1	6,85	566	550	1,03	2985
		93,15	2972	2050	1,45	
		Суммарная	2807	1730	1,62	
3	МА-АК	8,20	560	550	1,02	3160
		91,8	3045	2100	1,45	
		Суммарная	2840	1697	1,67	
4	МА-МАК	7,25	555	550	1,01	3160
		92,75	3234	2200	1,47	
		Суммарная	3040	1805	1,68	
5	МА-Гс-АК	7,75	685	640	1,07	3950
		92,25	4050	2850	1,42	
		Суммарная	3790	2250	1,68	
6	МА-Гс-АК	12,5	680	650	1,05	3680
		87,5	3698	2680	1,38	
		Суммарная	3320	1923	1,72	
7	МА-Гс-АК	18,5	675	620	1,09	3500
		81,5	3625	2500	1,45	
		Суммарная	3080	1600	1,92	

Примечание: соотношение компонентов 1:1 (образцы 1–4) и 1:2:1 (образец 5). M_p^* – ММ, соответствующие максимумам пиков. Условие: плотность тока $i = 0,1 \text{ A/cm}^2$ (образцы 1–5), $i = 0,2$ и $i = 0,3 \text{ A/cm}^2$ (образцы 6 и 7 соответственно), мощность лампы $P = 500 \text{ Вт}$, количество пропущенного тока $Q = 5 \text{ A} \cdot \text{час}$, $T = 40\text{--}45^\circ\text{C}$.

Кроме того, установлено, что с повышением плотности тока в реакционной системе наблюдается спад суммарных ММ – M_w в пределах 3790–3080, а M_n – 2250–1600. Наибольший спад ММ фиксируется в значениях M_w и M_n высокомолекулярных фракций в составе сополимеров в пределах 4050–3625 и 2850–2500 соответственно (образцы 5–7). Любопытно отметить, что в случае тройных сополимеров при увеличении плотности тока количество низкомолекулярных фракций повышается от 8 до 18% (образец 7). Это, несомненно, связано с усилением деструкции макроцепи при высоких плотностях тока с отщеплением тримеров, что приводит к понижению суммарных ММ сополимеров. Наблюдаемое явление характерно для электрохимических процессов и неоднократно зафиксировано в наших предыдущих исследованиях. Из полученных данных видно, что во всех случаях синтезированные сополимеры характеризуются сравнительно высокой степенью полидисперсности, колеблющейся в интервале 1,61–1,92. Как было отмечено, это связано с ростом в их составе количества низкомолекулярных тримеров при высоких плотностях тока, приводящих к повышению полидисперсности исследуемых сополимеров.

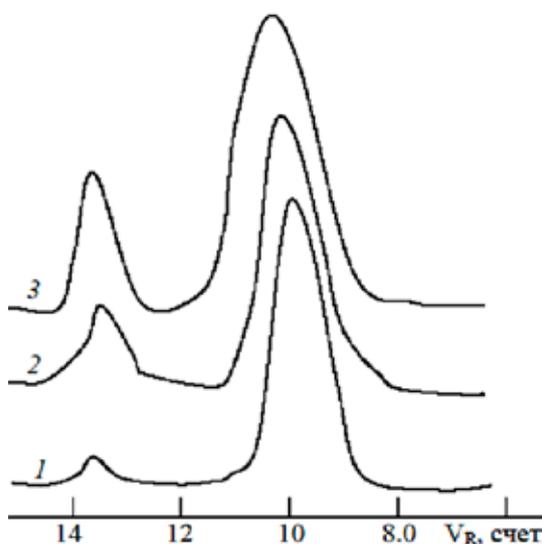


Рис. 2. ММР тройных сополимеров малеинового ангидрида с гексен-1 и акриловой кислотой, в зависимости от плотности тока. Кривые 1, 2 и 3 ($i = 0,1; 0,2$ и $0,3$ А/см² соответственно)

Условия хроматографирования:

Колонки размером $3,3 \times 150$ мм, адсорбент: Separon-SGX с размером частиц 7 мкм и пористостью 100 Å. Элюент-ДМФА, скорость потока 0,3 мл/мин.

Детектор – рефрактометрический.

$T = 20\text{--}25$ °С. $V_R = (\text{сч} \cdot 0,13 \text{ мл})$

Влияние плотности тока на ММР можно проследить также по характеру эксклюзионных хроматограмм соответствующих продуктов. Как следует из хроматограммы, представленной на рис. 2, во всех случаях продукты реакции сополимеризации обладают бимодальностью (кривые 1–3). Первая модальность на их хроматограмме, фиксируемой при $V_R = 13,5$, соответствует тримеру, количество которого снижается с ростом плотности тока от $i = 0,1$ до $i = 0,3$ А/см² (таблица). А вторая модальность, соответствующая высокомолекулярной фракции, смещается в сторону высоких значений V_R , от 10 до 10,25 и соответственно уменьшается ее ММ, а также содержание от 92 до 81%. Интересно отметить, что ММ сополимеров в точках максимума (V_{Rmax}) ближе к значениям M_w и уменьшается в пределах $M_w = 3950\text{--}3500$. Таким образом, бимодальность кривых, безусловно, связана с возникновением в акте инициирования двух активных центров, способствующих образованию в составе реакционных продуктов двух фракций с разными содержаниями.

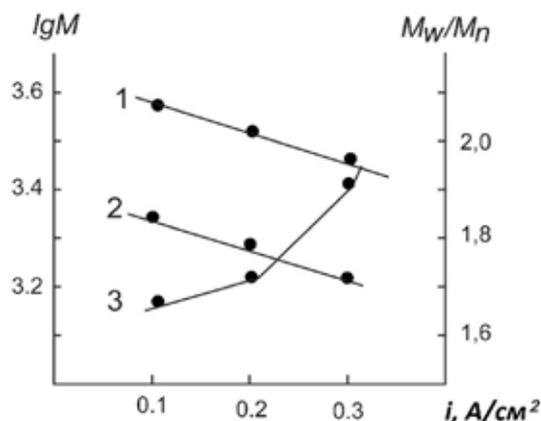


Рис. 3. Зависимость параметров ММР сополимеров от плотности тока. Кривые 1–3: M_w , M_n и M_w/M_n соответственно

На рис. 3 представлены кривые зависимости параметров ММР от плотности тока. Как следует из рисунка, кривые зависимости плотности тока от M_w и M_n сополимеров (кривые 1 и 2) носят линейный характер и меняются параллельно, что свидетельствует, как было отмечено выше, об упорядоченности протекания процесса сополимеризации в подобранных условиях электролиза. Повышение плотности тока приводит также к заметному росту величин степени полидисперсности сополимеров (кривая 3).

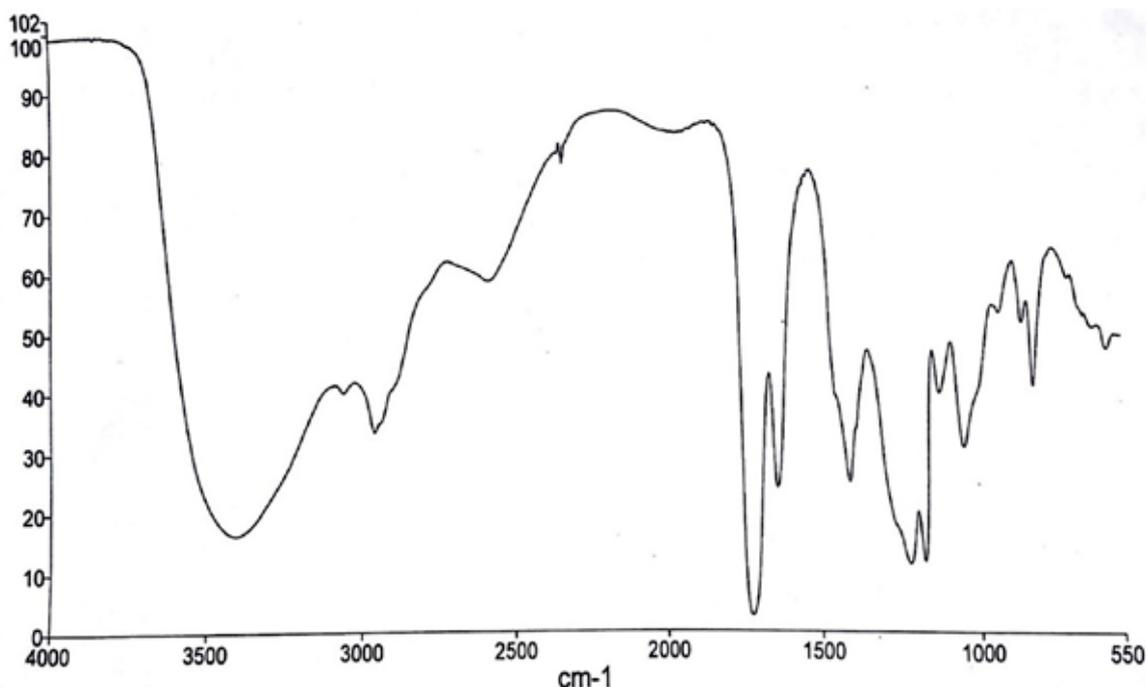
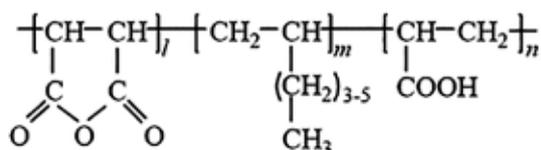


Рис. 4. ИК-спектр МА-Гс-АК

По кислотному числу сополимеров, полученных в присутствии АК(МАК), установлены среднечисленные функциональности f_n по группам $-\text{COOH}$ и число соответствующих кислотных фрагментов в сополимерных макромолекулах, в соответствии с их ММ, меняющихся в интервале 6–10.

Среднечисленные функциональности f_n по двойным связям колеблющихся на одинаковом уровне (0,15–0,2) указывает на то, что небольшая часть сополимера состоит из чередующихся макромолекул с концевыми $-(\text{R})\text{C}=\text{CH}_2$ группами, образующимися в результате выброса протона.

По известным теоретическим представлениям структурную формулу синтезированных сополимеров можно описать в следующем виде:



Указанная структура сополимеров подтверждена методом ИК-спектроскопии (рис. 4). На примере МА-Гс-АК анализы показали, что структуры исследуемых сополимеров практически одинаковы. Некоторое усиление фиксируется, как и следовало ожидать, в значениях интенсивности пиков в области 740–720 cm^{-1} соответствуют маятниковым

колебаниям группы $(\text{CH}_2)_n$ соответствующих α -олефинов. Интенсивная полоса поглощения, фиксируемая при 1465 и 1440 cm^{-1} , свидетельствует о наложении колебаний метильных и метиленовых групп. Наличие полос поглощения в области 1720 и 1215 cm^{-1} характерно для карбонильных групп в ангидридных фрагментах (C–O–C). Широкая полоса при 3500–3100 cm^{-1} соответствует валентным колебаниям OH карбоксильной группы (ν_{OH}). СН пики при 2945 cm^{-1} принадлежат асимметричным и симметричным колебаниям метильной группы (ν_{as} , ν_{s}). Полоса поглощения, проявляемая в области 1645 cm^{-1} отвечает валентным колебаниям C = C связи ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$).

Заключение

В результате проводимых исследований при ФЭХ инициированной полимеризации МА с α -олефинами C_6 и C_7 и метакриловой кислотой получены бинарные и тройные сополимеры с ММ меняющихся в широком диапазоне от 550 до 4000 с различными параметрами ММР, а также функциональностью. Показано, что путем изменения условий электролиза можно получать сополимерные продукты с регулируемым составом и различными параметрами ММР с преобладанием того или иного компонента в макромолекуле, создающей возможность получения полимерных композитов заданными свойствами.

Следует отметить, что синтезированные соолигомеры можно рекомендовать для использования в качестве эффективных модификаторов с целью получения полимерных композиционных материалов на основе ПЭВД и минеральных наполнителей.

Список литературы

1. Нифантьев И.Э., Виноградов А.А., Бондаренко Г.Н., Корчагина С.А., Шляхтин А.В., Рознятовски В.А., Ивченко П.В. Сополимеры малеинового ангидрида и метиленаляканов // Высокомолекулярные соединения. 2018. Б. Т. 60, № 4. С. 319–331.
2. Абдрашитов Я.М., Семенова Л.Г., Шаповалов В.Д., Курганов И.В., Курганова В.В., Шаповалова Е.В., Шергенг Н.А., Мудрик Т.П. Получение низкомолекулярного сополимера малеинового ангидрида со стиролом в гомогенном растворителе // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 9. С. 106–110.
3. Крюк Т.В., Шевчук Н.О., Тюрина Т.Г., Кобзев С.П. Изучение процесса сополимеризации малеинового ангидрида с винилацетатом // Вестник Новгородского государственного университета. 2017. № 5 (103). С. 71–77.
4. Бекташи Н.Р., Кулиев Э.М., Джафаров В.А., Аскеров О.В., Ищенко Н.Я., Асланова Э.А., Нуруллаева Д.Р. Эксклюзионная хроматография фурановых смол синтезированных электро(фото)химическим методом // Сорбционные и хроматографические процессы. 2023. Т. 23, № 1. С. 86–95.
5. Торсуев Д.М., Коноплева А.А., Барабанов В.П., Вяслева Г.Я. Основные стадии формирования полимерных покрытий на электроде // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17. Вып. 8. С. 144–148.
6. Бекташи Н.Р., Мустафаев А.М., Гусейнов И.А., Мустафаев С.Г., Джафаров В.Д. Хроматографическое исследование закономерностей синтеза галогенсодержащих ненасыщенных полиэфиров // Журнал прикладной химии. 2011. Т. 84. Вып. 7. С. 1211–1216.

