

**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 = 0,593

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,299

№ 10 2024

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 = 0,593.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,299.

Учредитель, издатель 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)-705-72-30

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 – 31.10.2024
Дата выхода номера – 29.11.2024

Формат 60x90 1/8
Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Распространяется по свободной цене

Усл. печ. л. 4,5
Тираж 500 экз.
Заказ МЖПиФИ 2024/10

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

ДЕЙСТВИЕ КРОНЫ БЕРЕЗЫ НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
В ЛИШАЙНИКЕ *BRYORIA FUSCESCENS* В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ

Катаева М.Н., Беляева А.И. 5

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

ГАЗОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Дунаевская С.С., Штоппель Н.С., Штоппель А.Э., Бережной А.Г. 11

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ КАТЕГОРИИ ЭКОТОКСИКОЛОГИИ

Иванов М.Б. 16

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ ОЦЕНИВАНИЕ НЕПРЕРЫВНОЙ
ПОЖИЗНЕННОЙ РЕНТЫ ПО МОДЕЛЬНЫМ И РЕАЛЬНЫМ ДАННЫМ

Губина О.В., Кошкин Г.М. 24

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

ПОИСК ДЕСКРИПТОРА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ
АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ
МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ 2

Андрюков К.В. 30

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLE

BIRCH CROWN INFLUENCE ON THE CONTENT OF MICROELEMENTS
IN LICHEN BRYORIA FUSCESCENS IN THE NORTH-WEST REGION

Kataeva M.N., Belyaeva A.I. 5

MEDICAL SCIENCES

REVIEWS

BLOOD GAS COMPOSITION DURING THE DEVELOPMENT OF BLEEDING

Dunaevskaya S.S., Shtoppel N.S., Shtoppel A.E., Berezhnoy A.G. 11

FUNDAMENTAL CATEGORIES OF ECOTOXICOLOGY

Ivanov M.B. 16

TECHNICAL SCIENCES

ARTICLE

NONPARAMETRIC EVALUATION OF CONTINUOUS WHOLE LIFE
ANNUITIES BASED ON MODEL AND REAL DATA

Gubina O.V., Koshkin G.M. 24

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ARTICLE

SEARCH FOR A DESCRIPTOR OF ANALGESIC ACTIVITY IN A SERIES
OF AMIDES AND HYDRAZIDES OF N-SUBSTITUTED ANTHRANILIC
ACIDS BY MOLECULAR DOCKING BY INTERLEUKIN 2

Andryukov K.V. 30

СТАТЬЯ

УДК 574.472:582.29

**ДЕЙСТВИЕ КРОНЫ БЕРЕЗЫ НА СОДЕРЖАНИЕ
МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЛИШАЙНИКЕ
BRYORIA FUSCESCENS В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ****Катаева М.Н., Беляева А.И.***ФГБУН Ботанический институт имени В.Л. Комарова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: mkmarikat@gmail.com*

Определены концентрации микроэлементов в талломах кустистого лишайника *Bryoria fuscescens* (Gyeln.) Brodo et D. Hawksw. (Parmeliaceae) в среднетаежных сообществах. Проведено сравнение влияния условий и кроны березы на лишайник в сосновом сообществе северной Карелии. Изучены морфометрические показатели листьев березы пушистой, форофита лишайников в осоково-кустарничково-сфагновом болоте в южной части Ладожско-Онежского перешейка. Содержание микроэлементов в талломах лишайника, растущего на стволах берез, древесине сосны и рябине, определено методом атомно-абсорбционной спектроскопии. В результате выявлено, что на содержание микроэлементов в лишайниках, в первую очередь на концентрацию Mn, влияют ценоотические условия. Определены количественные показатели листьев березы пушистой и их биомасса, которые характеризуют влияние кроны. Обсуждаются основные параметры листьев березы. Приведен запас биомассы лишайника на стволах берез. Даны соотношения микроэлементов в листьях и лишайнике. Лишайники *B. fuscescens*, собранные на стволах березы в сосняке бруснично-зелено-таежными сообществами Ладожско-Онежского перешейка. Это обусловлено более близким расположением лесного сообщества Карелии к источникам техногенных выбросов этих микроэлементов.

Ключевые слова: средняя тайга, микроэлементы, *Bryoria fuscescens*, *Betula pubescens*, *Pinus**Работа выполнена по плановой теме НИР 2021–2025 гг. № 121032500047-1 «Растительность европейской части России и северной Азии: разнообразие, динамика и принципы организации».***BIRCH CROWN INFLUENCE ON THE CONTENT OF MICROELEMENTS
IN LICHEN *BRYORIA FUSCESCENS* IN THE NORTH-WEST REGION****Kataeva M.N., Belyaeva A.I.***Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg,
e-mail: mkmarikat@gmail.com*

Concentrations of microelements in fruticose lichen thalli *Bryoria fuscescens* (Gyeln.) Brodo et D. Hawksw. (Parmeliaceae) of middle taiga communities have been determined. The comparison of conditions and birch crown on lichen with pine forest of northern Karelia was performed. Morphometric parameters of downy birch leaves, phorophyte of lichens in the sedge-dwarf-shrub-sphagnum mire community in southern part of the Ladoga-Onega Isthmus were studied. The content of microelements in lichen thalli growing on birch trunks, wood of pine and rowan was determined by atomic absorption spectrometry. The results showed that content of microelements in lichens is changed under influence of coenotic conditions; in the first line Mn. Quantitative parameters of downy birch leaves and biomass of lichens on birch trunks were determined characterizing crown influence. The main parameters of leaves are discussed. Stock of biomass of lichen on birch trunks was determined. Ratio of elements between leaves and lichen was given. Lichens *B. fuscescens* collected on birch trunks of lingonberry-green moss pine forest of the northern Karelia differ from lichens of the middle taiga communities of the Ladoga-Onega Isthmus by higher Ni and Cu concentrations. It is caused by closer location of this community in the Karelia to technogenic emission source of these elements.

Keywords: middle taiga, microelements, *Bryoria fuscescens*, *Betula pubescens*, *Pinus**The work was carried out according to the planned topic of scientific research works 2021–2025 No. 121032500047-1 “Vegetation of the European part of Russia and northern Asia: diversity, dynamics and principles of organization”.***Введение**

В условиях техногенной трансформации биосферы особое значение имеет определение фоновых концентраций. Они дают возможность оценивать степень загрязнения сообществ. При современном уровне промышленного развития возрастает поступление тяжелых металлов в лесные сообще-

ства. Биоиндикаторная роль эпифитных лишайников позволяет проводить оценку их связи с окружающей средой. В лесной зоне европейской части характерно наибольшее видовое разнообразие лишайников. В динамично и интенсивно развивающемся северо-западном регионе необходимо сохранение ценных лесных сообществ и их

компонентов. В лесных сообществах около Ладожского озера изучено региональное разнообразие лишайников [1, 2]. В северо-западном регионе расположены крупные города. Источники выбросов металлургической промышленности на территориях, расположенных севернее, создают возможность атмосферного переноса и загрязнения тяжелыми металлами севера Карелии. В лесных сообществах связь возраста деревьев и размерного ранга с показателями роста эпифитных лишайников, массой и запасом более изучена. Оценки влияния эколого-ценотических условий на микроэлементный состав лишайников немногочисленны.

Цель исследования – определить концентрации микроэлементов в эпифитном лишайнике *Bryoria fuscescens* (Gyeln.) Brodo et D. Hawksw. (сем. Parmeliaceae) в средне-таежной подзоне; сопоставить элементный состав лишайника с северной Карелией.

Материалы и методы исследования

Определяли концентрации микроэлементов в талломах лишайника *Bryoria fuscescens*, собранного в средней тайге и северной тайге в Карелии. Образцы эпифитных лишайников для анализа были собраны на стволах березы пушистой в июле – августе 2022 г. в осоково-кустарничково-сфагновом болоте, в сосняке кустарничково-зеленомошном. Район исследования – подзона средней тайги, северо-запад европейской части в южной части Ладожско-Онежского перешейка, юго-восток побережья Ладожского озера, бассейн р. Свирь, северо-восток Ленинградской области, Лодейнопольский район [3]. Локальные источники атмосферного загрязнения здесь отсутствуют.

Образцы лишайника собирали на стволах березы пушистой *B. pubescens* Ehrh., на сухостойных слабо наклоненных соснах на краю массива болота. Возраст березы пушистой – 35 лет, диаметр оснований стволов – 5,5 см, высота 2,5–3,5 м. В сосняке лишайник собран на рябине *Sorbus aucuparia* L. Высота рябины – 1,5–2 м, диаметр ствола до 1,5 см.

Образцы лишайников собирали с 3–4 деревьев на высоте сбора 1,3 м. Размер талломов *Bryoria fuscescens* – 17–20 см. В северной Карелии *B. fuscescens* (длина таллома 19–20 см) собран на березе, в сосняке бруснично-зеленомошном, площадь сечений 27 м²/га.