УДК 543.067

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ ^{18}F -ФДГ И ^{11}C -МЕТ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Варшавская А.А., Кузнецова О.Ф., Федорова О.С.

*ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: fedorova@ihb.spb.ru*

В качестве радиофармпрепаратов (РФП) для позитронной эмиссионной томографии используют биологически активные соединения, меченные короткоживущими радионуклидами с позитронным типом распада, среди которых широкое применение получили изотопы ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин), ^{11}C ($T_{1/2}$ 20.4 мин). РФП могут быть допущены для инъекции человеку только после аналитического подтверждения параметров контроля качества, описанных в нормативной документации. Одним из таких параметров является анализ на остаточные органические растворители. В данной работе описана методика определения остаточного количества ацетонитрила и этанола методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектором. Для уверенности в правильности полученных данных методика должна быть валидирована, т.е. должны быть представлены доказательства того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач. Наша методика была валидирована в соответствии с требованиями Общей Фармакопейной Статьи «Валидация аналитических методик» и принадлежит к типу «Предел содержания». В настоящее время методика применяется в рутинном контроле качества РФП [^{18}F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы ([^{18}F]ФДГ) и L-[^{11}C -метил]метионина ([^{11}C]МЕТ) и характеризуется высокой линейностью ($R^2 > 0,99$) в аналитической области 2–15 мг/мл для этанола и 0,05–1 мг/мл для ацетонитрила.

Ключевые слова: ПЭТ, радиофармпрепарат, контроль качества, ^{18}F -ФДГ, ^{11}C -МЕТ, остаточные органические растворители

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки, тема 122041500045-8.

A GAS CHROMATOGRAPHY TECHNIQUE FOR THE DETERMINATION OF RESIDUAL SOLVENTS IN RADIOPHARMACEUTICALS ^{18}F -FDG AND ^{11}C -MET

Varshavskaia A.A., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S.

*N.P. Bekhtereva Institute of the human brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg,
e-mail: fedorova@ihb.spb.ru*

Biologically active compounds labeled with short-lived radionuclides with positron decay type (^{18}F ($T_{1/2}$ 110 min), ^{11}C ($T_{1/2}$ 20.4 min)) are used as radiopharmaceuticals for positron emission tomography. Radiopharmaceuticals can be approved for human injection only after analytical confirmation of quality control parameters described in the regulatory documentation. One such parameter is the analysis for residual organic solvents. This paper describes a method for the determination of acetonitrile and ethanol residues by gas-liquid chromatography with a flame ionization detector. To be sure of the reliability of the data obtained, the technique should be validated, i.e. evidence should be provided that the technique is suitable for the intended tasks. Our method has been validated in accordance with the requirements of the General Pharmacopoeial Article "Validation of Analytical Methods" and belongs to the "Limit test for impurity" type. Now technique is used in routine quality control of [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([^{18}F]FDG) and L-[^{11}C -methyl]methionine ([^{11}C]MET) and is characterized by high linearity ($R^2 > 0.99$) in the analytical range of 2–15 mg/ml for ethanol and 0.05–1 mg/ml for acetonitrile.

Keywords: PET, radiopharmaceutical, quality control, ^{18}F -FDG, ^{11}C -MET, residual solvents

The work was carried out within the framework of the State task of the Ministry of Education and Science, topic 122041500045-8.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – информативный метод медицинской визуализации, входящий в группу методов ядерной медицины (радионуклидной диагностики). Использование ПЭТ дает огромные возможности для *in vivo* диагностики онкологических заболеваний – стадирования и уточнения размеров опухоли, выявления рецидивов и метастазов после проведенного лечения, областей некроза,

планирования и оценки эффективности противоопухолевой терапии [1]. В качестве радиофармпрепаратов (РФП) в ПЭТ используют биологически активные соединения, меченные короткоживущими радионуклидами с позитронным типом распада, среди которых широкое применение получили изотопы ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин), ^{11}C ($T_{1/2}$ 20.4 мин). [2]. В настоящее время подавляющее большинство исследований мето-

дом ПЭТ проводят с использованием 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F ФДГ), которая является фторированным аналогом D-глюкозы, меченной изотопом фтора-18 [3]. В организме человека ^{18}F ФДГ фосфорилируется подобно глюкозе, однако, в отличие от нее, не участвует в последующих стадиях метаболизма и накапливается в клетке. Эта особенность поведения фторированного аналога, а также удобный для проведения ПЭТ исследований период полураспада входящего в его состав радиоактивного изотопа позволяют получать уникальную информацию о региональной скорости потребления глюкозы в нормальной и патологически измененной ткани [4]. Предложенный в 1977 году в Брукхевенской национальной лаборатории данный радиотрейсер до сих пор остается абсолютным рекордсменом по числу проведенных с его участием ПЭТ исследований.

Ограничением ПЭТ-диагностики с помощью ФДГ является повышенное накопление препарата серым веществом мозга, что не дает возможности применения этого РФП для диагностики церебральных опухолей. Для этой цели наибольшее применение получил меченый аналог аминокислоты L- ^{11}C -метилметионин (^{11}C МЕТ), его накопление в клетках опухоли обусловлено увеличением концентрации транспортеров LAT1. Перерождение нормальной клетки в раковую сопровождается интенсификацией потребления аминокислот для синтеза белков, деления и получения энергии. У раковых клеток гиперэкспрессированы белки, ответственные за активный транспорт аминокислот. Поэтому меченые аминокислоты и их аналоги являются важным инструментом визуализации в онкологии [3]. В ИМЧ РАН накоплен более чем 30-летний опыт применения ^{18}F ФДГ и ^{11}C МЕТ. Для эффективного использования вышеуказанных РФП были разработаны автоматизированные методы синтеза и контроля качества [5–7].

Радиофармпрепараты могут быть допущены для инъекции человеку только после аналитического подтверждения параметров контроля качества, описанных в нормативной документации. Одним из таких параметров является анализ на остаточные органические растворители (ООР). Контроль на содержание органических растворителей подлежат лекарственные препараты независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители или они могут образоваться в процессе производства [8]. Как правило, в фармацевтической промышленности для количественного определения ООР используется метод газовой хромато-

графии с пламенно-ионизационным детектором с применением предварительных методик концентрирования летучих примесей (GC head space analysis) или прямого анализа препарата [9–11]. В некоторых случаях подобрать единый метод анализа всех примесей сразу крайне сложно, поскольку концентрации могут отличаться в сотни и тысячи раз. К примеру, содержание этанола как добавки, необходимой для растворения липофильных РФП, может достигать 12% [11]. Для уверенности в правильности полученных данных метод анализа должен быть валидирован [9–11]. Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач [12]. Целью данной работы являются разработка и валидация методики определения ООР ацетонитрила и этанола в радиофармпрепаратах ^{18}F ФДГ и ^{11}C МЕТ, синтезированных в ИМЧ РАН.

Материалы и методы исследования

Безводный бескислотный ацетонитрил (max 10 ppm H₂O) был приобретен в компании «Криохим», Санкт-Петербург. Этиловый спирт (95%) имел квалификацию «Этанол медицинский», производитель ООО «РОСБИО», Санкт-Петербург. Вода, использованная для приготовления стандартных растворов, была очищена на установке Milli-Q Simplicity, Millipore, до удельного сопротивления 18×10^6 Ом \times см. Стандартные растворы для калибровки были приготовлены путем разбавления точной навески растворителей водой Milli-Q в мерных колбах.

Таблица 1

Параметры систем хроматографа для методик анализа этанола и ацетонитрила

Параметры	Методика	
	Этанол	Ацетонитрил
Гелий, мл/мин	25 мл/мин	25 мл/мин
Водород, мл/мин	25 мл/мин	25 мл/мин
Воздух, мл/мин	250 мл/мин	250 мл/мин
T°C колонки	180 °C	200 °C
T°C инжектора	200 °C	200 °C
T°C Детектора (ПВД)	200 °C	200 °C
Время удерживания	5,08 мин	11,84 мин

Анализ выполняли на газовом хроматографе марки «Хроматек-Кристалл 5000», оснащенном ионизационно-пламенным де-

тектором (ПИД) и автосамплером ДАЖ-2М, с использованием встроенных программ «Хроматэк Аналитик 3». Применялись газы высокой чистоты: гелий (99,999%) и водород (водородный генератор входит в комплектацию хроматографа). Сжатый воздух подавался промышленным компрессором Atlas Corso, установленным в ИМЧ РАН. Использовалась колонка Porapak QS 80/100, длиной 2 м, диаметром 3 мм (Scientific, США). Объем анализируемой пробы составлял 1 мкл. Параметры двух хроматографических методик приведены в таблице 1.

В качестве стандартных образцов использовали свежеприготовленные водные растворы этанола 8 мг/мл и ацетонитрила 0,3 мг/мл. Для определения параметра линейности использовали пять растворов разной концентрации в области 2–15 мг/мл для этанола и 0,05–1 мг/мл для ацетонитрила, по три введения на каждую точку.

Синтез [¹⁸F]ФДГ

[¹⁸F]Фторид получают ядерной реакцией ¹⁸O(p,n)¹⁸F при облучении [¹⁸O]H₂O (97% обогащения, Глобальные Научные Технологии, Сосновый Бор, Россия) в серебряной водной мишени (1,4 мл) циклотрона PETtrace 4 с энергией протонов 16.4 MeV (GE Healthcare, Швеция). По окончании облучения облученная [¹⁸O]H₂O, содержащая [¹⁸F]фторид, доставляется током гелия из мишени в модуль синтеза [¹⁸F]ФДГ. Полученный радионуклид стабилизируется в химической форме ¹⁸F-фторид-иона, который выделяют из облученной воды сорбцией на анионообменной смоле с последующим

элюированием раствором, содержащим комплекс криптана K2.2.2 с и карбоната калия в смеси CH₃CN/H₂O 96/4, согласно ранее разработанной методике [6]. После удаления растворителей в токе азота при 130°C радионуклид в составе активированного комплекса [K 2.2.2]K⁺¹⁸F⁻ используют в реакции нуклеофильного радиофторирования. На этой стадии задействуют 10–12 мг предшественника 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифторметансульфонил-β-D-маннопиранозы и безводный ацетонитрил в качестве растворителя. На второй стадии (гидролиз и снятие защитных групп) используют 0,3 М NaOH (рис. 1). Детали синтеза приводятся в работе [6].

Синтез [¹¹C]МЕТ

Процесс производства изотопа ¹¹C происходит по ядерной реакции ¹⁴N(p, α)¹¹C при облучении протонами газовой смеси 99,5% азота и 0,5% кислорода в мишени циклотрона, при этом углерод-11 стабилизируется в форме ¹¹CO₂. Методика получения [¹¹C]МЕТ основывается на реакции S-¹¹C-метилования с помощью [¹¹C]CH₃I. Последний получали так называемым мокрым методом, основанным на реакции восстановления [¹¹C]CO₂ литий алюминий гидридом (LiAlH₄) с последующей конверсией образовавшегося промежуточного продукта [¹¹C]CH₃OLi в [¹¹C]CH₃OH и далее в [¹¹C]CH₃I при нагревании с HI (57% водный раствор). В качестве субстрата для S-¹¹C-метилования выступает L-гомоцистентиолактон, который в щелочной среде образует L-гомоцистеин, схема синтеза представлена на рисунке 2.

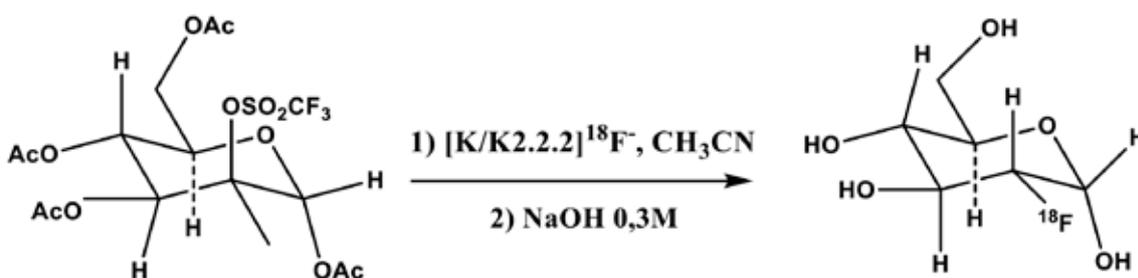


Рис. 1. Схема синтеза [¹⁸F]ФДГ

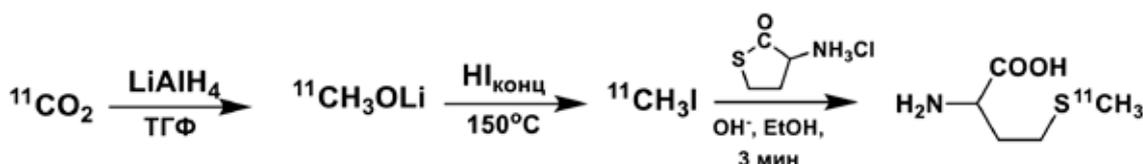


Рис. 2. Схема синтеза [¹¹C]МЕТ

Процесс S-¹¹C-метилирования происходит в режиме *online* на одноразовом картридже tC18 путем пропускания летучего [¹¹C]CH₃I. На картридж предварительно наносятся водный раствор L-гомоцистентиолактона и водно-этанольный раствор NaOH. По завершении реакции S-¹¹C-метилирования полученный [¹¹C]МЕТ смывают с картриджа водным раствором фосфата натрия. Синтез [¹¹C]МЕТ подробно описан в работе [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Остаточные органические растворители (ООР) – легко летучие органические вещества, используемые при производстве РФП. При разработке синтеза выбор подходящего растворителя обусловлен такими характеристиками, как малая токсичность, хорошая растворимость реагентов в нем, а также возможность его максимального удаления после реакции для обеспечения чистоты конечного продукта. Содержание ООР в РФП является критическим параметром, требующим контроля и соответствия требованиям государственной фармакопей РФ.