На модельных деревьях березы пушистой на краю болота оценивали массу листьев всей кроны березы и лишайника на всем стволе. На 3–6 ветвях на деревьях березы собирали листья, по 10 шт., для определения их площади. Листья закладывали в слою бумаги, прижимали и высушивали. Определяли морфометрические параметры

листьев берез, длину, ширину. Площадь листьев березы пушистой определяли на миллиметровой бумаге по контурам листьев, подсчитывали площади 50, 60 и 30 листьев березы (см²) на трех деревьях. После определения площади листья высушивали при 105 °С в термостате, взвешивали на аналитических весах. Массу лишайников и листьев определяли на лабораторных весах.

Образцы лишайников и листьев березы и рябины для химического анализа сушили до воздушно-сухого веса, после высушивали в термостате. Пробы озоляли при 450 °С в муфеле, золу растворяли при нагревании в 2N HCl, фильтровали через фильтр средней плотности «синяя лента» [3]. Концентрации химических элементов определяли на ААС Квант-АФА, Россия, в двух аналитических повторностях. Использовали государственные стандартные образцы (ГСО). Данные обрабатывали в Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Береза присутствует в древостое сосновых лесов, на окраинах болот. Лишайник *B. fuscescens* – обычный вид в лесных и болотных сообществах в южной части Ладожско-Онежского перешейка. Лишайник предпочитает условия высокой влажности микроклимата, относится к экологической группе видов гигромезофитов. Особенность роста лишайников на болотах связана с ростом по всей поверхности стволов, виды р. *Bryoria* встречаются на стволах березы, ветвях сосны, в 30–40 см от поверхности. В благоприятном микроклимате болота на березе разрастаются повисающие кустистые темноокрашенные виды лишайников.

На болоте количество видов форофитов лишайников небольшое, часто встречаются сосна и береза. В осоково-кустарничково-сфагновом сообществе на стволах и ветвях деревьев основные виды макролишайников: *Evernia mesomorpha*, *Pseudevernia furfuracea*, *Bryoria fuscescens*, *Bryoria* sp., *Hypogymnia physodes*, *Usnea hirta*, на окраине болота *Platismatia glauca*. Эти же виды распространены на болотах Прионежской низменности [4].

Под кронами березы формируются более затененные и влажные условия местообитаний. Особенности местообитаний на болоте влияют на накопление в лишайниках микроэлементов. Сток осадков по стволу березы, очевидно, способствует освоению стволов березы лишайниками почти по всей протяженности ствола. Часто деревья сосны по болоту расположены не строго вертикально. Слабый наклон деревьев свя-

зан с размоканием оснований стволов в моховом покрове, воде, действием ветра.

Сравнивали накопление микроэлементов в талломах лишайников, растущих на молодых деревьях берез при слабом влиянии крон и под пологом сосняков. В результате анализа в кустистом лишайнике *B. fuscescens* определены низкие концентрации микроэлементов. В отличие от состава вида на молодой рябине и на сосне, на стволах березы в нем выше Zn. На сухостойной сосне в лишайнике несколько выше концентрация Cd, 0,188 мг/кг, что происходит, вероятно, в связи со слабым наклоном ствола сосны, что способствует накоплению осадков, поступающих в виде снега, дождя, и фракций атмосферной пыли.

В северной Карелии Cd в *B. fuscescens* на стволах березы выше – 0,144 мг/кг, по сравнению со среднетаежными лишайниками. В нем выше содержание Ni и Cu (табл. 1).

В листьях березы пушистой определены низкие концентрации микроэлементов. В листьях рябины довольно высокие концентрации Mn, по-видимому, из-за почвенных условий, Zn и Cd в них ниже, чем в листьях березы.

В лишайнике выше содержание микроэлементов, по сравнению с листьями березы, кроме концентраций Mn и Zn. В листьях рябины Cu несколько выше, чем в лишайнике. По сравнению с листоватыми видами, накопление микроэлементов кустистыми видами слабее и соотношение концентраций к листьям – ниже. В лишайнике выше концентрации Fe, 120–176 мг/кг, по сравнению с листьями березы, в которых Fe не более 70 мг/кг (табл. 1, 2).

Содержание Fe в лишайниках Ленобласти выше относительно листьев березы в 1,7 раза, в Карелии – в 4,2 раза. В листьях березы северной Карелии несколько более интенсивно накапливается Ni, по сравнению с лишайником, что, по-видимому, связано с почвенными условиями. В листьях березы пушистой на болоте низкая концентрация Ni (0,53 мг/кг).

На болоте в лишайниках содержание Cd довольно низкое. Концентрации Cd в лишайнике сопоставимые с листьями березы или ниже (табл. 1, 2). Концентрации микроэлементов выше в лишайнике относительно листьев березы: в лишайнике северной Карелии Cd выше в 1,5 раза. В лишайнике Cd на рябине и березе низкий, 0,100–0,136 мг/кг.

Таблица 1

Средние концентрации металлов в *Bryoria fuscescens*, мг/кг сухой массы

Субстрат, высота, таллом	Ni	Cu	Cd	Pb	Fe	Mn	Zn
сосняк кустарничково-зеленомошный							
Ствол рябины, 1,3–1,5 м, 14 см	0,42±0,1	1,6±0,10	0,100±0,01	1,7±0,2	63±16	206±60	25±2
сосняк бруснично-зеленомошный							
Ствол березы, 1,3 м, 17–20 см, север Карелии	3,2±1,0	3,6±1,2	0,144±0,06	<	176±64	288±53	87±22
осоково-кустарничково-сфагновое болото							
Ствол березы 1,3–1,5 м, 17 см	0,57±0,04	1,8±0,27	0,136±0,02	1,6±0,5	120±32	114±47	51±5
Ствол сухой сосны, 1,3–1,5 м, 15 см	0,35±0,05	2,2±0,10	0,188±0,03	3,0±0,4	114±5	84±2	31±1

Таблица 2

Концентрации металлов в листьях березы и рябины в местообитаниях, мг/кг сух. массы

Субстрат	Ni	Cu	Cd	Pb	Fe	Mn	Zn
Осоково-кустарничково-сфагновое болото, береза пушистая							
Листья	0,53±0,2	1,6±0,2	0,183±0,05	0,60±0,3	69±25	320±67	217±18
Сосняк кустарничково-зеленомошный, рябина обыкновенная							
Листья	1,2±0,1	2,9±0,03	0,058±0,01	0,81±0,1	37±1	2140±99	10±1
Сосняк бруснично-зеленомошный, береза повислая							
Листья	6,9±0,1	3,2±0,05	0,096±0,01	0,63±0,03	42±0,5	772±69	149±11

При фоновом содержании Ni и Cu вид *B. fuscescens* в северной Карелии содержит больше этих элементов (в 5,6 и 2 раза), по сравнению с данными для среднетаежных сообществ. Концентрации Zn в лишайнике на стволах березы выше содержания элемента на сосне и рябине в 1,6 раз, для Карелии в 2,8 раз. Содержание Mn в лишайниках на березе выше, чем на сосне, рябине в 1,35–2,4 раз, для образцов вида Карелии – в 3,4 раза.

В лишайниках Ленобласти накапливается Pb, с концентрацией выше листьев березы в 2,1–2,7 раза. Содержание в лишайнике Pb на сосне 3,0 мг/кг, на стволах березы 1,7 мг/кг, в северной Карелии оно ниже предела определения (табл. 1).

Лишайник на сосне и на березе в условиях болота содержит довольно низкие концентрации Mn. В северной Карелии в листьях березы Mn выше относительно лишайника в 2,7 раз, в листьях березы на болоте – в 2,8 раз. Как было показано ранее, Zn интенсивнее накапливается в листьях березы [3]. Содержание Zn в листьях выше в 4,3 раза. В листьях берез в Карелии определены довольно высокие фоновые концентрации Cd – до 0,67 мг/кг [5]. Они характерны для листьев березы в других северных регионах [6]. Концентрации микроэлементов в листьях березы и рябины соответствуют обычным содержаниям

в этих видах [6]. В кроне березы могут концентрироваться осадки, что увеличивает сток по стволу, поступление Cd в лишайник. В этом виде содержание элементов не выше фоновых [7].

Избирательная способность листьев березы к накоплению цинка была показана в [5, 6]. Согласно прямым измерениям осадков под пологом леса в Карелии, под сосной в осадках возрастают концентрации Fe и Mn, по сравнению с открытыми местообитаниями. В количественном отношении в осадках под сосной Mn преобладает над Fe. Это характеризует миграционную способность Mn. Показано, что под сосной в осадках Cd не концентрируется.

В разных ценотических условиях показано, что кроны молодых берез влияют на микроэлементный состав лишайников слабее, по сравнению с условиями роста под пологом сосновых сообществ. В лишайниках болота соотношение Mn/Fe ниже 1 – 0,74–0,95, с преобладанием в них Fe. Под пологом леса соотношение Mn/Fe в них выше 1 – 1,64–3,3.

Молодые деревья березы имеют близкие размерные показатели параметров листьев. Показатели листьев березы характеризуют популяцию вида в данных условиях. Масса листа березы пушистой в среднем составляет – 0,103 г, его средняя площадь 9,51–11,5 см² (табл. 3).

Таблица 3

Морфометрические параметры листьев березы пушистой, болото

Дерево	N	Длина, мм	Ширина, мм	Сухая масса листа, г	Масса черешка, г	Площадь, см ²
Береза 1	50	47,1±6,7	36,4±4,4	0,104±0,027	0,0060±0,009	11,0±2,49
Береза 2	60	46,8±5,8	33,4±4,2	0,091±0,024	0,0046±0,016	9,51±2,29
Береза 3	30	48,7±4,0	37,2±2,9	0,112±0,015	0,0045±0,0009	11,5±1,64
Среднее	47	47,7±1,0	35,7±2,0	0,103±0,010	0,0050±0,0008	10,7±1,05

Таблица 4

Показатели кроны и запас биомассы лишайника *Bryoria fuscescens* на стволах березы пушистой, сух. масса

Номер дерева	Рябина	Береза		Площадь поверхности кроны березы, м ²	Биомасса лишайника, г
	Площадь листа, см ²	Масса листьев кроны, г	Масса ствола, кг		
1	66,45	191	1,18	4,07	35,1
2	65,75	220	1,54	4,60	14,2
3	51,55	230	1,30	4,72	10,3
среднее	61,2±8,4	214±20	1,34±0,2	4,46±0,35	19,9±13

Таблица 5

Средний запас микроэлементов в листьях крон березы и лишайнике и их соотношение

Элемент	Листья березы	Лишайник	Соотношение	
	мг		листья/талломы	талломы/листья
Ni	0,113	0,113	1,00	1,00
Cu	0,342	0,358	0,96	1,05
Cd	0,039	0,027	1,45	0,69
Pb	0,128	0,318	0,40	2,48
Fe	14,77	23,88	0,62	1,62
Mn	68,48	22,68	3,02	0,33
Zn	46,44	10,15	4,58	0,22

Листья березы на болоте в условиях сильного освещения становятся более мелкими, чем под пологом леса, в тени, что представляет собой адаптацию, приспособление к неблагоприятному режиму водно-минерального питания. Размеры листьев березы представляют основную характеристику при расчете площади поверхности кроны. Лишайник *B. fuscescens* на всем стволе берез накапливает биомассу 10–35 г (табл. 4).

Масса одного вида *B. fuscescens*, растущего на березе пушистой, сравнимая с общей биомассой всех видов лишайников на ветвях ели, 46,6 г [8]. При стабильном росте на стволах берез 35–40 лет скорость прироста лишайника можно оценить как 0,50–0,56 г в год.

При наличии данных массы листьев всей кроны березы возможно определение площади поверхности листьев кроны, с которой микроэлементы непосредственно поступают с осадками в местообитания лишайников. Площадь крон молодых деревьев березы невелика, около 4,5 м² (табл. 4). Сухая масса листьев кроны средневозрастной березы выше, до 2–3 кг, площадь, соответственно, выше более чем в 10 раз. Масса листьев березы в сосняках с березой 1600 кг/га, или 2,11 кг на дерево [9]. Сухая масса листьев кроны березы в сообществе небольшая, 214 г, что выше массы лишайника в 10,7 раз. По запасу микроэлементов в листьях кроны преобладают те, количество которых выше в листьях, Mn, Zn, также Cd. В листьях кроны березы их запас больше за счет большей концентрации и массы. Эти величины при расчете на одно дерево березы не так велики. Запас Pb и Fe в лишайнике выше, чем в однолетних листьях берез, Ni и Cu – близкий к 1 (табл. 5).

Влияние крон сосны на лишайник, видимо, сильнее, чем крон молодой рябины. Листья рябины сложные, из 15–17 листочков, и их площадь больше листа березы.

Таким образом, развитие лишайников происходит в различных ценотических условиях. Прямые оценки влияния кроны с учетом морфометрических параметров можно выполнить на отдельных деревьях. Необходимые показатели для этого – поверхность кроны и концентрации элементов в листьях. Данные о небольшой поверхности кроны березы согласуются с меньшим накоплением Mn на отдельных деревьях березы на болоте, чем под пологом соснового леса. В лесном сообществе на лишайник влияет весь комплекс факторов: полог, сомкнутость крон, распределение осадков. В сильно освещенных местообитаниях в лишайнике изменяются физиологические процессы. Оценивается рост кустистых видов в неоднородной обстановке [10]. Состав лишайника зависит от биологических свойств форофита и местообитания. По сравнению с листьями в лишайниках на стволах березы, содержание Pb выше в 2,1–2,7 раза, Cd – в 1,5, Fe – в 1,7–4,2 раз. Запас Pb и Fe в лишайниках на березе выше, чем в листьях кроны. В листьях берез более высокий запас Mn, Zn и Cd. Состав лишайника обогащается Mn, Zn, Cd при многолетнем влиянии вымывания из листьев березы.

Заключение

Под влиянием ценотических условий в кустистом лишайнике *Bryoria fuscescens* в большей степени изменяется концентрация Mn. Для прямого учета влияния кроны березы на лишайники определены параметры листьев, охарактеризованы размеры листьев и площадь поверхности кроны березы. В северной Карелии для *B. fuscescens* определены более высокие концентрации Ni и Cu, что, по-видимому, обусловлено широким распространением примесей в промышленных выбросах с территории Кольского полуострова.

Список литературы

1. Сорокина И.А., Степанчикова И.С., Гимельбрант Д.Е., Ликсакова Н.С., Спирин В.А., Кушневская Е.В., Гагарина Л.В., Ефимов П.Г. Краткие очерки трех планируемых ООПТ востока Ленинградской области // Ботанический журнал. 2017. Т. 102, № 9. С. 1270–1289.
2. Ликсакова Н.С., Сорокина И.А. Редкие растительные сообщества на проектируемых для охраны территориях на востоке Ленинградской области // Ботанический журнал. 2017. Т. 102, № 2. С. 232–248.
3. Катаева М.Н., Беляева А.И. Содержание тяжелых металлов в эпифитном лишайнике *Hypogymnia physodes* в кронах можжевельника обыкновенного // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2023. № 11. С. 7–12. DOI: 10.17513/mjprfi.13585.
4. Чхобадзе А.Б., Филиппов Д.А. Лишайники болот охраняемого природного комплекса «Онежский» (Вологодская область) // Бюллетень Брянского отделения Русского ботанического общества. 2015. № 2 (6). С. 7–16.
5. Кузнецова Т.Ю., Ветчинникова Л.В., Титов А.Ф. Аккумуляция тяжелых металлов в различных органах и тканях березы в зависимости от условий произрастания // Труды Карельского научного центра РАН. 2015. № 1 С. 86–94.
6. Nordlokken M., Berg T., Flaten T.P., Steinnes E. Essential and non-essential elements in natural vegetation of southern Norway: contribution from different sources // The Science of the Total Environment. 2015. № 502. P. 391–399.
7. Табаленкова Г.Н., Далькэ И.В., Головки Т.К. Элементный состав биомассы некоторых видов лишайников бореальной зоны на Европейском Северо-Востоке // Известия Самарского НЦ РАН. 2016. Т. 18, № 2. С. 221–225.
8. Gauslaa Y., Lie M., Ohlson M. Epiphytic lichen biomass in a boreal Norway spruce forest // Lichenologist. 2008. Vol. 40 (3). P. 257–266.
9. Пьявченко И.И. Биологическая продуктивность и круговорот веществ в болотных лесах Западной Сибири // Лесоведение. 1967. № 3. С. 32–43.
10. Esseen P.-E., Coxson D.S. Microclimat drives growth of hair lichens in boreal forest canopies after partial cutting // Forest ecology and management. 2024. Vol. 572. № 122319.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-005.1-08

**ГАЗОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ
ПРИ РАЗВИТИИ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

^{1,2}Дунаевская С.С., ¹Штоппель Н.С., ²Штоппель А.Э., ^{1,2}Бережной А.Г.