В общей фармакопейной статье «Остаточные органические растворители» [8] выделено три класса органических растворителей, допустимых к использованию в производстве лекарственных средств. Предельно допустимое содержание ООР определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Ацетонитрил относится ко 2-му классу (негетотоксичные растворители), этанол – к 3-му классу (растворители с низкой токсичностью). Параметры растворителей представлены в таблице 2.

Ацетонитрил применяется в синтезе [¹⁸F]ФДГ на первой стадии, как растворитель при проведении нуклеофильного [¹⁸F]фторирования, после чего упаривается до минимально возможного количества перед проведением второй стадии – гидролиза. При разработке синтеза в ИМЧ РАН было доказано, что автоматизированная технология позволяет уменьшить содержание ацетонитрила в конечном продукте до значений ниже, чем указано в Фармакопее. Нормативная доку-

ментация ИМЧ РАН на РФП [¹⁸F]ФДГ устанавливает более строгий предел относительно нормативов Фармакопей (табл. 2), а именно 300 ppm (мг/л), или 0,3 мг/мл.

Этанол имеет двойное применение в синтезе [¹¹C]МЕТ: во-первых, как органический растворитель, который необходим для улавливания [¹¹C]CH₃I на картридже tC18; во-вторых, при кондиционировании одноразовых картриджей для финальной очистки конечного продукта и линии фасовки. При разработке синтеза было определено предельно допустимое содержание этанола в [¹¹C]МЕТ – 8 мг/мл, или 0,8%. Согласно ОФС (табл. 2), для растворителей 3-го класса регламентирована процентная концентрация – 0,5% от общего объема вводимого препарата, если же их содержание может превышать 0,5%, то требуются подтвержденная идентификация и количественное определение. Поэтому в нормативную документацию ИМЧ РАН на РФП [¹¹C]МЕТ был внесен параметр «содержание этанола» с допустимым пределом не более 8 мг/мл.

Предложенные авторами методики определения ацетонитрила и этанола были валидированы в соответствии с требованиями ОФС [12]. ОФС определяет необходимость оценки аналитических характеристик в зависимости от задачи исследования, как описывается в таблице 3.

Для определения ООР в РФП применяется методика «Предел содержания», поскольку в нормативную документацию внесено предельное значение 0,3 мг/мл для ацетонитрила в [¹⁸F]ФДГ и 8 мг/мл для этанола в [¹¹C]МЕТ. В этом случае необходимо подтверждение следующих характеристик: специфичность, предел обнаружения, правильность (при необходимости) и устойчивость (при необходимости).

Специфичность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов. Доказательство специфичности валидируемой методики основывается на рассмотрении данных анализа модельных смесей известного состава [12, с. 3].

Таблица 2

Предельное содержание ООР согласно [8]

Растворитель	Класс токсичности	Темп. кипения (°C)	Предельное содержание, мг/сутки	Предельное содержание, ppm
Ацетонитрил	2	82	4,1	410
Этанол	3	78	50*	5000*

Примечание: *при превышении значения требуются идентификация и количественное определение.

Таблица 3

Характеристики методик, определяемые при валидации [12, с. 2]

Характеристика	Типы методик				
	Подлинность	Посторонние примеси		Количественное определение	
		Количеств. методики	Предел содержания	основного действующего вещества, нормир. компонентов	действующего вещества в тесте «Растворение»
Специфичность**)	Да	Да	Да	Да	Да
Предел обнаружения	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Предел количеств. определения	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Аналит. область	Нет	Да	Нет	Да	Да
Линейность	Нет	Да	Нет	Да	Да
Правильность	Нет	Да	*	Да	Да
Прецизионность: – повторяемость (сходимость)	Нет	Да	Нет	Да	Да
– промежуточная (внутрилаборат.) прецизионность	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Устойчивость	Нет	*	*	*	*

Примечание: * может определяться при необходимости; ** отсутствие специфичности одной аналитической методики может быть компенсировано использованием другой аналитической методики

Сопутствующими компонентами являются: в случае [¹⁸F]ФДГ – раствор хлорида натрия, для [¹¹C]МЕТ – раствор фосфата натрия. При разработке методики было показано, что площади пиков и времена удерживания ООР не зависят от того, растворяют ли стандарты в воде или в изотонических растворах, т.е. методика является специфичной.

Предел обнаружения – это наименьшее количество (концентрация) определяемого вещества, которое может быть обнаружено (или приближенно оценено) с использованием валидируемой методики [12, с. 4]. ГЖХ с ионизационно-пламенным детектором – очень чувствительный метод. В нашем случае значения концентраций ООР достаточно высоки и минимум на два порядка превышают значения предела обнаружения. Для таких случаев в ОФС [12, с. 5] есть уточнение: «Если имеются данные о пригодности методики для надежного определения вещества в концентрациях, лежащих как выше, так и ниже нормы его содержания, установленной спецификацией, определять реальный предел обнаружения для такой методики не требуется». Поскольку для определения правильности (см. далее) авторами была доказана линейность методики (рис. 3),

это снимает задачу выяснения реального предела обнаружения.

Правильность. Методика признается правильной, если значения, принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов [12, с. 9]. Это возможно оценить при рассмотрении результатов изучения линейности валидируемой методики, а именно насколько величина достоверной аппроксимации R² близка к единице.

Устойчивость (робастность) – мера способности методики сохранять рабочие характеристики при небольших, но неслучайных изменениях параметров [13]. При разработке методики была показана ее высокая устойчивость, поскольку методика почти полностью автоматизирована. Пробы подвергаются анализу без предварительной обработки (отсутствует возможность ошибки пробоподготовки), параметры хроматографического анализа задаются автоматически, введение проб осуществляется автосамплером.

Для определения параметра линейности применяли пять растворов следующих концентраций: для ацетонитрила – 0,05; 0,10; 0,32; 0,60 и 1,00 мг/мл, для этанола – 2,0; 6,0; 8,0; 10,0 и 15,0 мг/мл, три повторения на каждую точку.

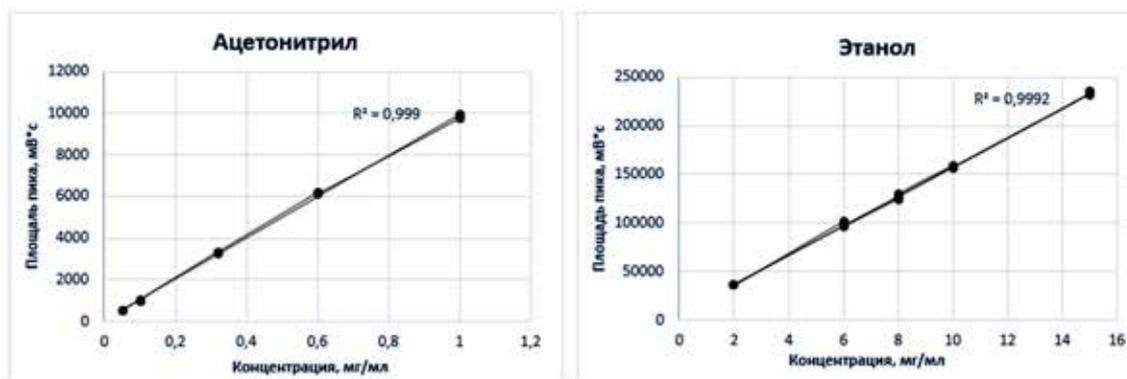


Рис. 3. Определение параметра линейности методики для ацетонитрила и этанола

Было показано, что методики являются линейными в обоих случаях, для ацетонитрила величина достоверной аппроксимации $R^2 = 0,999$, для этанола $R^2 = 0,992$ (рис. 3). Данное значение свидетельствует о соответствии параметру «Правильность» и высокой пригодности методики.

Методика применяется в рутинной работе на газовом хроматографе «Хроматек-Кристалл 5000» с автосамплером ДАЖ-2М. Встроенная программа «Хроматэк Аналитик 3» позволяет непрерывно проводить анализ серии образцов после выбора метода, оформления таблицы проб и их установки в автосамплер в последовательности, ранее прописанной в таблице. После подготовки и запуска анализ возможен в отсутствие оператора. Хроматограммы и отчеты по ним автоматически сохраняются в компьютере. Программно-аппаратный комплекс ГХ с автосамплером сокращает время анализа пробы, позволяет применять данный метод в автоматическом режиме в отсутствие оператора, что обеспечивает его скорость, точность, воспроизводимость и безопасность.

Свежеприготовленные стандарты ацетонитрила 0,3 мг/мл и этанола 8 мг/мл помещают в чистые флаконы, устанавливают в автосамплер и анализируют трижды, при этом отклонения площади пиков должны быть менее 5%. Затем в автосамплер устанавливают образцы для анализа и подвергают каждый образец тройной инъекции. Площади пика на хроматограммах вычисляются с помощью встроенного в программу электронного интегратора. По окончании записи хроматограммы концентрации ацетонитрила или этанола автоматически рассчитываются по методу сравнения площади пика в исследуемой пробе со стандартным раствором. Если концентрация исследуемого растворителя в препарате ниже предельно допустимой: 0,3 мг/мл для ацетонитрила

и 8 мг/мл для этанола, то исследуемый РФП соответствует требованиям качества по данному параметру.

Заключение

В данной работе была разработана методика определения ООР ацетонитрила и этанола методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектором. Методика валидирована в соответствии с требованиями Общей Фармакопейной Статьи и принадлежит к типу «Предел содержания». В нормативную документацию ИМЧ РАН внесено предельное значение 0,3 мг/мл для ацетонитрила для РФП [^{18}F]ФДГ и 8 мг/мл для этанола для [^{11}C]МЕТ. Методика обладает высокой линейностью ($R^2 > 0,99$) в аналитической области 2–15 мг/мл для этанола и 0,05–1 мг/мл для ацетонитрила и успешно применяется в контроле качества РФП [^{18}F]ФДГ и [^{11}C]МЕТ.

Список литературы

- Lewis D.Y., Soloviev D., Brindle K.M. Imaging tumor metabolism using positron emission tomography // The Cancer Journal. 2015. Vol. 21 (2). P. 129-136. DOI: 10.1097/PPO.000000000000105.
- Wazynska M.A., Haverman L.Y.F., Windhorst A.D., Elsinga P., Vugts D.J. State of the art of radiochemistry for ^{11}C and ^{18}F PET tracers. In book: Reference Module in Biomedical Sciences. 2021. DOI:10.1016/B978-0-12-822960-6.00007-7.
- Бринкевич С.Д., Суконко О.Г., Чиж Г.В., Наумович А.С. Позитронно-эмиссионная томография. Ч. 1: Характеристика метода. Получение радиофармпрепаратов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. № 2. С. 129–137.
- Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины: учебное пособие для вузов. М.: Издательский дом МЭИ, 2014. 281 с.
- Гомзина Н.А., Кузнецова О.Ф. Получение L-метил- ^{11}C -метионина высокой энантиомерной чистоты путем O^{p} - ^{11}C -метилирования L-гомоцистеинтиолактона гидрохлорида // Биоорганическая химия. 2011. Т. 37, № 2. С. 216-222.
- Гомзина Н.А., Васильев Д.А., Красикова Р.Н. Оптимизация роботизированного синтеза 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид

D-глюкозы на основе щелочного гидролиза // Радиохимия. 2002. Т. 44. С. 366-372.

7. Федорова О.С., Кузнецова О.Ф., Демьянов А.С., Оболенцев В.Ю., Гомзина Н.А., Орловская В.В., Красикова Р.Н. Автоматизация процессов нуклеофильного радиофторирования на примере синтеза ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы для позитронной эмиссионной томографии // Медицинская физика. 2010. Т. 2. С. 61-72.

8. Остаточные органические растворители. Общая Фармакопейная Статья, Министерство Здравоохранения Российской Федерации. ОФС.1.1.0008.15. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0008-15-ostatochnye-organicheskie-rastvoriteli/> (дата обращения: 15.05.2023).

9. Jozsai I., Vekei N., Bajnai D., Kertesz I., Trencsenyi G. A generic gas chromatography method for determination of residual solvents in PET radiopharmaceuticals // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2021. Vol. 207. P. 114425. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114425.

10. Dos Santos Costa C.L., Ramos D.P., da Silva J.B. Multivariate optimization and validation of a procedure to direct determine acetonitrile and ethanol in radiopharmaceuticals by GC-FID // Microchemical Journal. 2019. Vol. 147. P. 654-659. DOI: 10.1016/j.jksus.2021.101554.