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru;
²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск», Красноярск

Цель – провести обзор современных литературных данных об изменении газового состава крови, связанного с развитием метаболического ацидоза и гипоксии при развитии кровотечений. Поиск исследований проводился с использованием электронных баз данных Академия-Gugle, Medline, PubMed. Всего было рассмотрено 50 статей, и 20 статей были признаны релевантными согласно критериям включения. Газовый состав крови является высокочувствительным показателем при развитии патологического состояния. Анализ газов крови и оценка кислотно-щелочного баланса являются важными инструментами для определения состояния пациента и выбора соответствующего лечения. Их результаты позволяют оценить эффективность дыхания, функцию легких и обмен газов в организме. Кровотечения представляют собой серьезные патологические состояния, которые могут привести к значительному снижению уровня гемоглобина и кислородной емкости крови. В результате этого может возникнуть кислородное голодание тканей и органов, что может привести к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода. В связи с этим изучение изменений газового состава крови при кровотечениях актуально и важно для диагностики и лечения данного состояния. Для оценки компенсаторно-приспособительных механизмов организма пациента при кровотечениях одним из лучших лабораторных исследований является оценка газового состава крови. Исследование газового состава крови при развитии кровотечений показало, что данные изменения могут быть использованы в качестве маркеров для ранней диагностики и мониторинга этого состояния. Важными показателями являются снижение pO_2 , sO_2 и концентрации бикарбонатов, а также сдвиг pH крови в сторону ацидоза.

Ключевые слова: кровотечения, газовый состав крови, лечение кровотечений, газовой-электролитный состав крови, тяжесть кровопотери

**BLOOD GAS COMPOSITION DURING
THE DEVELOPMENT OF BLEEDING**

^{1,2}Dunaevskaya S.S., ¹Shtoppel N.S., ²Shtoppel A.E., ^{1,2}Berezhnoy A.G.

¹Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru;
²Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine Krasnoyarsk», Krasnoyarsk

Objective: to review the current literature on changes in blood gas composition associated with the development of metabolic acidosis and hypoxia during the development of bleeding. Research searches were conducted using electronic databases from Academy-Gugle, Medline, PubMed. A total of 50 articles were reviewed and 20 articles were considered relevant according to inclusion criteria. The gas composition of the blood is a highly sensitive indicator in the development of a pathological condition. Blood gas analysis and acid-base balance assessment are important tools for determining a patient's condition and selecting appropriate treatment. Their results allow you to assess the effectiveness of breathing, lung function and gas exchange in the body. Bleeds are serious pathological conditions that can lead to a significant decrease in hemoglobin and oxygen capacity of the blood. As a result, oxygen starvation of tissues and organs can occur, which can lead to serious consequences, up to death. In this regard, the study of changes in the gas composition of blood during bleeding is relevant and important for the diagnosis and treatment of this condition. Blood partial pressure decreased, carboxyhemoglobin increased, oxygen saturation decreased. A significant change in data is observed in patients with severe and massive blood loss. A study of the gas composition of blood during the development of bleeding showed that these changes can be used as markers for early diagnosis and monitoring of this condition. Important indicators are a decrease in the pO_2 , sO_2 and concentration of bicarbonates, as well as a shift in blood pH towards acidosis.

Keywords: bleeding, blood gas composition, bleeding treatment, gas-electrolyte composition of blood, severity of blood loss

Введение

Развитие патологического состояния сопровождается изменениями в газовом составе крови, обусловленными нарушением диффузии газов через альвеоларно-капиллярную систему легких. Нарушения в газовом составе крови часто сопровождаются

формированием гипоксии различного генеза. Недостаточное поступление кислорода в ткани и органы сопровождается нарушением метаболического и кислотно-основного равновесия, что, в свою очередь, является важным звеном в патогенезе типового патологического состояния. Генез гипоксии

зачастую связан с дыхательной недостаточностью и контролируется следующими параметрами: уровень кислорода (O_2), уровень углекислоты (CO_2) и pH (кисотно-основное состояние) крови и межклеточной жидкости в тканях.

Гемический генез развития гипоксии обусловлен нарушением связывания кислорода гемоглобином, влияющим на метаболизм клетки тканей [1–3].

Развитие кровотечений сопровождается падением объема циркулирующей крови, снижением уровня гемоглобина и кислородной емкости крови и приводит к развитию гипоксии. В результате этого может возникнуть кислородное голодание тканей и органов, тканевая и органная ишемия может привести к тяжелым последствиям, вплоть до развития органной недостаточности и летального исхода. В связи с этим изучение изменений газового состава крови при кровотечениях актуально и важно для диагностики и лечения данного состояния. Клиническая картина развившегося патологического состояния позволяет предположить тяжесть кровотечения по следующим основным скрининговым данным: артериальное давление, частота сердечных сокращений, нарушение сознания, частота дыхательных движений. По изменению вышеперечисленных показателей определяются компенсаторные возможности организма и его реакция на кровотечение. Изменения в лабораторных показателях регистрируются, как правило, не в первые часы от начала кровопотери, наиболее чувствительными являются изменения уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов [4, 5].

Однако для полной картины в оценке тяжести кровотечения необходима комплексная диагностика, включающая как клиническую картину заболевания, так и результаты лабораторно-инструментальных исследований. При оценке тяжести гипоксии необходимы результаты кислотно-щелочного, водно-электролитного состояний и показателей газов крови. На основании полученных результатов лабораторных исследований определяется лечебная тактика, в том числе показания к проведению гемотрансфузии [6, 7].

При анализе состава газов артериальной крови оцениваются показатели парциального давления углекислого газа pCO_2 , pH крови и бикарбонатного буфера HCO_3^- . На основании полученных данных оценивается кислотно-основное состояние организма и диагностируется функция жизненно важных органов. Повышение показателя pCO_2 позволяет судить о развившейся гипо-

вентиляции, что, в свою очередь, усугубляет течение гипоксии. Снижение pH свидетельствует об изменениях в кислотно-щелочном равновесии и развитии метаболического ацидоза или алкалоза. В диагностике гипоксии используется показатель P50, отражающий сродство гемоглобина к кислороду. Повышение показателя свидетельствует о снижении аффинности гемоглобина к кислороду, что, в свою очередь, снижает тканевую оксигенацию. Снижение аффинности гемоглобина к кислороду может быть обусловлено различными факторами, такими как повышение температуры, метаболический ацидоз, гиперкапния. Снижение показателя P50 позволяет судить о повышенной аффинности гемоглобина к кислороду и лучшей способности в доставке кислорода в ткани и обусловлено это гипотермией, острым алкалозом, гипокапнией. Оценка состава газов артериальной крови позволяет судить о нарушениях оксигенации и кислотно-щелочного баланса [8].

Необходимо учитывать изменения в следующих показателях: парциальное давление кислорода (pO_2), насыщение кислородом (sO_2), парциальное давление углекислого газа (pCO_2) и pH. По данным показателям можем определить эффективность насыщения кислородом тканей организма и функциональное состояние легких. В обязательном порядке они используются в мониторинге состояния пациента, находящегося в критическом состоянии. Анализ содержания газов крови у пациента в тяжелом состоянии позволяет оценивать его состояние, динамику и эффективность проводимой терапии [9, 10].

Таким образом, при анализе газового состава крови, кислотно-щелочного баланса, оценивается общее состояние пациента и осуществляется выбор лечебно-диагностической тактики. На основе данных лабораторных показателей производится комплексная оценка органной дисфункции, в частности эффективность дыхательной деятельности. Оценка развития дыхательного ацидоза или алкалоза позволяет произвести коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия [11, 12].

Кислотно-щелочной баланс оценивается по следующим показателям: бикарбонат, стандартный бикарбонат и буферные основания. Отклонение щелочного баланса и дефицита оснований позволяет диагностировать изменения буферной системы крови и оценить компенсаторные механизмы организма при развитии кровотечения и геморрагического шока. Согласно Европейским рекомендациям мониторинг пациента с тяжелым состоянием включает в себя динамику по-

казателя буферного состояния и коррекции кислотно-щелочного баланса у пациентов с гипоксией на фоне кровопотери [13, 14].

Кровопотеря различной степени тяжести сопровождается развитием гипоксии, диагностировать которую возможно согласно анализу результатов показателей газового состава крови. Нарушение диффузии газов через легочную мембрану приводит к снижению показателя концентрации кислорода в артериальной крови, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию. На основании изменений показателей щелочного состояния артериальной крови диагностируется формирование тканевого ацидоза, который развивается из-за нарушений в перфузии тканей [15–17].

Диагностика типового патологического процесса включает в себя оценку кислотно-щелочного баланса, одним из критериев которого является показатель парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$). Развитие респираторного ацидоза сопровождается увеличением показателя, в то время как при респираторном алкалозе происходит снижение парциального давления углекислого газа. Характер и компенсацию кислотно-щелочного равновесия определяют комплексно по изменениям следующих показателей: $p\text{CO}_2$, pH и бикарбонат, а также общедоступные лабораторные анализы. Также на основании вышеперечисленных показателей возможно диагностировать тканевую ацидоз и провести необходимую коррекцию в проводимой терапии [18–20].

Изменения в водно-электролитном балансе при кровотечении наиболее выраженные при развитии ацидоза на фоне гипоксии. Потеря объема циркулирующей крови приводит к развитию централизации кровообращения, основной целью которой является защита функции жизненно важных органов от гипоксии. К компенсаторным механизмам относят возрастание сердечного выброса, увеличение сократимости сердца, периферическую вазоконстрикцию, секрецию антидиуретического гормона. Данные механизмы приводят к перераспределению ОЦК в организме, развитию изменений водно-электролитного и кислотно-основного равновесия. Поэтому тяжесть кровопотери необходимо оценивать не только по показателю гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, но и по выраженности изменений газового состава крови.

Цель исследования – провести обзор современных литературных данных об изменении газового состава крови, связанного с развитием метаболического ацидоза и гипоксии при желудочно-кишечных кровотечениях.

Материалы и методы исследования

Поиск исследований проводился с использованием электронных баз данных Академия-Gugle, Medline, PubMed, поиск проводился по следующим ключевым словам: кровотечения, газовый состав крови, лечение кровотечений, газово-электролитный состав крови, тяжесть кровопотери. Всего было рассмотрено 50 статей, и 20 статей были признаны релевантными согласно критериям включения.

Результаты исследования и их обсуждение

Кровотечение, будь то внешнее или внутреннее, является серьезным состоянием, которое может привести к значительному снижению объема циркулирующей крови и нарушению гомеостаза организма. Одним из ключевых параметров, который требует постоянного контроля при кровотечениях, является pH крови. Он является мерой кислотности или щелочности жидкостей организма и в норме колеблется в узком диапазоне от 7,35 до 7,45. При кровотечениях, особенно при их значительной продолжительности или объеме, может развиваться метаболический ацидоз, что означает снижение pH крови ниже нормальных значений. Метаболический ацидоз может быть результатом нескольких факторов, связанных с кровотечением: снижение объема циркулирующей крови (гиповолемия) приводит к замедлению кровотока и ухудшению доставки кислорода к тканям. В ответ на гипоксию ткани начинают использовать анаэробный гликолиз для получения энергии, что приводит к накоплению молочной кислоты и других кислых продуктов метаболизма; нарушение функции почек, которое может возникнуть в результате шока или острой почечной недостаточности, приводит к снижению способности организма выводить кислые метаболиты и поддерживать кислотно-щелочное равновесие [3].

Как было ранее сказано, гипоксия является важным фактором в патогенезе развития и прогрессирования типового патологического процесса. Происходит нарушение энергетического метаболизма клеток, приводящего к усилению анаэробного гликолиза и угнетению окислительного фосфорилирования. Субстратом для гликолиза является глюкоза, происходит увеличение расхода глюкозы с образованием лактата. Нарушение окислительного фосфорилирования обуславливает энергетический дефицит в клетке, тканевую гипоксию и развитие органной недостаточности. В процессе тканевой гипоксии развиваются альтернатив-

ные механизмы получения энергии клеткой, включающие в себя усиление гликолиза и другие источники энергии [4].

Физиологический механизм, регулирующий доставку кислорода к тканям организма, называют эффектом Бора. Данный эффект обусловлен сродством гемоглобина к кислороду, на который влияет изменение рН в эритроцитах. При снижении рН в эритроцитах за счет увеличения концентрации углекислого газа происходит снижение сродства гемоглобина к кислороду. Компенсаторным механизмом является отдача кислорода тканям для компенсации снижения рН, что является важным для обеспечения необходимого уровня кислорода в тканях в условиях повышенного потребления кислорода или снижения его доступности [14].

P50 указывает на парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин насыщается на 50%. Увеличение парциального давления углекислого газа до 40 мм рт. ст. в условиях смеси растворенного газа (5%), бикарбоната (90%), карбоната гемоглобина (5–13%) приводит к увеличению P50. А это говорит о том, что гемоглобин отдает кислород на более низких значениях парциального давления кислорода. Так называемая буферная реакция реализуется за счет диффузии CO₂ через мембрану эритроцита и преобразования карбоангидразы в HCO₃⁻ и H⁺. Это, в свою очередь, стабилизирует внутриклеточное рН и оказывает влияние на сродство гемоглобина к кислороду. Таким образом, эффект Бора и связанные с ним механизмы приводят к адаптации организма к изменениям кислорода и углекислого газа и обеспечивают оптимальную доставку кислорода и выведение углекислого газа [16].

Также известно, что при кровотечениях происходит снижение парциального давления кислорода артериальной крови, зависящего от интенсивности кровопотери. Однако парциальное давление углекислого газа также снижается при данной патологии. Снижение данных показателей характеризует развитие ишемии и может служить маркером в оценке состояния тяжести пациента. Парциальное давление кислорода и парциальное давление углекислого газа являются интегральными показателями оценки дыхательной недостаточности при развитии гипоксии [4, 8].

Необходимо оценивать показатель оксигемоглобина, который представлен в виде связи гемоглобина и кислорода, основной функцией является транспортировка кислорода в крови. Снижение концентрации оксигемоглобина в крови при развитии кровотечения объясняется следующими при-

чинами: снижение количества эритроцитов и, как следствие, показателя гемоглобина, как следствие, снижение общего количества переносимого кислорода и перфузии тканей. При развитии кровотечения происходит снижение насыщения кислородом гемоглобина, увеличивается потребность тканей в кислороде, что, в свою очередь, приводит к распаду оксигемоглобина в тканях организма. Таким образом, по снижению показателя оксигемоглобина можно судить о выраженности гипоксии и тяжести кровотечения [7].

Метгемоглобин (MetHb) – форма гемоглобина, в которой ионы железа находятся в окисленном трехвалентном состоянии, в такой форме невозможно связывание кислорода. Формируется при различных патологических состояниях, в том числе при кровопотере, и приводит к нарушению нормальной оксигенации тканей. При нормальном состоянии увеличения концентрации метгемоглобина не происходит, так как процесс восстановления окисленного гема в гемоглобин происходит быстрее, чем его окисление. За восстановление отвечает несколько систем, вносящих разный вклад: так, цитохром восстанавливает до 70% гемоглобина, аскорбиновая кислота до 16% и глутатион – до 12%. Около 6% восстановленного гемоглобина образуется с помощью НАДФН-метгемоглобинредуктазой. Данный процесс восстановления происходит с помощью активаторов электронов, таких как рибофлавин и метиленовый синий.

Метгемоглобинемия диагностируется при генетических и приобретенных заболеваниях, патогенез которых основан на изменении способности эритроцитов восстанавливать метгемоглобин. При повышении уровня метгемоглобина в крови снижается способность крови переносить кислород, что, в свою очередь, приводит к развитию тканевой гипоксии. Это особенно опасно при тяжелой гипоксии, когда организму требуется больше кислорода для нормального функционирования. Также в ряде исследований было доказано, что гипоксия приводит к увеличению пролиферативного потенциала клеток и увеличивает концентрацию активных форм кислорода в тканях организма. На сегодняшний день данный механизм не вполне объясним, одной из теорий является происходящая активация генов, в том числе гена каталитического компонента [7, 11].

BEecf (стандартный избыток оснований) является показателем кислотно-щелочного равновесия в организме и отражает разницу между количеством кислот и оснований в крови. Нормальные значения BEecf обычно находятся в диапазоне

от -2 до +2 ммоль/л. При кровотечениях, особенно при их значительной степени, может развиваться метаболический ацидоз, что приводит к накоплению кислых продуктов метаболизма и снижению буферных свойств крови. В результате показатель $BE_{\text{есf}}$ становится отрицательным, что указывает на избыток кислот в организме. Отрицательное значение $BE_{\text{есf}}$ требует коррекции с помощью инфузионной терапии, которая может включать введение буферных растворов, таких как бикарбонат натрия, для нейтрализации избытка кислот и восстановления кислотно-щелочного равновесия. В целом мониторинг показателя $BE_{\text{есf}}$ при кровотечениях важен для оценки метаболического статуса пациента и определения необходимости в терапии, направленной на коррекцию кислотно-щелочного баланса [6, 10].

Заключение

Исследование газового состава крови при кровотечениях важно для оценки метаболических изменений и принятия адекватных лечебных мер. Кровотечение может привести к снижению парциального давления кислорода (PaO_2) и уровня насыщения кислородом гемоглобина (SaO_2) из-за нарушения перфузии тканей и снижения общего содержания гемоглобина. Кроме того, может наблюдаться сдвиг в сторону ацидоза, особенно при тяжелых кровотечениях, что отражается на показателе pH крови. Увеличение парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) может свидетельствовать о нарушении легочной вентиляции, а также о развитии шока. Важно отметить, что при кровотечениях могут возникать компенсаторные механизмы, такие как увеличение гематокрита и повышение уровня лактата, что требует тщательного мониторинга и коррекции.