11. Klok R.P., Windhorst A.D. Residual solvent analysis by gas chromatography in radiopharmaceutical formulations containing up to 12% ethanol. 2006 // Nuclear Medicine and Biology. 2006. Vol. 33. P. 935-938. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.07.003.

12. Валидация аналитических методик. Общая Фармакопейная Статья, Министерство Здравоохранения Российской Федерации. ОФС.1.1.0012.15. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik/> (дата обращения: 15.05.2023).

13. Валидация аналитических методик (руководство ЕВРАХИМ): пер. с англ. 2-го изд. / Под ред. Г.Р. Нежиховского. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 312 с.

УДК 547.833+615.284.21]:591.619

**РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИСТОСОМОЗА ОВЕЦ
В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ****¹Халиков С.С., ²Акрамова Ф.Д., ²Уббиниязова Ж.К., ¹Халиков М.С.,
²Шакарбаев У.А., ¹Ильин М.М., ²Акбаров А.А., ²Азимов Д.А.**¹*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва,
e-mail: khalikov_ss@ineos.ac.ru;*²*Институт зоологии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент,
e-mail: f.akramova1976@mail.ru*

Целью исследования являются поиск и разработка методами механохимии препаратов на основе празиквантела (ПЗК) и изучение их эффективности при лечении шистосомоза овец в Республике Узбекистан. Для повышения растворимости субстанции ПЗК в воде применили метод его механохимической модификации с помощью полимерных веществ (ПВП, полисахарид арабиногалактан, сапонин в виде экстракта солодки). Суть метода заключалась в совместной твердофазной обработке исходных компонентов в металллическом барабане шаровой мельницы с регулируемой энергонапряженностью. Метод является одностадийным, экологически безопасным, исключает использование растворителей, процессов нагревания и образование отходов. Полученные при этом твердые дисперсии (ТД) представляли собой тонкие порошки с повышенной до 15 раз растворимостью, которую контролировали методом ВЭЖХ после растворения образцов ТД в воде с фиксированием концентрации ПЗК в водном фильтрате при 360 нм. Образцы ТД после растворения в воде испытывали на молодняке овец каракульской породы в частном животноводческом хозяйстве Республики Узбекистан. Результаты испытаний подтвердили высокую эффективность предлагаемых препаратов при шистосомозе овец, а именно установлена 100%-ная эффективность всех разработанных твердых дисперсий празиквантела против *Schistosoma turkestanicum* в дозах 2,0 и 3,0 мг/кг массы животного. Успешная апробация разработанных композиций с заниженными в 10 раз дозами позволяет рекомендовать их к широкому использованию в ветеринарной и медицинской практике по борьбе и профилактике шистосомозов животных и человека.

Ключевые слова: празиквантел, ПВП, арабиногалактан, экстракт солодки, механохимическая технология, твердая дисперсия, растворимость, овцы каракульской породы, шистосомоз, эффективность

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-26-20055), Министерств науки и высшего образования РФ и РУз.

**DEVELOPMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT
OF SCHISTOSOMIASIS IN SHEEP IN THE REPUBLIC
OF UZBEKISTAN AND THEIR EFFICIENCY****¹Khalikov S.S., ²Akramova F.D., ²Ubbiniyazova Zh.K., ¹Khalikov M.S.,
²Shakarbaev U.A., ¹Ilyin M.M., ²Akbarov A.A., ²Azimov D.A.**¹*A.N. Nesmeyanov Institute of Elementoorganic Compounds Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: khalikov_ss@ineos.ac.ru;*²*Institute of Zoology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent,
e-mail: f.akramova1976@mail.ru*

The aim of the study is to search for and develop drugs based on praziquantel (PZQ) using mechanochemical methods and study their effectiveness in the treatment of sheep schistosomiasis in the Republic of Uzbekistan. To increase the solubility of the PZQ substance in water, the method of its mechanochemical modification with the help of polymeric substances (PVP, polysaccharide arabinogalactan, saponin in the form of licorice extract) was used. The essence of the method was the joint solid-phase processing of the initial components in a metal drum of a ball mill with controlled energy intensity. The method is one-stage, environmentally safe, eliminates the use of solvents, heating processes and waste generation. The resulting solid dispersions (SD) were thin powders with up to 15 times increased solubility, which was controlled by HPLC after dissolving the SD samples in water with fixing the PZQ concentration in the aqueous filtrate at 360 nm. SD samples, after dissolving in water, were tested on young sheep of the Karakul breed in a private livestock farm of the Republic of Uzbekistan. The test results confirmed the high efficiency of the proposed drugs in sheep schistosomiasis, namely, 100% effectiveness of all developed praziquantel solid dispersions against *Schistosoma turkestanicum* at doses of 2.0 and 3.0 mg/kg of animal weight was established. The developed compositions with doses lowered by 10 times make it possible to recommend them for wide use in veterinary and medical practice for the control and prevention of schistosomiasis in animals and humans.

Keywords: praziquantel, PVP, arabinogalactan, licorice extract, mechanochemical technology, solid dispersion, solubility, karakul sheep, schistosomiasis, efficiency

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-26-20055), the Ministries of Science and Higher Education of the Russian Federation and the Republic of Uzbekistan.

Празиквантел (азинокс, бильтрицид, дронтал, дронцит) является наиболее широко применяемым антигельминтным средством в списке ВОЗ и основным препаратом для лечения людей и животных при описторхозе, клонорхозе, шистосомозе, эхинококкозе, цистицеркозе, гименолепидозе и других кишечных цестодозах [1, 2].

Празиквантел высокоэффективен при шистосомозе (*Schistosoma turkestanicum*) животных, согласно [2] он вызывает различного рода дистрофии органов и тканей *Sch. turkestanicum*, а также необратимые дегенеративные изменения самцов и самок трематоды. Эти процессы начинаются через 24–48 ч после применения препарата, через 72 ч шистосомы в сосудах брыжейки обретают форму гомогенной массы. Однако для лечения овец и крупного рогатого скота при шистосомозе необходимы большие дозы ПЗК (25–50 мг/кг). Препарат достаточно дорогой, что ограничивает его широкое применение. Недостаточная эффективность празиквантела (ПЗК) при ряде гельминтозов, включая шистосомоз и описторхоз, обусловлена низкой растворимостью и быстрым метаболизмом в печени с образованием неактивных соединений. Поэтому препарат применяют в повышенной дозе и с несколькими повторностями для достижения максимальной эффективности.

В ранее проведенных исследованиях [3] повысить растворимость ПЗК предполагалось путем механохимической твердофазной модификации его субстанции с помощью сапонина – экстракта солодки и эмульгатора диоктилсульфосукцината натрия.

Экстракт солодки (ЭС) содержит в своем составе до 25% метаболита природного происхождения – глицирризиновую кислоту (ГК), проявляющую широкий спектр активности [4]. В обзоре [5] приведены данные широкого спектра собственной биологической активности ГК, а также ее способности усиливать активность других лекарственных препаратов. При этом показано, что благодаря своей амфифильной природе ГК способна образовывать самоассоциаты в водных и неводных средах, а также водорастворимые комплексы с широким спектром липофильных субстанций. Использование ГК и ее производных для механохимической модификации плохо растворимых лекарственных субстанций способствует не только повышению их растворимости, но и увеличению их биологической эффективности за счет влияния ГК на мембранную проницаемость [6]. Эти идеи нашли свое подтверждение и относительно производных ГК, в частности на примере использования ее динатриевой соли ($\text{Na}_2\text{ГК}$)

была получена твердая дисперсия (ТД) с ПЗК, образующая в воде мицеллярные системы [7]. Эти системы на модели описторхоза, вызванного *O. felineus*, выявили повышение растворимости в 3,5 раза, биодоступности в 3 раза и антигельминтной активности ПЗК до 11 раз.

Диоктилсульфосукцинат натрия (ДОССН) применяется в качестве эмульгатора в различных технологиях и обладает выраженным антигипоксическим и антиоксидантным действием [8]. Поэтому для увеличения растворимости и биодоступности ПЗК использовалась механохимическая модификация субстанции с помощью ПВП, арабиногалактана (АГ), динатриевой соли глицирризиновой кислоты ($\text{Na}_2\text{ГК}$) и ДОССН [9]. Полученные ТД составов ПЗК:ПВП (10:90), ПЗК:ПВП:ДОССН (10:89:1), ПЗК:АГ:ДОССН (10:89:1) и ПЗК:ЭС:ДОССН (10:89:1) обладали повышенной растворимостью и образовывали стабильные суспензии при растворении в воде, что предполагало и их высокую антигельминтную активность. Применяя ПВП и ДОССН, удалось повысить растворимость ПЗК (более чем в 10 раз) и увеличить антигельминтную активность в отношении цестод *H.nana* и *M. expansa* на лабораторных моделях – белых мышей и овцах, спонтанно зараженных этими гельминтами. Были выявлены следующие закономерности:

- дисперсия состава ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ (1:10) представляет собой порошок со средним размером частиц 5–10 мкм;

- при получении этой ТД субстанция ПЗК существенно теряет кристалличность, превращаясь в аморфное вещество, которое легко включается в мицеллярную систему с ГК.

Учитывая данные по высокой эффективности препаратов на основе ПЗК, полученными методами механохимии, создание новых композиций на основе ПЗК и изучение их на спонтанно зараженных шистосомами (*Sch. turkestanicum*) овцах представляло научный и практический интерес.

Цель исследования – изучение процесса синтеза новых ТД на основе празиквантела и исследование их антигельминтной активности в отношении *Sch. turkestanicum* на молодняке овец каракульской породы в Республике Узбекистан.

Материал и методы исследования

Для получения композиций ПЗК были применены следующие вещества и материалы:

- празиквантел [2-(циклогексилкарбонил) – 1,2,3,6,7,11b-гексагидро – 4Н – пиазино [2,1 – а] изохинолин – 4 – он] – белый кристаллический порошок с содержанием

98,5% основного веществ (о.в.). Производство Shanghai Joiaiyi Pharmaceutical Co., Ltd. (Китай);

– поливинилпирролидон (ПВП) – 1 этенилпирролидин-2-он марки К-30. Производитель Boai NKY Pharmaceuticals Ltd. (Китай);

– арабиногалактан (АГ) марки «Левитол-арабиногалактан» ТУ 9325-008-70692152-08. Производитель – АО «Аметис» (Россия, Благовещенск);

– экстракт солодки (ЭС) – сухой мелкодисперсный порошок темно-коричневого цвета с содержанием 24,9% ГК производства ООО «Вистерра», Алтайский край;

– диоктилсульфосукцин натрия (ДОССН) с содержанием о.в. 96% (Acras Organics, Нью-Джерси, США) – мелкодисперсный, гигроскопичный порошок со слегка горьким, мыльным вкусом и запахом октанола. В РФ разрешено его использование в качестве эмульгатора и детергента.

Твердые дисперсии ПЗК с полимерами и ДОССН были получены и исследованы на растворимость по методикам, аналогичным описанным в работе [3].

Опыты по испытанию препаратов проводили на спонтанно зараженных шистосомами, возбудителями шистосомоза, овцами по общепринятым методам [10].

Результаты опытов статистически обрабатывали с использованием среднего геометрического числа шистосом для сравнения различий между экспериментальной и контрольной группами. Для статистического анализа результатов исследования использовали SAS/Stat (версия 9.4).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные по механохимической технологии композиции ПЗК в виде ТД анализировали на изменение растворимости. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 подтвердил увеличение растворимости ПЗК в полу-

ченных композициях, что предполагало соответствующее повышение антигельминтной активности.

В системе ветеринарных мероприятий особое внимание уделяется усовершенствованию методов терапии и профилактики шистосомоза, что способствует исключению заражения животных. Для районов с широким распространением шистосомоза овец и крупного рогатого скота празиквантел был рекомендован в дозе 25 мг/кг м.ж. однократно, которая оказалась высокоэффективной в лечении шистосомоза этих животных [2]. Однако высокая стоимость препарата препятствовала широкому использованию препарата. Поэтому исследования по снижению терапевтической дозы препаратов на основе празиквантела были весьма актуальными и представляли научный и практический интерес в настоящей работе.

Антигельминтную активность полученных композиций празиквантела в отношении *Sch. turkestanicum* изучали в фермерских хозяйствах Бозатауского района Республики Каракалпакстан на молодняке овец каракульской породы (массой от 25 до 35 кг) в течение зимнего периода (декабрь 2022 года и январь – февраль 2023 года). Животные во время опыта содержались в стойлах.

Опыты проводили на 132 особях каракульских овец, из которых сформировали опытные и контрольные группы. Животным опытных групп задавали однократно перорально композиции ПЗК в дозах 1,0, 2,0 и 3,0 мг/кг массы животного (м.ж.) (по препарату). Контрольным группам животных препарат не задавался. В опытных группах было 114 особей; число животных в каждой группе составляло 21–24 особи.

Для определения зараженности овец шистосомами (*Sch. turkestanicum*) пробы фекалий исследовали общепринятым методом последовательных промываний с учетом количества яиц шистосом в 1 г фекалий для распределения животных по группам [10].

Таблица 1

Растворимость твердых дисперсий (ТД) празиквантела (ПЗК) в воде.
Погрешность анализа $\pm 3\%$

Состав образцов ТД, полученных после 4 ч механообработки	Растворимость в воде, мг/л	Увеличение растворимости, раз
Исходный ПЗК, без механообработки	400,0	–
ТД состава ПЗК:ПВП (10:90)	3195,0	8
ТД состава ПЗК:ПВП:ДОССН (10:89:1)	5211,0	13
ТД состава ПЗК:АГ:ДОССН (10:89:1)	4397,0	11
ТД состава ПЗК:ЭС:ДОССН (10:89:1)	5989,0	15

Таблица 2

Эффективность композиций празиквантела в виде твердых дисперсий с полимерами и эмульгатора (ДОСН) при шистосомозе овец

Вариант	Доза, мг/кг	Средняя доза на 1 голову овец, мг/кг	Подопытные овцы	Освободились от инвазии	Обнаружено шистосом после дегельминтизации, М±m	ЭЭ, %	ИЭ, %
Контроль	–	–	8	–	386±1,5	–	–
ПЗК:ПВП	3.0	88,1	8	8	–	100,0	100,0
	2.0	59,7	7	7	–	100,0	100,0
	1.0	31,0	8	4	48±0,21	50,0	87,6
ПЗК:ПВП:ДОСН	3.0	91,3	7	7	–	100,0	100,0
	2.0	58,3	7	7	–	100,0	100,0
	1.0	29,9	8	6	56±0,23	75,0	85,5
ПЗК:АГ:ДОСН	3.0	90,8	8	8	–	100,0	100,0
	2.0	58	8	8	–	100,0	100,0
	1.0	30,8	8	5	72±0,29	62,5	81,4
ПЗК:ЭС:ДОСН	3.0	90,0	7	7	–	100,0	100,0
	2.0	60,3	7	7	–	100,0	100,0
	1.0	30,0	7	4	84±0,34	50,0	78,3
Субстанция ПЗК	3.0	93,0	8	8	–	100,0	100,0
	2.0	61,3	8	6	69±0,28	75,0	82,2

Эффективность препаратов определяли по результатам исследования убойных животных методом полного гельминтологического вскрытия животных и их отдельных органов – печени и сосудов брыжейки, где, как правило, концентрируются зрелые шистосомы.

Овец, больных шистосомозом, разделили на шесть равноценных групп с учетом количества яиц шистосом в 1 г фекалий. Полученные ТД празиквантела задавали овцам опытных групп в рекомендованных дозах: 1,0, 2,0 и 3,0 мг/кг м.ж. с водой. Животные 6-й группы получали субстанцию празиквантела. Овцам контрольной (1-й) группы препарат не задавался.

Эффективность препаратов в отношении *Sch. turkestanicum* устанавливали на 10-е и 13-е сутки после введения по результатам гельминтологических вскрытий печени и сосудов брыжейки опытных и контрольных групп животных. Данные испытаний представлены в таблице 2.

Анализ данных таблицы 2 подтвердил высокую эффективность полученных композиций празиквантела в виде ТД с полимерами и эмульгатором. При испытаниях на овцах установлена 100%-ная эффективность композиций против *Sch.*

turkestanicum в дозах 2,0 и 3,0 мг/кг м.ж. (по препарату). Доза 1,0 мг/кг оказалась менее эффективной (50,0–74,9%). У овец в группах, не освободившихся от инвазии, *Sch. turkestanicum* находили в печени и сосудах брыжейки в количестве (в среднем) от 48,0±0,21 до 84,0±0,34 экз. При вскрытии животных после введения композиций в дозе 1,0 мг/кг м.ж. во всех дегельминтизированных группах обнаружено достоверно меньшее количество шистосом по сравнению с контрольной группой. Субстанция празиквантела в дозе 1,0 мг/кг м.ж. оказалась недостаточно эффективной (25,5%) в отношении *Sch. turkestanicum*. В печени и в сосудах брыжейки контрольных овец было обнаружено в среднем 386 экз. шистосом, состоящих из самцов и самок. При проведении опытов дегенеративные процессы тегумента *Sch. turkestanicum* значительно ускорились. Уже по истечении 16–18 часов после применения препаратов наблюдали гомогенную массу шистосом в венозных сосудах брыжейки опытных овец.

Выводы

Учитывая, что шистосомоз является острой и хронической паразитарной болезнью, вызываемой кровяными сосаль-

щиками (трематодными червями) из рода *Schistosoma*, наиболее перспективным методом в борьбе с этими паразитами является дегельминтизация зараженных животных. Для этих целей ведутся научные и практические разработки инновационных препаратов на основе празиквантела. Результаты настоящего исследования и предлагаемые препараты, основанные на механохимической обработке, способствовали значительному снижению дозировки (с 25 мг/кг до 2–3 мг/кг) и сохранению их высокой эффективности для профилактики шистосомоза животных.

Разработанные композиции ПЗК в низких дозах, вероятно, будут способствовать профилактике шистосомозов (и борьбе с ними) животных и человека при широком использовании в ветеринарной и медицинской практике.

Список литературы

1. World Health Organization, WHO Model List of Essential Medicines, twentieth ed. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (дата обращения: 15.08.2023).
2. Норкбиллов Б.Т., Акрамова Ф.Д., Шакарбоев У.А., Азимов Д.А. Шистосомоз животных в экологических условиях Приаралья // Теория и практика борьбы с паразитами болезней: материалы докладов международной научной конференции (Москва, 13-15 мая 2020). М.: Наука, 2020. С. 313-318.
3. Варламова А.И., Мовсеян С.О., Архипов И.А., Халиков С.С., Арисов М.В., Кочетков П.П., Абрамов А.Е., Ильин И.И., Локшин Б.В. Биологическая активность и особенности фармакокинетики фенобендазола на основе супрамолекулярной системы адресной доставки с экстрактом соевых бобов и диоктилсульфосукцинатом натрия // Известия РАН, серия биологическая. 2020. № 6. С. 565-574.
4. Chauhan S., Gulati N., Nagaich U. Glycyrrhizic acid: extraction, screening and evaluation of anti-inflammatory property // *Ars. Pharm.* 2018. Vol. 59. No. 2. P. 61-67.
5. Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug // *Int. J. Pharm.* 2019. Vol. 559. P. 271-279.
6. Selyutina O.Y., Polyakov N.E., Korneev D.V., Zaitsev B.N. Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: perspectives for drugs delivery // *Drug. Deliv.* 2014. Vol. 23. No. 3. P.858-865.
7. Meteleva E.S., Chistyachenko Y.S., Suntsova L.P., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Selyutina O.Y., Tolstikova T.G., Frolova T.S., Mordvinov V.A. Disodium salt of glycyrrhizic acid – A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel // *J. Drug. Deliv. Sci. Techn.* 2019. Vol. 50. P. 66-77.
8. Столповская Н. В., Зорина А.В., Перельгина И.Э., Ляпун Д.В. Физико-химические свойства сульфосукцинатов диэтаноламидов некоторых жирных кислот // Конденсированные среды и межфазные границы. 2015. № 4. С. 526-533.
9. Arkhipov I., Khalikov S., Dushkin A., Sadov K., Meteleva E., Arisov M., Varlamova A. Anthelmintic Efficacy of Supramolecular Complex of Praziquantel Obtained by Mechanochemical Technology // *Iran J. Parasitol.* 2020. Vol.15. No. 3. P. 364-373.
10. Wood I., Amaral N., Bairden K., Duncan J., Kassai T., Malone J., Panckavich J., Reinecke R., Slocombe O., Taylor S., Vercruyse J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) second edition of guidelines for evaluating the effectiveness of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine) // *Vet. Parasitol.* 1995. Vol. 58. P. 181-213.

СТАТЬЯ

УДК 615.03:614.35

**РОЛЬ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ
В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ
ГРАЖДАН КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ****¹Джиенбекова Ч.М., ¹Исмаилов И.З., ²Сабирова Т.С.**¹*Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики,
Бишкек, e-mail: djienbekova.cholpon@mail.ru;*²*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: sabirova_ts@mail.ru*

Программа государственных гарантий (ПГГ) лекарственного обеспечения граждан Кыргызской Республики – это механизм, разработанный государством для обеспечения доступности и качества лекарственных препаратов для населения. Целью программы является обеспечение граждан определенным перечнем лекарственных средств, которые будут полностью или частично оплачиваться за счет бюджетных средств. Материалы исследования – данные Фонда обязательного медицинского страхования при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Методы исследования – контент-анализ, графический и статистический методы. Цель исследования – анализ льготного лекарственного обеспечения пациентов с психическими заболеваниями в Кыргызской Республике. Анализ выписки льготных рецептов по категориям застрахованных граждан показал, что за 2021 г. наибольшую долю выписки льготных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях имела категория лиц с ограниченными возможностями здоровья, инвалиды (40%), наименьшее количество выписанных льготных рецептов пришлось на категорию дети (1%). Ошская и Джалал-Абадская области имеют наибольшее количество выписанных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях (по 21%), наименьшее количество выписанных рецептов (5%) отмечено в Нарынской области. При анализе номенклатуры ЛП, применяемых при психических заболеваниях, в рамках ПГГ за 2021–2022 гг. установлено, что наибольшая выписка льготных рецептов пришлось на препараты циклодол (30%), азалептол (29%) и галоприл (20%). По сравнению с 2021 г. количество выписанных рецептов пациентам с психическими заболеваниями в 2022 г. возросло на 8888 рецептов, а сумма возмещения увеличилась на 5%.

Ключевые слова: льготное лекарственное обеспечение, психические заболевания, рецепт, лекарственные препараты

**THE ROLE OF THE STATE GUARANTEES PROGRAM IN DRUG SUPPLY
OF CITIZENS OF THE KYRGYZ REPUBLIC WITH MENTAL DISEASES****¹Dzhienbekova Ch.M., ¹Ismailov I.Z., ²Sabirova T.S.**¹*Institute of Chemistry and Phytotechnologies of the National Academy of Sciences
of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: djienbekova.cholpon@mail.ru;*²*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: sabirova_ts@mail.ru*

The State Guarantee Program (SGBP) for the provision of drugs to citizens of the Kyrgyz Republic is a mechanism developed by the state to ensure the availability and quality of medicines for the population. The purpose of the program is to provide citizens with a certain list of medicines that will be fully or partially paid for from the budget. Research materials and methods: research materials are data from the Compulsory Medical Insurance Fund under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. Research methods – content analysis, graphical and statistical methods. The purpose of the study: analysis of preferential drug provision for patients with mental illness in the Kyrgyz Republic. Research results. An analysis of issuing preferential prescriptions by categories of insured citizens showed that in 2021, the category of persons with disabilities, the disabled (40%) had the largest share of issuing preferential prescriptions for SGBP for mental illness, the smallest number of written preferential prescriptions fell on the category of children (1%). Osh and Jalal-Abad have the largest number of prescriptions for SGBP for mental illness (21% each, respectively), while the smallest number of prescriptions (5%) is noted in Naryn. When analyzing the nomenclature of drugs used for mental illness in the framework of the SGBP for 2021-2022, it was found that the largest number of preferential prescriptions was for cyclo-dol (30%), azaleptol (29%) and halopril (20%). Compared to 2021, the number of prescriptions issued to patients with mental illness increased by 8,888 prescriptions in 2022, and the amount of reimbursement increased by 5%.

Keywords: drug benefit, mental illness, prescription, drugs

Одной из важнейших проблем здравоохранения в XXI в. становится увеличение распространенности психических расстройств. В информационном бюллетене ВОЗ «Психические расстройства» сообщается, что бремя заболеваний, поражаю-

щих психику человека, продолжает расти и оказывать заметное влияние на системы здравоохранения по всему миру независимо от уровня социально-экономического развития стран [1]. Лекарственное обеспечение является важной составляющей здравоохра-

нения, которая направлена на обеспечение населения необходимыми лекарственными препаратами. Это включает в себя процессы разработки, производства, распределения и доступности лекарств, которые играют ключевую роль в лечении и предотвращении заболеваний [2]. В Кыргызстане существует программа государственных гарантий (ПГГ) лекарственного обеспечения, которая регулирует процесс закупки, распределения и использования лекарственных средств. Однако, как и во многих других странах, в Кыргызстане существуют определенные вызовы и проблемы, которые могут оказывать негативное влияние на развитие и эффективность программ льготного лекарственного обеспечения. Согласно данным Республиканского центра психиатрии и наркологии (РЦПН), на учете со стационарным наблюдением состоят 54453 чел. [3, 4]. Некоторые из этих проблем включают недостаток финансирования, неравномерное распределение лекарственных препаратов по регионам, недостаточную информированность населения о доступных лекарствах и их правильном использовании, а также проблемы с контролем качества и подделкой лекарств. Для успешного развития программы лекарственного обеспечения в Кыргызстане необходимо выявить существующие проблемы и разработать соответствующие стратегии и меры для их решения. Это может включать улучшение финансирования, разработку эффективной системы закупок и распределения лекарств, проведение информационных кампаний для повышения осведомленности населения, а также усиление контроля качества лекарственных препаратов. Раз-

витие эффективной системы лекарственного обеспечения в Кыргызстане важно для обеспечения доступности и качества лекарственных препаратов для всех граждан страны и улучшения общего состояния здоровья населения [5, 6].

Цель исследования – анализ льготного лекарственного обеспечения пациентов с психическими заболеваниями в Кыргызской Республике.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования – информационные данные Фонда обязательного медицинского страхования при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Методы исследования – контент-анализ, графический и статистический методы.