Список литературы

1. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015. Vol. 6, Iss. 4. P. 172–82.
2. Малышева Л.А., Стрекаловская А.А. Исследование газового состава крови и КЩР у жителей крайнего Севера в зимнее время года // *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2015. № 9–2. С. 36–37.
3. Подсеваткин В.Г., Говш Е.В., Кирихина С.В., Подсеваткина С.В. Применение мексидола в условиях гипербарической оксигенации для коррекции постстрессорных изменений газового и электролитного составов крови // *Психиатрия: вчера, сегодня, завтра*. 2014. С. 298–300.
4. Наумов А.Б., Полушин Ю.С., Хубулава Г.Г., Александрович Ю.С., Марченко С.П., Пшениснов К.В., Пиллюгов Н.Г. Оценка нарушений системной перфузии у пациентов

с единым желудочком сердца на основании параметров газового состава крови // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. Т. 17, № 3. С. 6–16.

5. Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Щеголев А.В., Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шень Н.П., Корнелюк Р.А. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов // *Анестезиология и реаниматология*. 2020. № 1. С. 5–24.
6. Исмоилов К.И., Шарипова М.М. Кислотно-основное состояние, газовый состав крови и эхокардиографические изменения миокарда при бронхиальной астме у детей // *Вестник Авиценны*. 2020. Т. 22, № 4. С. 565–571.
7. Ершов Н.Г., Александрова Л.Н. Оценка газового состава артериальной крови в зависимости от степени морбидного ожирения у пациентов в бариатрической хирургии // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, № 4. С. 116–120.
8. Торкунов П.А., Земляной А.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Влияние экспериментальной терапии на газовый и кислотно-основной состав крови в динамике токсического отека легких // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 4. С. 245–250.
9. Пересторонина М.В., Корпачева О.В., Пальянов С.В. Показатели газового состава крови как маркеры гемодинамической значимости открытого артериального протока // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021. № 2 (48). С. 85–90.
10. Калашников С.А. Показатели кислотно-основного состояния и газовый состав крови новорожденных при многоплодной беременности // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020. Т. 14, № 6. С. 612–621.
11. Царев А.В. Динамика газового состава и коагуляционных свойств крови у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при проведении терапевтической гипотермии // *Вестник проблем биологии и медицины*. 2018. Т. 2, № 1 (143). С. 215–218.
12. Минин А.С., Шень Н.П., Панов И.Д., Бем С.А. Влияние газового состава крови и параметров искусственной вентиляции легких на прогноз медицинской эвакуации пациентов в критическом состоянии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65, № 2. С. 84–89.
13. Грищенко Е.Г., Гилюк А.В., Петрова М.М., Николаева Н.Н. Растущая резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в эрадикационных схемах // *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. № 1. С. 14–19.
14. Feinman M., Haut E.R. Upper gastrointestinal bleeding // *Surg Clin North Am*. 2014. Vol. 94, № 1. P. 43–53.
15. Мельник И.В. Лечебная тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // *Авиценна*. 2019. № 39. С. 4–10.
16. Casaletto J.J. Differential diagnosis of metabolic acidosis // *Emerg. Med. Clin. North Am*. 2005. Vol. 23. P. 771–787.
17. Князева Н.А., Фоменко К.А., Стяжкина С.Н. Желудочно-кишечные кровотечения при синдроме Мелори – Вейсса в клинической практике // *Modern Science*. 2020. № 5–1. С. 228–232.
18. Klastrup E., Trydal T., Pederson J. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults // *Clin Chem Lab Med*. 2011. Vol. 49. P. 1495–1500.
19. Мельник И.В. Лечебная тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // *Авиценна*. 2019. № 39. С. 4–10.
20. Тимербулатов Ш.В., Валеев М.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Стратификация риска развития неблагоприятных исходов // *Эндоскопическая хирургия*. 2019. № 25 (6). С. 5–11.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.099-056.2

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ КАТЕГОРИИ ЭКОТОКСИКОЛОГИИ**Иванов М.Б.***ООО «Научно-производственный центр Энзим», Санкт-Петербург,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

Цель исследования – провести анализ, актуализацию и дополнение основных терминов, понятий и направлений экотоксикологии как неотъемлемой составной части токсикологии – фундаментальной дисциплины, в рамках которой исследуются этиологические и патогенетические особенности форм и проявлений токсических процессов. Проанализировано более 170 источников литературы по проблеме, опубликованных за период с 1980 по 2024 г., из них 26 источников цитируются в тексте статьи. Установлено, что основные концепции токсикологии и ее составляющей экотоксикологии как научной и практической области подлежат уточнению и расширению. Экотоксикология охватывает изучение специфических форм и проявлений токсичности на всех уровнях структурно-функциональной организации живых систем, включая популяции и биосферу в целом. Выделяется отдельная область, занимающаяся исследованием структуры и характеристик экологического профиля, который формируется под воздействием экополлютантов. В рамках статьи рассматриваются ключевые термины и основные категории, имеющие фундаментальное значение для экотоксикологии. Получает дальнейшее развитие учение о токсическом процессе, углубляется представление о его формах и проявлениях. Формулируется определение и описываются характеристики токсических процессов в биосфере (омниэкоотоксические). Выделяются и описываются особая форма токсического процесса и ее проявления на уровне биосферы. В заключение приводятся выводы о том, что насающимся является расширение понятия о проявлениях токсического действия на всех уровнях организации жизни, в том числе организма (аутэкоотоксические); популяции (демэкоотоксические); биогеоценоза (синэкоотоксические). Кроме того, необходимым представляется дальнейшее совершенствование методологии исследования и описания соответствующими количественными и качественными характеристиками уникального поллютантного профиля среды. Обоснованным можно считать, исходя из современных знаний, конкретизацию понятия ксенобиотик. Требуется выделение и дальнейшее всестороннее описание особой формы токсического процесса и ее проявлений на уровне биосферы. Закономерным становится формулирование определения и описание характеристик токсических процессов в биосфере (омниэкоотоксические).

Ключевые слова: экотоксикология, популяции, биосфера, биогеоценозы, поллютанты, ксенобиотики, токсический процесс

FUNDAMENTAL CATEGORIES OF ECOTOXICOLOGY**Ivanov M.B.***LLC Scientific and Production Center Enzyme, Saint Petersburg,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

Objective: to analyze, update and supplement the basic terms, concepts and areas of ecotoxicology as an integral part of toxicology - a fundamental discipline that studies the etiological and pathogenetic features of the forms and manifestations of toxic processes. More than one hundred and seventy literature sources on the problem were analyzed for the publication period from 1980 to 2024, twenty-six of which are cited in the text of the article. It was established that the basic concepts of toxicology and its component ecotoxicology as a scientific and practical field are subject to clarification and expansion. Ecotoxicology covers the study of specific forms and manifestations of toxicity at all levels of the structural and functional organization of living systems, including populations and the biosphere as a whole. A separate area is distinguished that studies the structure and characteristics of the ecological profile, which is formed under the influence of ecopollutants. The article considers the key terms and main categories of fundamental importance for ecotoxicology. The study of the toxic process is further developed, the understanding of its forms and manifestations is deepened. The definition is formulated and the characteristics of toxic processes in the biosphere (omnietoxic) are described. A special form of the toxic process and its manifestations at the level of the biosphere are identified and described. In conclusion, the conclusions are made that it is urgent to expand the concept of manifestations of toxic action at all levels of life organization, including: the organism (autecotoxic); population (demecotoxic); biogeocenosis (synecotoxic). In addition, it seems necessary to further improve the methodology of research and description of the unique pollutant profile of the environment with the corresponding quantitative and qualitative characteristics. Based on modern knowledge, it is possible to consider the specification of the concept of xenobiotic justified. It is necessary to identify and further comprehensively describe a special form of the toxic process and its manifestations at the level of the biosphere. It becomes natural to formulate a definition and describe the characteristics of toxic processes in the biosphere (omnietoxic).

Keywords: ecotoxicology, populations, biosphere, biogeocenoses, pollutants, xenobiotics, toxic process

Введение

В настоящее время одним из ключевых направлений в токсикологии является исследование токсических процессов на уровне популяции. Важно отметить, что разно-

образие форм и проявлений токсических процессов, начиная с молекулярного и субклеточного уровней и заканчивая уровнем организма, составляет основу для их проявлений в популяции. Эти процессы могут

приводить к следующим последствиям: гибели популяции, изменению структуры и уровня заболеваемости, росту смертности, увеличению числа врожденных дефектов, снижению рождаемости; нарушению демографических характеристик (соотношение возрастов, полов, социальных групп и т.д.); сокращению средней продолжительности жизни, ухудшению качества жизни, возникновению социальных конфликтов и культурной деградации среди членов популяции [1, с. 374–389; 2, с.105–118; 3]. Тем не менее формы и проявления токсических процессов на более высоких уровнях организации жизни остаются недостаточно изученными в научной среде.

Цель исследования – провести анализ, актуализацию и дополнение основных терминов, понятий и направлений экотоксикологии как неотъемлемой составной части токсикологии – фундаментальной дисциплины, в рамках которой исследуются этиологические и патогенетические особенности форм и проявлений токсических процессов на всех уровнях организации живой материи.

Материалы и методы исследования

Проанализированы научные статьи, монографии, учебники, опубликованные в открытой печати, в том числе в электронных версиях. Поиск осуществлен по базам данных eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science. Кроме того, был проведен поиск по ключевым словам с помощью поисковых систем Google и Яндекс. Вследствие характера и специфики исследованной тематики в работу отбирались научные литературные источники проблеме в основном за период с 1980 по 2024 г. Было рассмотрено более 170 источников литературы, из них 26 цитируются в тексте статьи. Предложены и обоснованы фундаментальные категории ныне существующих мировоззренческих и терминологических проблем экотоксикологии.

Результаты исследования и их обсуждение

Токсические влияния веществ, замечаемые на популяционном и биогеоэкологическом уровнях, стали привычно обозначаться как экотоксические. В результате этого возникла тенденция применять термин экотоксикология для описания совокупности знаний о воздействиях физиологически активных веществ (включая токсины и активные фармацевтические соединения как поллютанты) на экосистемы, при этом игнорируя человека [4; 5; 6, с. 115–173]. Исключив человека из перечня объектов, которые рассматриваются экоток-

сикологией, данное определение проводит четкое разграничение между экотоксикологией и токсикологией окружающей среды. Под термином токсикология окружающей среды подразумевается изучение непосредственного воздействия поллютантов на человека. Однако следует отметить, что человечество представляет собой неотъемлемую и важную часть биосферы, включая ее влияние на экологические процессы. Кроме этого, токсикология окружающей среды опирается на уже сложившиеся категории и концепции классической токсикологии, а также обычно применяет традиционные методы экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований.

Таким образом, вынуждены констатировать, что автор не разделяет такой подход к умножению сущностей, и следует заметить, что никаких методологических различий между экотоксикологией и токсикологией окружающей среды нет, это тем более очевидно при оценке опосредованного действия поллютантов на человеческие популяции (например, обусловленное токсической модификацией биоты), или, напротив, выяснить механизмы действия токсикантов, находящихся в среде, на представителей того или иного отдельного вида живых существ. В этой связи подчеркнем, что токсикология окружающей среды может рассматриваться только как узкая ветвь экотоксикологии, а следовательно, и токсикологии в целом.

Экотоксикологию определенно можно рассматривать как научно-практическую составную часть фундаментальной дисциплины, в рамках которой исследуются кинетические и динамические процессы, происходящие с поллютантами, в том числе с ксенобиотиками в надорганизменных живых системах, нарушение в них гомеостаза, этиопатогенетические звенья токсических процессов и их проявления. Это изучение охватывает как популяционные, так и другие экосистемные уровни воздействия [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 4]. Таким образом, содержанием и основным смыслом раздела токсикологии, именуемого экотоксикологией, является развитие учения об особой форме и проявлениях токсического процесса на уровнях от популяции и до биосферы, с тремя основными и относительно самостоятельными разделами: экотоксикометрией, экотоксикокинетикой и экотоксикодинамикой – и отдельным разделом, в рамках которого изучаются характеристики формируемого экополлютантами профиля среды (часто встречается термин «ксенобиотический» профиль среды) [1, с. 374–389; 7; 8]. Исходя из этих положений, при действии комплекса природных и антропогенных

(техногенных) факторов на геохимическом фоне, из множества частных поллютантных характеристик (показателей) происходит синтез и кристаллизация динамической системы [9–11], оформленной под их воздействием и описываемой соответствующими количественными и качественными характеристиками уникального поллютантного профиля среды.

Индивидуальные поллютантные профили природной среды, характерные для конкретного региона, формировались, как правило, применительно к конкретной территориальной части планеты в ходе широкого спектра длительных геохимических и биогеохимических эволюционных процессов, протекавших на Земле, принято условно называть естественными. Соответственно, формирование, адаптация и развитие биоценозов в этих регионах, как правило, в той или иной степени происходило в тесном взаимовлиянии с соответствующими условиями окружающей среды и конгруэнтности с ней [2, с. 105–118; 4; 11].

На сегодняшний день экстенсивная и продуктивная деятельность человеческой цивилизации распространилась практически на все географически определенные части планеты и простирается на весь объем и протяженность биосферы. По своим интенсивности и масштабам она уже сопоставима с воздействием глобальных природных процессов космического уровня. Уровень и направленность глобальных процессов биосферных изменений, мы надеемся, все еще не приобрели необратимый характер и в полной мере зависят от решений и действий человеческого общества [6, с. 115–173; 12; 13]. Критическое смещение характеристик поллютантного профиля среды, приводящее к его качественному преобразованию, является, как правило, следствием сверхпереносимой концентрации загрязнителя в поступивший объем одного или нескольких компартментов биогеоценоза. Однако даже в этом случае лишь те загрязняющие вещества, которые достигли уровня, способного инициировать токсические реакции в биологических системах или их генерациях, могут классифицироваться как экотоксиканты [1, с. 374–389; 2, с. 105–118].

В данном контексте одной из нерешенных методологических проблем и прикладных задач современного этапа развития экотоксикологии и токсикологии в целом является определение качественных характеристик и количественных параметров, которые позволяют с достаточной долей достоверности констатировать, в какой момент и на какой стадии кинетических и/или динамических процессов экополлютант трансформируется

в экотоксикант. При этом следует направить усилия в сторону совершенствования методологии и конкретных научно-методических приемов по установлению токсикометрических характеристик причинно-следственных связей между фактом индикации поллютанта в окружающей среде, поступлением токсиканта в биологическую систему, его воздействием на нее и развитием характерных, специфических форм и проявлений токсического процесса в биологических системах, составляющих популяцию, биогеоценоз и биосферу [1, с. 374–389; 14; 15].

Таким образом, экотоксикометрия – наименее развитое в настоящее время направление и раздел экотоксикологии, в рамках которого разрабатываются, обосновываются, отрабатываются и совершенствуются как методологические направления, так и частные методические приемы, позволяющие с достаточной степенью достоверности доказательной базы выносить суждение (перспективно или ретроспективно) об экотоксичности поллютантов. При этом следует особо подчеркнуть тот факт, что важнейшей экотоксикометрической характеристикой загрязнителей является оцениваемая степень их экотоксической опасности. Принято считать, что наибольшую потенциальную опасность для биологических систем представляют экополлютанты, в силу их физико-химических свойств и свойств окружающих их биотических и абиотических факторов, способные длительно персистировать в окружающей среде и организмах и являющиеся ведущими этиологическими и патогенетическими факторами болезней химической этиологии, аллобиотических состояний и специальных форм токсического процесса [1, с. 374–389; 15; 16].

Экотоксикокинетика – раздел экотоксикологии, в рамках которого изучается судьба экополлютантов в условиях сформировавшегося, формирующегося или меняющегося поллютантного профиля среды, включая выяснение: источников появления токсикантов (поллютантов, в том числе обладающих признаками ксенобиотиков) в объектах окружающей среды; путей, молекулярных механизмов их поступления в биологические системы путем преодоления биологических и пространственно-временных барьеров; закономерностей распределения, фиксации в абиотических и биотических элементах окружающей среды и способов межэлементной циркуляции; реакций и характеристик биотрансформации в биологических системах, межсистемных коммуникациях и в среде обитания и окружающей среде; и выведения (элиминации) из нее [1, с. 374–389; 17; 18, с. 18, 243].

Важно отметить, что ключевым аспектом экотоксикологического анализа поллютантов выступает выявление их источников. В настоящее время основные источники загрязнения принято разделять на природные (естественные загрязнители как абиотического, так и биотического происхождения, к которым относят извержения вулканов, лесные и степные пожары, минеральную и органическую пыль, пыльцу растений, продукты жизнедеятельности бактерий и грибов, выделения растений, животных и человека, парниковые газы и др.) и искусственные (антропогенные/техногенные), среди которых выделяют: транспортные; производственные; бытовые [6, с. 115–173; 9; 10]. Однако порой с достаточной точностью идентифицировать источник загрязнения или достаточно сложно, или не представляется возможным в связи с тем, что экотоксикант поступает в среду в короткие временные промежутки и в количествах, не поддающихся индикации имеющимися в распоряжении методами в данной среде, а иногда загрязнитель поступает в среду как примесь к безвредной или даже полезной субстанции или маскируется многокомпонентным составом продукта. Кроме того, описана возможность образования экополлютанта (экотоксиканта) в окружающей среде в результате изолированных или комплексных абиотических или биотических трансформаций, в том числе трансгенерационных переносов и превращений [10, 12, 19].