Результаты исследования и их обсуждение

Был проведен анализ количества выписанных льготных рецептов в 2021 г. по ПГГ при психических заболеваниях, таких как аффективные расстройства и шизофрения в терминальной стадии.

Анализ данных, результаты которого представлены на рис. 1, показал, что категория *лица с ограниченными возможностями здоровья, инвалиды* имели наибольшую долю выписки льготных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях – 40% (8022 рецептов), на сумму возмещения 2,6 млн сом (33%). Затем следует категория *лица, получающие социальные пособия*, на долю которых пришлось 27% (6400 рецептов) на сумму возмещения 2,1 млн сом (27%). Категории *фермеры* и *пенсионеры* получили по 11% каждая.

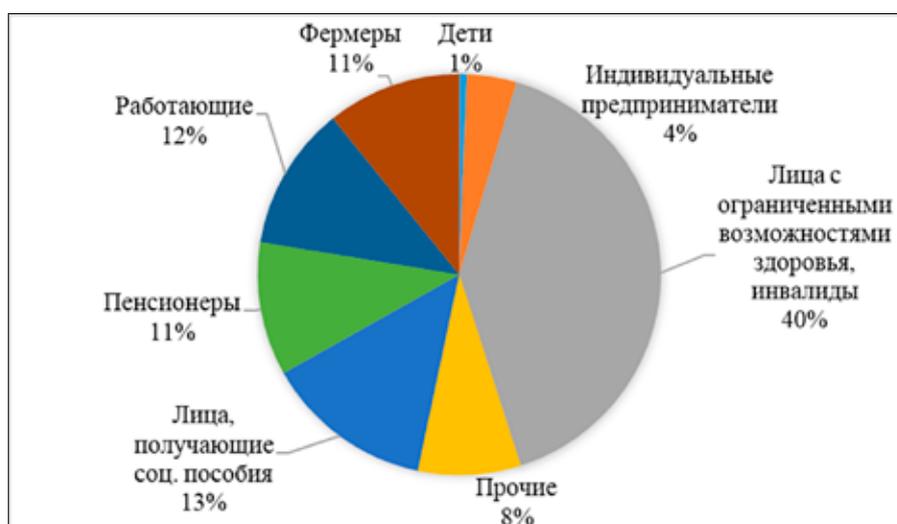


Рис. 1. Анализ количества выписанных льготных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях в разрезе категорий застрахованных граждан за 2021 г.

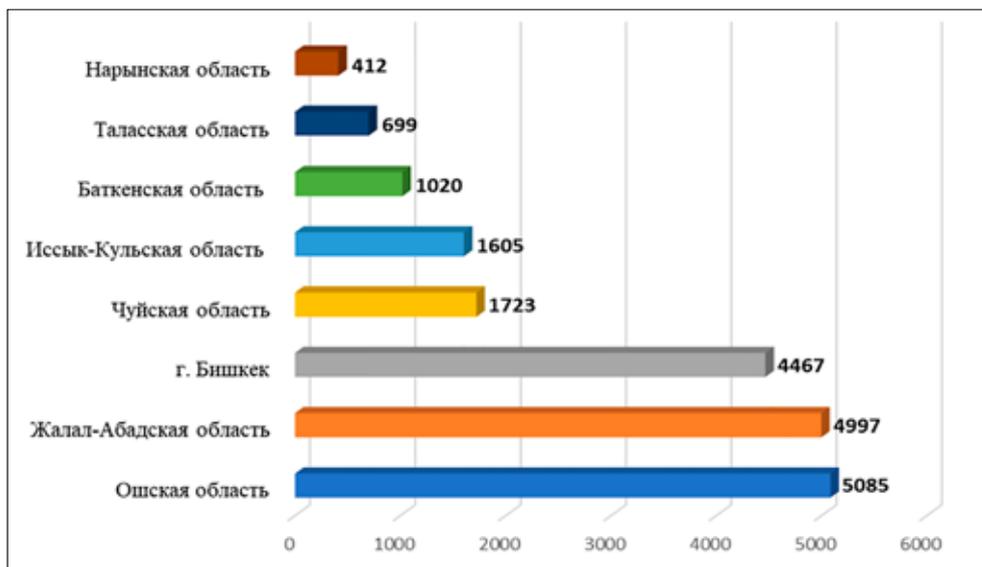


Рис. 2. Анализ количества выписанных льготных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях по регионам Кыргызской Республики за 2021 г.

Наименьшее количество выписанных льготных рецептов пришлось на категорию *дети*, где было выписано всего 124 рецепта (1%) на сумму возмещения 47,3 тыс. сом (1%).

При анализе количества выписанных льготных рецептов пациентам с психическими заболеваниями по регионам страны за 2021 г. (рис. 2) установлено, что наибольшее количество льготных рецептов по ПГГ было выписано в Ошской и Джалал-Абадской областях – по 21% соответственно. На долю столицы Кыргызстана, г. Бишке-

ка, пришлось 19% выписанных рецептов на сумму возмещения 1,9 млн сом (25%). Наименьшая выписка была отмечена в Нарынской области (5%) на сумму возмещения 624,8 тыс. сом (8%).

Таким образом, за 2021 г. по ПГГ пациентам с психическими заболеваниями было выписано 23815 льготных рецептов на сумму возмещения 7,8 млн сом.

Затем был проведен анализ номенклатуры лекарственных препаратов, применяемых при психических заболеваниях по ПГГ за 2021 г.

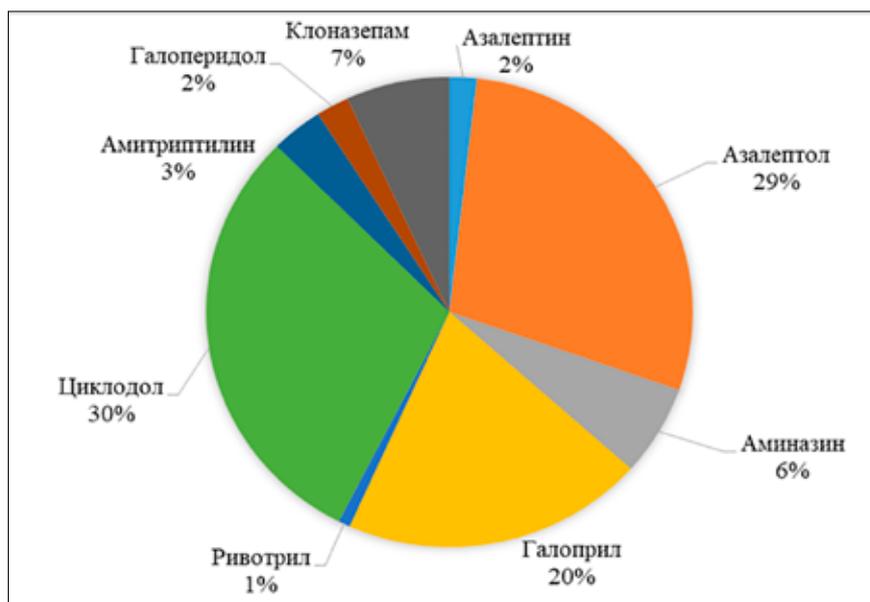


Рис. 3. Анализ выписки льготных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях по ПГГ за 2021 г.

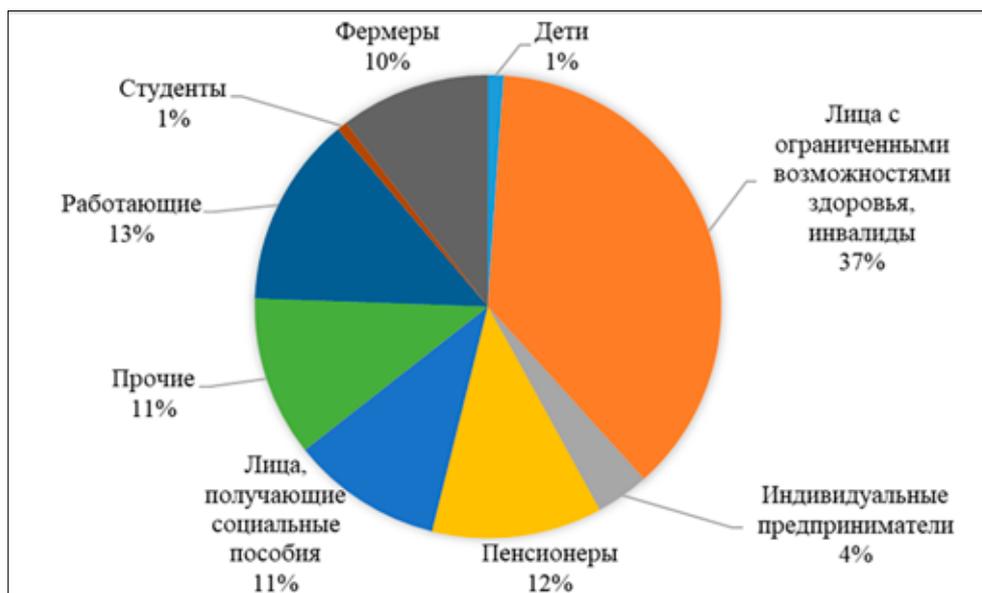


Рис. 4. Анализ количества выписанных льготных рецептов по ПГТ при психических заболеваниях в разрезе категорий застрахованных граждан за 2022 г.

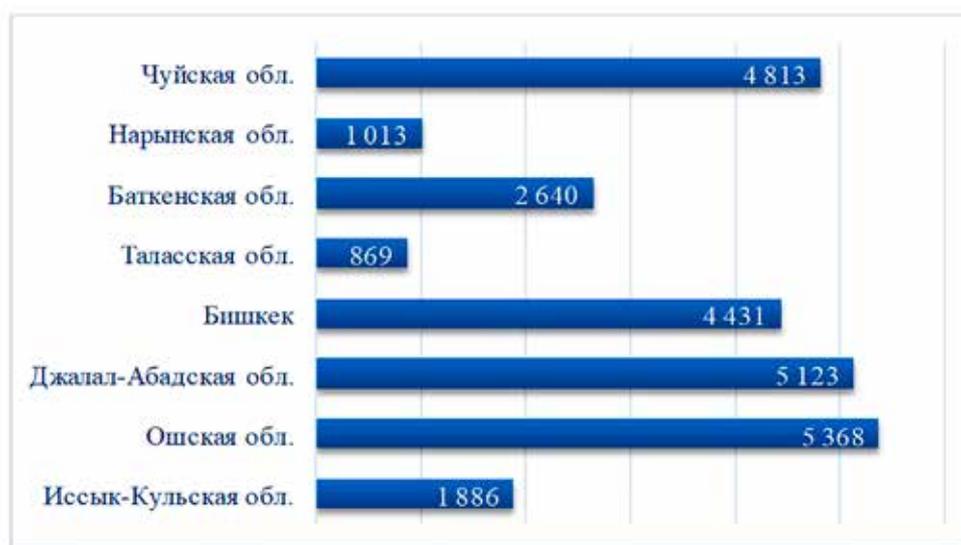


Рис. 5. Анализ количества выписанных льготных рецептов по ПГТ при психических заболеваниях по регионам Кыргызской Республики за 2022 г.

Как показано на рис. 3, наибольшая выписка льготных рецептов была отмечена на препарат с торговым наименованием (ТН) циклодол (Гриндекс, Латвия), на который было выписано 6959 рецептов (30%) на сумму возмещения 887 тыс. сом (11%). Далее следует препарат с ТН азапептол (Алвилс, Россия) с долей выписки 29% (6643 рецептов) на сумму возмещения 2,4 млн сом (31%), и третью позицию в рейтинге занимает препарат с ТН гало-

прил (Здоровье народу, Украина) с выпиской 4677 рецептов (20%) на сумму возмещения 983 тыс. сом (12%). Наименьшее количество выписанных льготных рецептов пришлось на препарат с ТН ривотрил (F. Hoffmann-La Roche, Швейцария) с долей выписки 1% (185 рецептов) на сумму возмещения 68 тыс. сом (1%).

Далее был проведен анализ количества выписанных рецептов по ПГТ на лекарства при психических заболеваниях за 2022 г.



Рис. 6. Анализ номенклатуры ЛП, применяемых при психических заболеваниях, по ПГГ за 2022 г.

Согласно данным, представленным на рис. 4, категория *лица с ограниченными возможностями здоровья, инвалиды* имели наибольшую долю выписки рецептов по ПГГ при психических заболеваниях – 9736 рецептов (37%), на сумму возмещения 3,2 млн сом (40%). Затем следует категория *работающие* с долей выписки 13% (3476 рецептов) на сумму возмещения 1,3 млн сом (16%). Категории *пенсионеры* было выписано 3076 рецептов (12%) на сумму возмещения 1,3 млн сом (16%).

Наименьшее количество льготных рецептов было выписано категории *дети*, где было выписано всего 282 рецепта (1%) на сумму возмещения 75,8 тыс. сом (1%).

Наибольшая выписка рецептов по ПГГ при психических заболеваниях была отмечена в Ошской и Джалал-Абадской областях – по 21% в каждой. В г. Бишкеке было выписано 17% льготных рецептов на сумму возмещения 1,6 млн сом (20%).

Наименьшая выписка была зафиксирована в Таласской области – 3% на сумму возмещения 115,7 тыс. сом (2%).

Таким образом, при психических заболеваниях за 2022 г. было выписано 26144 льготных рецепта на сумму возмещения 8,2 млн сом.

Далее был проведен анализ номенклатуры ЛП, выписанных при психических заболеваниях за 2022 г. (рис. 5).

Так, наибольшая выписка льготных рецептов при психических заболеваниях была на торговый препарат циклодол (Гриндекс, Латвия), с долей выписки 32% (6970 рецептов) на сумму возмещения 2 млн сом (25%). Далее следует торговый препарат азалептол (Алвилс, Россия) на который было выписано 4336 рецептов (20%) на сумму возмещения 1,8 млн сом (22%). На третьем месте находится торговый препарат галоприл (Здоровье народу, Украина) с выпиской 3881 рецепта (18%) на сумму возмещения 821481 тыс. сом (10%). Наименьшая выписка пришлась на торговый препарат ривотрил (F. Hoffmann-La Roche, Швейцария) с долей выписки 1% (170 рецептов) на сумму возмещения 51 296 тыс. сом (1%).

Выводы

1. По сравнению с 2021 г. количество выписанных рецептов пациентам с психическими заболеваниями в 2022 г. возросло на 2329 рецептов, а сумма возмещения увеличилась на 5%.

2. Категория *лица с ограниченными возможностями здоровья, инвалиды* имела

наибольшую долю выписки льготных рецептов по ПГГ при психических заболеваниях (40%), наименьшее количество выписанных льготных рецептов пришлось на категорию *дети* (1%).

3. Наибольшая выписка льготных рецептов при психических заболеваниях в рамках ПГГ за 2021–2022 гг. пришлась на препараты с торговыми наименованиями циклодол (30%), азалептол (29%) и галоприл (20%).

Список литературы

1. Программа правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019–2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна»: прил. к Постановлению правительства Кырг. Респ. от 20 дек. 2018 г. № 600. [Электронный ресурс]. URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/12976?cl=ru-ru&ysclid=lj5h14f3lk365534845> (дата обращения: 23.08.2023).

2. Программа Правительства Кыргызской Республики по развитию сферы обращения лекарственных средств

в Кыргызской Республике на 2014–2020 годы: утв. постановлением правительства Кырг. Респ. от 8 июля 2014 г. № 376 // Нормативные акты Кыргызской Республики. 2014. № 35. С. 6–21.

3. Доклад о ходе достижения целей в области здравоохранения и устойчивого развития в 2020 году. На пути к улучшению здоровья в Кыргызской Республике решениям [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338571/WHO-EURO-2021-1810-41561-56718-rus.pdf> (дата обращения: 23.08.2023).

4. Республиканский центр психиатрии и наркологии [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rcnp.kg/> (дата обращения: 22.08.2023).

5. Программа государственных гарантий по обеспечению граждан медико-санитарной помощью: утв. постановлением Правительства Кырг. Респ. от 20 нояб. 2015 г. № 790. (В ред. постановлений Правительства Кыргызской Республики по состоянию на 27 янв. 2021 г. № 26) [Электронный ресурс]. URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/98211?ysclid=lj5hn0dt1t136611590> (дата обращения: 22.08.2023).

6. Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharm.kg/ru/about/> (дата обращения: 23.08.2023).

СТАТЬЯ

УДК 519.6:629.7

**АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ УТОЧНЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ АЭРОДИНАМИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ
ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ВЫВОДА
НА НИЗКУЮ ОРБИТУ ЗЕМЛИ МАЛОРАЗМЕРНОГО СПУТНИКА
ПРИ ГОРИЗОНТАЛЬНОМ СТАРТЕ****Мозжорина Т.Ю., Рожков А.А.***ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)», Москва, e-mail: Mozzhorina@mail.ru*

В данной работе решается задача оптимального управления одноступенчатой ракетой горизонтального старта при выводе малоразмерного спутника на низкую орбиту Земли при уточненной модели аэродинамического сопротивления. Предполагалась зависимость коэффициента аэродинамического сопротивления от числа Маха полета. Параметры атмосферы выбирались согласно ГОСТ Международной стандартной атмосферы (МСА). Оптимизация основана на применении принципа максимума Понтрягина и численных методов. Минимизировался потребный расход топлива на выполнение задачи или время вывода на орбиту, что является эквивалентным при постоянном расходе топлива реактивного двигателя. Численное решение с использованием принципа максимума Понтрягина было найдено методом пристрелки. Результаты расчетов сравнивались с результатами предыдущей работы, в которой было принято допущение постоянства коэффициента аэродинамического сопротивления. Сравнительный анализ полученных результатов показал возможность использования упрощенной модели аэродинамического сопротивления при численном решении подобных задач. Данные выводы относятся только к реализации горизонтального старта и с большой вероятностью не будут справедливы при решении подобной задачи при осуществлении вертикального старта, так как в том случае влияние аэродинамического сопротивления в плотных слоях атмосферы будет гораздо более существенным.

Ключевые слова: оптимальное управление, принцип максимума Понтрягина, метод пристрелки решения краевых задач, одноступенчатая ракета горизонтального старта, управляемый вектор тяги

**ANALYSIS OF THE FEASIBILITY OF REFINING
THE MATHEMATICAL MODEL OF AERODYNAMIC DRAG
WHEN OPTIMIZING THE CONTROL FOR INTO A LOW EARTH ORBIT
OF A SMALL-SIZED SATELLITE WITH A HORIZONTAL LAUNCH****Mozzhorina T.Yu., Rozhkov A.A.***Bauman Moscow State Technical University, Moscow, e-mail: Mozzhorina@mail.ru*

In this paper, we solve the problem of optimal control of a single-stage horizontal-launch rocket during the launch of a small-sized satellite into a low Earth orbit with an improved model of aerodynamic drag. The dependence of the aerodynamic drag coefficient on the flight Mach number was assumed. Atmospheric parameters were chosen according to GOST of the International Standard Atmosphere (ISA). Optimization is based on the application of the Pontryagin maximum principle and numerical methods. The required fuel consumption to complete the task or the time to orbit was minimized, which is equivalent to a constant fuel consumption of jet engine. A numerical solution using the Pontryagin maximum principle was found by the shooting method. The results of the calculations were compared with the results of previous work, in which the assumption of a constant drag coefficient was made. These conclusions relate only to the implementation of a horizontal launch and with a high probability will not be valid when solving a similar problem during a vertical launch, since in this case the effect of aerodynamic drag in dense layers of the atmosphere will be much more significant.

Keywords: optimal control, Pontryagin's maximum principle, shooting method for solving boundary value problems, single-stage horizontal launch rocket, controlled thrust vector

Одним из вариантов выведения спутника на околоземную орбиту является горизонтальный старт, при котором ракета отделяется от самолета-носителя на некоторой высоте с дозвуковой скоростью, после чего происходит включение двигателей непосредственно самой ракетой. За счет этого возможно уменьшение стартовой массы ракеты-носителя и удешевление вывода на низкую околоземную орбиту небольших по размеру спутников. В работе [1] проводился численный эксперимент по оптими-

зации управления вектором тяги при упрощенной модели аэродинамического сопротивления: предполагался постоянным коэффициент аэродинамического сопротивления. Проведенные в настоящей работе расчеты отличаются уточненной моделью аэродинамического сопротивления. Предполагалось наличие аэродинамических рулей, позволяющих поддерживать нулевым угол атаки ракеты. Задача оптимизации управления вектором тяги была решена методом пристрелки с использованием прин-

ципа максимума Понтрягина. Расчет аэродинамического сопротивления проводился по формуле

$$X_{aer} = \frac{c_x \rho V_{\Sigma}^2 S}{2},$$

где c_x – коэффициент аэродинамического сопротивления, ρ – плотность воздуха, зависящая от высоты, $V_{\Sigma} = \sqrt{V^2 + U^2}$ – скорость полета, V – составляющая скорости, перпендикулярной радиусу Земли, U – составляющая скорости вдоль радиуса, S – характерная площадь летательного аппарата (в данной задаче площадь мидела ракеты). Зависимость $c_x = f(M)$ представлена в [2].

$$M = V_{\Sigma} / a,$$

где M – число Маха полета, $a = \sqrt{k R_g T_H}$ – скорость звука на заданной высоте, $k = 1,4$ – показатель адиабаты для воздуха, R_g – газовая постоянная для воздуха, T_H – температура воздуха на заданной высоте в градусах Кельвина в соответствии с МСА. Изменение плотности воздуха и скорости звука по высоте моделируется в соответствии с [3].

Цель исследования – изменив алгоритм расчета аэродинамического сопротивления с учетом данных МСА и зависимости $c_x = f(M)$, решить задачу оптимизации управления углом действия вектора тяги, а также проанализировать полученные результаты в сравнении с данными [1].

Математические модели и численные методы

Метод оптимизации – принцип максимума Понтрягина, численный метод решения краевой задачи – метод пристрелки.

Критерий эффективности управления – минимум затрат топлива на выполнение миссии, что соответствует минимуму времени вывода ракеты на орбиту при посто-

янном расходе топлива. Функционал задачи оптимального управления имеет вид

$$J = \int_0^T dt = T \rightarrow \min.$$

Система уравнений движения в геоцентрической полярной системе координат:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = \frac{P \cos \theta}{m} - \frac{X_{aer} \cos \theta_{tr}}{m} - \frac{UV}{R} \\ \frac{dU}{dt} = \frac{P \sin \theta}{m} - \frac{X_{aer} \sin \theta_{tr}}{m} - g + \frac{V^2}{R} \\ \frac{dR}{dt} = U \\ \frac{d\varphi}{dt} = \frac{V}{R} \end{array} \right.,$$

где R – радиус ракеты при начале координат в центре Земли, м; V – тангенциальная скорость ракеты, м/с; U – радиальная скорость, м/с; φ – полярный угол, рад; $P = JG_T$ – тяга двигателя, Н; J – импульс ракетного двигателя, м/с; G_T – расход топлива, кг/с; X_{aer} – сила аэродинамического сопротивления, Н;

m – масса ракеты, кг; $g = 9,81 \frac{R_c^2}{R^2}$ – ускорение свободного падения, м/с², R_3 – радиус Земли, м; t – время, с, θ – управление, угол действия тяги (между осью ракеты и вектором тяги), рад, θ_{tr} – траекторный угол (между скоростью и перпендикуляром к местному радиусу), рад,

$$\sin \theta_{tr} = \frac{U}{\sqrt{U^2 + V^2}}; \quad \cos \theta_{tr} = \frac{V}{\sqrt{U^2 + V^2}};$$

$$\frac{X_{aer}}{m} = \frac{c_x}{2} \rho \cdot (U^2 + V^2) \cdot \frac{S / m_0}{1 - G_T t / m_0};$$

где S / m_0 – площадь мидела ракеты, деленная на стартовую массу.

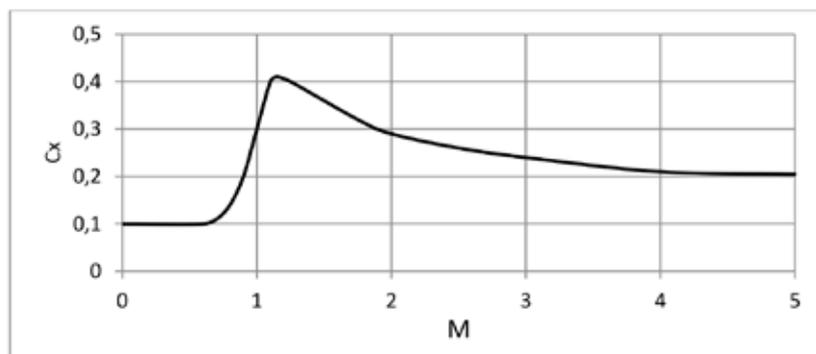


Рис. 1. Зависимость коэффициента аэродинамического сопротивления от числа Маха полета при нулевом угле атаки

Функция Понтрягина имеет вид

$$H = \psi_R U + \psi_V \left(\frac{P \cos \theta}{m} - \frac{X_{aer} \cos \theta_{tr}}{m} - \frac{UV}{R} \right) + \psi_U \left(\frac{P \sin \theta}{m} - \frac{X_{aer} \sin \theta_{tr}}{m} - g + \frac{V^2}{R} \right) + \psi_\phi \frac{V}{R} - 1,$$

где $\psi_R, \psi_V, \psi_U, \psi_\phi$ – сопряженные переменные. Здесь следует отметить, что в функции Понтрягина необходимо учитывать постоянную величину интегранта (единицу, стоящую под интегралом в выражении функционала), так как при решении методом пристрелки будет невязка по функции Понтрягина в конечный момент времени.

Оптимальное управление вектором тяги в соответствии с принципом максимума Понтрягина можно определить по максимуму функции Понтрягина при нелинейности ее по управлению из $\frac{\partial H}{\partial \theta} = 0$.

Продифференцировав функцию Понтрягина по управлению, получим для оптимального управления: $\sin \theta^* = \frac{\psi_U}{\sqrt{\psi_U^2 + \psi_V^2}}$; $\cos \theta^* = \frac{\psi_V}{\sqrt{\psi_U^2 + \psi_V^2}}$.

Сопряженная система, соответствующая исходной системе уравнений движения:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{d\psi_U}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial U} &= \psi_V \cdot V / R - \psi_R + \frac{c_x S / m_0}{2(1 - G_T t / m_0)} \cdot \rho \cdot (\psi_V \cdot F2 + \psi_U \cdot F1) + \\ &+ \frac{\partial c_x}{\partial U} \frac{c_x S / m_0}{2(1 - G_T t / m_0)} \cdot \rho \cdot (\psi_U \cdot U + \psi_V \cdot V) \sqrt{U^2 + V^2} \\ \frac{d\psi_V}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial V} &= \psi_V \cdot U / R - 2V \cdot \psi_U / R + \frac{c_x S / m_0}{2(1 - G_T t / m_0)} \cdot \rho \cdot (\psi_V \cdot F4 + \psi_U \cdot F3) - \frac{\psi_\phi}{R} + \\ &+ \frac{\partial c_x}{\partial V} \frac{c_x S / m_0}{2(1 - G_T t / m_0)} \cdot \rho \cdot (\psi_U \cdot U + \psi_V \cdot V) \sqrt{U^2 + V^2} \\ \frac{d\psi_R}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R} &= \psi_U (V^2 / R^2 - 2 \cdot 9,81 \frac{R_C^2}{R^3}) - \psi_V \cdot UV / R^2 + \\ &+ \frac{c_x S / m_0}{2(1 - G_T t / m_0)} \cdot \frac{d\rho}{dR} \cdot (\psi_U \cdot U + \psi_V \cdot V) \sqrt{U^2 + V^2} + \frac{\psi_\phi V}{R^2} + \\ &+ \frac{\partial c_x}{\partial R} \frac{c_x S / m_0}{2(1 - G_T t / m_0)} \cdot \rho \cdot (\psi_U \cdot U + \psi_V \cdot V) \sqrt{U^2 + V^2} \\ \frac{d\psi_\phi}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial \phi} &= 0 \end{aligned} \right.$$

$$F1 = \frac{(V^2 + 2U^2)}{\sqrt{U^2 + V^2}}; \quad F2 = F3 = \frac{V \cdot U}{\sqrt{U^2 + V^2}}; \quad F4 = \frac{(2V^2 + U^2)}{\sqrt{U^2 + V^2}}.$$

При условии зависимости коэффициента аэродинамического сопротивления от Маха полета, а следовательно, от тангенциальной и радиальной скорости, а также от температуры атмосферного воздуха и, соответственно, от высоты (радиуса) полета, необходимо получить частные производные c_x по этим переменным:

$$\frac{\partial c_x}{\partial U} = \frac{\partial c_x}{\partial M} \cdot \frac{\partial M}{\partial U} = \frac{\partial c_x}{\partial M} \cdot \frac{U}{a\sqrt{U^2 + V^2}}; \quad \frac{\partial c_x}{\partial V} = \frac{\partial c_x}{\partial M} \cdot \frac{\partial M}{\partial V} = \frac{\partial c_x}{\partial M} \cdot \frac{V}{a\sqrt{U^2 + V^2}};$$

$$\frac{\partial c_x}{\partial R} = \frac{\partial c_x}{\partial M} \cdot \frac{\partial M}{\partial R} = -\frac{\partial c_x}{\partial M} \cdot \frac{\sqrt{U^2 + V^2}}{2aT_H} \cdot \frac{dT_H}{dR}$$

Следует отметить, что производные $\frac{dT}{dR}$, $\frac{d\rho}{dR}$, $\frac{\partial c_x}{\partial M}$ получены численным методом с использованием линейной интерполяции табличных данных МСА и кривой аэродинамического сопротивления, что приводит к разрывам производных в точках табличных значений. Таким образом, помимо поставленной задачи проводилось исследование на возможность использования линейной интерполяции некоторых переменных при использовании метода численного решения системы нелинейных алгебраических уравнений – метода Ньютона (используется как составная часть в методе пристрелки). Подобные действия не рекомендованы при использовании численных методов, основанных на линеаризации систем алгебраических уравнений и вычисления производных функций-невязок. Несмотря на это, удалось реализовать численный метод решения краевой задачи и добиться сходимости метода пристрелки.

Старт ракеты с самолета-носителя принимался на высоте 13000 м и горизонтальной скорости полета, соответствующей числу Маха $M = 0,85$. Радиальная составляющая скорости задавалась равной нулю. Удельный импульс двигателя принимался равным 2000 м/с.

Дополнив систему уравнений движения сопряженной системой, получим П-систему, которая представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений с крайними условиями. Краевые условия:

$$R(0) = 6384000 \text{ м}, R(T) = 6471000 \text{ м},$$

$$U(0) = U(T) = 0,$$

$$V(0) = 236,11 \text{ м/сек}, \varphi(0) = 0,$$

$$V(T) = 7844,3 \text{ м/сек}, \psi_\varphi(T) = 0.$$

Равенство нулю $\psi_\varphi(T)$ вытекает из условий трансверсальности задачи оптимального управления. Методы решения задач оптимального управления рассмотрены в [4, 5]. В данной работе использовался метод пристрелки. Метод пристрелки или стрельбы дает наиболее точные результаты численного решения краевых задач [4]. Возможность решения реальных задач оптимального управления указанным методом, как для задач без ограничений по управлению, так и для задач с переключением управления, показана в [6, 7]. Метод пристрелки использует в качестве внешнего цикла модифицированный метод Ньютона, в качестве внутреннего, к которому обращается метод Ньютона, – численный метод решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений: метод Рунге – Кутты 4-го порядка. Для более точного выхода из метода Рунге – Кутты был введен новый аргумент $t_1 = t/T \in [0,1]$, где T – неизвестное время вывода ракеты на орбиту. П-система получает изменения, связанные с ведением этого нового аргумента.

Параметры пристрелки для этого варианта расчета выбирались следующие:

$$\psi_U(0), \psi_V(0), \psi_r(0), T.$$

Им соответствуют невязки:

$$\delta_1 = U(T) \rightarrow 0, \delta_2 = \frac{(V(T) - V_{orb})}{V_{orb}} \rightarrow 0,$$

$$\delta_3 = H(T) \rightarrow 0, \delta_4 = \frac{(R(T) - R_{orb})}{R_{orb}} \rightarrow 0.$$

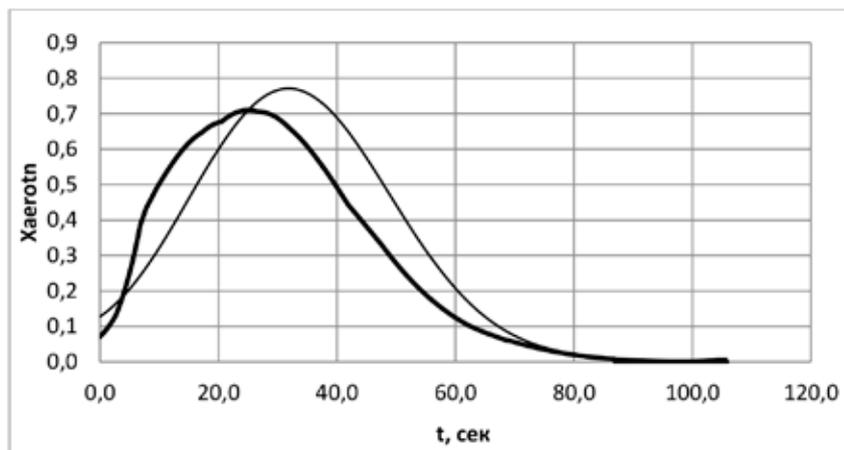


Рис. 2. Значение относительных значений аэродинамического сопротивления при различных моделях определения c_x

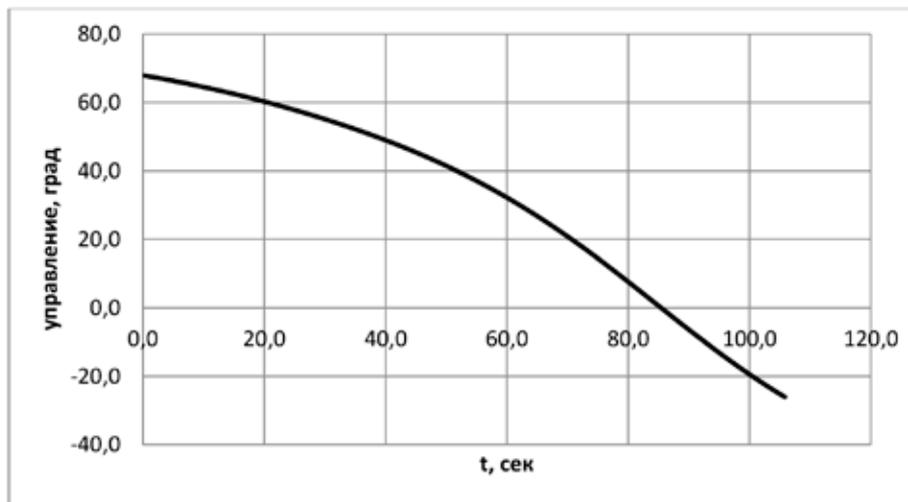


Рис. 3. Оптимальный угол действия тяги двигателя (угол между осью летательного аппарата и вектором тяги)

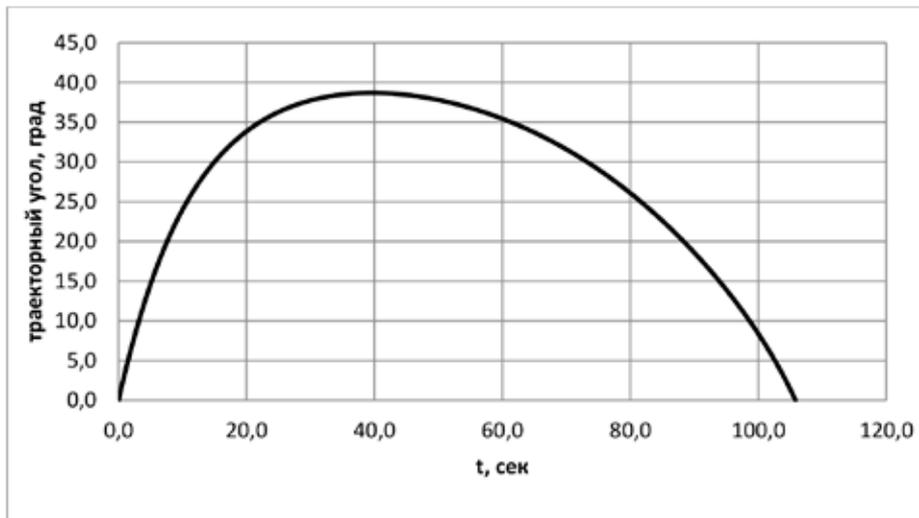


Рис. 4. Траекторный угол при оптимальном управлении

Выход из метода Ньютона осуществлялся по условию: $\max \{ |\delta_i| \} < 10^{-5}$ ($i \in [1, 4]$).

Результаты расчетов

На рис. 2 приведены относительные значения аэродинамического сопротивления, полученные в расчете с постоянным коэффициентом аэродинамического сопротивления (тонкая линия) и с уточненным значением, зависящим от числа Маха полета (толстая линия).

Относительная величина аэродинамического ускорения есть не что иное, как ускорение от сопротивления атмосферного воздуха. На рис. 3 и 4 приведены значения оптимального угла действия тяги и траекторного угла. Кривые на рис. 3 и 4 для про-

веденного расчета и выполненного в [1] практически совпадают. Это объясняется тем, что сила тяги превышает сопротивление воздуха более чем в 30 раз.

Заключение

Показано, что использование уточненной модели аэродинамического сопротивления при рассматриваемой постановке задачи не дает существенного изменения результатов оптимизации управления вектором тяги. При решении подобных задач вертикального старта результат может качественно измениться.

Полученные результаты по изменению величины аэродинамического сопротивления могут представлять интерес, например,

для задач по исследованию нагрева носовой части ракеты, что не рассматривалось в данной работе. Следует отметить, что в математической модели не были учтены конструкторские ограничения, такие как допустимые углы поворота вектора тяги и прочностные ограничения.

Линейная интерполяция коэффициента аэродинамического сопротивления и температуры воздуха по высоте не повлияла на сходимость метода Ньютона, хотя и связана с возникновением разрывов производных этих величин.

Список литературы

1. Мозжорина Т.Ю., Рожков А.А. Решение задачи оптимального управления одноступенчатой ракетой горизонтального старта при выводе ее на низкую орбиту Земли //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2022. № 12. С. 103–109.

2. Пегов В.И., Киселев В.И. Аналитическое представление аэродинамических характеристик летательных аппаратов сложной формы // Наука ЮУрГУ: материалы 66-й научной конференции секции технических наук, 2014. С.1728–1739.

3. ГОСТ 4401-81 Группа Т27. Межгосударственный стандарт атмосфера стандартная. М.: Стандартгиз, 1949.

4. Федоренко Р.П. Приближенное решение задач оптимального управления. М.: Наука, 1978. 486 с.

5. Водякова А.О., Миланованович Е.В., Слита О.В., Тертычный-Даури В.Ю. Методы теории оптимального управления. М. – СПб., 2021. 218 с.

6. Мозжорина Т.Ю. Численное решение задач оптимального управления с переключением методом пристрелки // Математическое моделирование и численные методы. 2017. № 2 (14). С. 94–106.

7. Синицын А.А. Расчет траектории межпланетного перелета Земля – Марс с малой тягой без использования метода грависфер. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://trudymai.ru/published.php?ID=80987> (дата обращения: 29.05.2023).