Имеющиеся в наличии у надорганизменных форм организации живой материи эволюционно выработанные адаптационно-приспособительные механизмы зачастую позволяют эффективно справляться с поступлением экополлютантов в среду; так, в арсенале биосферы присутствуют множества биотических и абиотических элементов, включенных в процессы, направленные на физико-химические превращения токсиканта в форму, приемлемую для его успешной элиминации (удаления) из системы. Тем не менее если поллютант обладает набором характеристик, позволяющих ему не только проникать в экосистемы, но и не подвергаться ингибирующему действию процессов трансформации или трансформация которого влечет за собой усиление его реакционной способности (токсичности), то вследствие такого стечения обстоятельств токсикант способен либо длительно персистировать в окружающей среде, оказывая на ее компоненты негативное влияние, либо наносить некомпенсируемые повреждения системе, такие загрязнители, как правило, являются потенциально опас-

ными экотоксикантами. Так, не вызывает сомнения тот факт, что постоянный, превышающий лимиты системы вброс в элементы среды обитания или окружающую среду длительно персистирующих поллютантов, как правило, приводит к их аккумуляции в структурах биогеоценоза, кумулятивным эффектам и некомпенсируемым повреждениям в гомеостатических механизмах наиболее уязвимого (чувствительного) звена биосистемы и, как следствие, развитию токсического процесса. Таким образом, даже если поступление устойчивого токсиканта в окружающую среду полностью прекращается, он может оставаться там на протяжении длительного времени и продолжать проявлять свои экотоксические свойства [2, с. 105–118; 17, 20]. Снижение выбросов персистирующих загрязняющих веществ требует интеграции экологически чистых технологий и методов в промышленности и сельском хозяйстве. Внедрение устойчивых практик, таких как циркулярная экономика и использование возобновляемых ресурсов, может значительно уменьшить количество токсикантов, попадающих в экосистемы. Особенно важно сотрудничество между государственными органами, учеными и бизнесом для разработки эффективных стратегий управления. При этом образование и осведомленность населения также играют ключевую роль в борьбе с экологическими угрозами. Повышение знаний о воздействии токсикантов на здоровье человека и окружающую среду может способствовать более осознанному поведению и уменьшению потребления опасных веществ.

Абиотическое разложение химических веществ, как правило, протекает медленно и требует значительного времени для полного разложения загрязняющих веществ. Однако, когда в дело вступают живые организмы, особенно микроорганизмы, такие как бактерии и грибы, скорость трансформации значительно увеличивается, при этом биота зачастую играет ключевую роль в превращениях загрязняющих веществ, включая ксенобиотики. Микроорганизмы способны использовать ксенобиотики в качестве источника энергии и пластических материалов, что позволяет им адаптироваться к изменяющимся экологическим условиям [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 9]. Однако зачастую участие биоты в трансформации поллютантов и включение у нее в ответ на взаимодействие с загрязнителем типовых защитно-приспособительных реакций может стать пусковым звеном в инициации цепи негативных процессов и сопровождаться развитием форм и проявлений токсического процесса на субклеточ-

ном, клеточном, организменном и популяционном уровне в биологических системах, участвующих в биотрансформации, в том числе с выходом в среду физиологически активных веществ, например антибиотиков. Что, в свою очередь, запускает формы и проявления токсических процессов в других биосистемах (растениях, животных, человеке), которые замыкаются во взаимосоиливающиеся и самоподдерживающиеся порочные круги, например, антибиотикорезистентности. Процесс биотической трансформации в основном происходит при участии энзимов, при этом следует помнить, что при этом возможно образование реакционноспособных промежуточных продуктов, зачастую обладающих более высокой токсичностью, чем поступивший в систему поллютант [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 21]. Биотрансформация поллютанта (экоотоксиканта) может завершиться его минерализацией [1, с. 374–389; 9].

Многие соединения как естественного, так и антропогенного происхождения активно включаются в циклы обмена веществ биосферного уровня, активно и пассивно осуществляя переходы из одной среды обитания в другую, в том числе организменную. Если в силу физико-химических свойств и пространственно-временных обстоятельств поллютанту удастся миновать биологические барьеры, проникнуть в биосистему, то, попав во внутреннюю среду организмов, целый ряд поллютантов (токсикантов) вследствие токсикокинетических характеристик приобретают способность к материальной кумуляции, которая зачастую сопровождается функциональной [2, с. 105–118; 6; 10]. В современной научной литературе процесс, при котором живые организмы накапливают токсичные вещества из окружающей среды, извлекая их из абиотических компонентов среды обитания (воды, почвы, воздуха) и из пищи (трофическая передача) и превышая их концентрацию в окружающей среде, принято называть биоаккумуляцией. Этот процесс является фундаментальным в экотоксикологии и играет критическую роль в понимании влияния загрязнения на экосистемы. Таким образом, в результате биоаккумуляции (в экотоксикологии), как элемента патогенеза, могут быть негативные последствия как для индивидуального организма, так и для организмов, использующих данный биологический вид в качестве пищи [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 11].

Механизмы биоаккумуляции сложны и зависят от множества факторов, включая физико-химические свойства загрязнителя (его растворимость в жирах, стойкость

к разложению), физиологические характеристики организма (характеристики биотрансформации и экскреции загрязнителя), а также особенности окружающей среды (температура, pH, наличие других веществ). После поступления веществ в организм их судьба в наибольшей степени определяется видовыми токсикокинетическими особенностями, хотя обязательно подчиняется физико-химическим и общебиологическим закономерностям [2, с. 105–118; 17; 21]. При этом биоаккумуляция может лежать в основе не только хронических, но и отсроченных острых токсических эффектов. Стойкие поллютанты могут передаваться потомству, например, с содержимым желточного мешка у птиц и рыб, а у млекопитающих – с молоком кормящей матери. При этом у потомства возможно развитие эффектов, не проявляющихся у родителей [1, с. 374–389].

Множество химических веществ, в том числе поллютантов, перемещаются по пищевым цепям и пищевым сетям от организмов-продуцентов (автотрофам) к организмам-консументам (гетеротрофам) разных уровней, а от них – к детритофагам, и далее круги замыкаются, и в круговороте все повторяется. Для многих токсикантов, чаще липофильных, такое перемещение может сопровождаться увеличением их концентрации в тканях каждого последующего организма (звена пищевой цепи или сети) [6, с. 115–173; 9; 10]. Этот феномен называется биомагнификацией (биоусилением или биологическим увеличением). Это явление приводит к тому, что даже незначительное загрязнение может иметь катастрофические последствия для организмов на вершине трофической пирамиды. При этом обратный биомагнификации процесс, который происходит на всех трофических уровнях и сопровождается снижением концентрации загрязняющего вещества по мере его продвижения по пищевой цепи или сети называется биологическим разведением [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 11].

Последствия биоаккумуляции могут быть серьезными как для отдельных организмов, так и для всей экосистемы. Высокие концентрации токсичных веществ могут вызывать различные патологические изменения: от нарушения репродуктивной функции и иммунитета до повреждения нервной системы, печени и почек, что приводит к снижению численности популяции и даже к вымиранию видов. Более того, контаминация пищевых продуктов, полученных из организмов с высокой концентрацией токсикантов, представляет угрозу и для здоровья человека. Для минимизации риска биоаккумуляции необходимы эф-

фективные методы контроля загрязнения окружающей среды, разработка и внедрение экологически безопасных технологий, а также мониторинг уровня загрязнения в различных компонентах окружающей среды и биологических объектах. Научные исследования в области экотоксикологии играют ключевую роль в понимании механизмов биоаккумуляции и разработке стратегий по ее предотвращению.

Экотоксикодинамика – раздел экотоксикологии, в рамках которого изучаются закономерности и физиологические основы системных реакций надорганизменных биологических систем на действие токсикантов (поллютантов, в том числе обладающих признаками ксенобиотиков), исследуются и описываются механизмы патогенеза при развитии форм и проявлений токсического процесса, развивающегося в результате взаимодействия экотоксикантов и отдельных биологических видов и сообществ, а также биогеоценозов [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 16].

При рассмотрении вопросов экотоксикодинамики следует, несомненно, учитывать, что механизмы, посредством которых физиологически активные вещества (поллютанты, в том числе ксенобиотики) способны нарушать гомеостатические процессы, а также инициировать и поддерживать патогенетические аспекты, формирующие негативные проявления в биогеоценозах, многочисленны и зачастую уникальны [22]. Наблюдаемые и регистрируемые проявления экотоксического действия токсикантов целесообразно рассматривать в контексте трех основных механизмов (прямого, опосредованного и смешанного), акцентируя при этом внимание на проявлениях токсического действия на уровне: организма (аутоэкологические); популяции (демэкологические); биогеоценоза (синэкологические) [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 10]; биосферы (омниэкологические). Таким образом, под экотоксичностью можно понимать способность данного поллютантного профиля среды вызывать проявления токсического процесса в популяции, биоценозе, биосфере. Природа всегда находилась в хрупком равновесии, где малейшие изменения могут вызвать катастрофические последствия. Токсиканты, поступающие в экосистему, способны инициировать серию сложных биологических реакций. Среди множественности механизмов патогенеза токсического действия экотоксикантов, показывающих их многогранность и многообразность, тем не менее с достаточной степенью условности принято выделять: прямое действие токсикантов, приводящее к развитию алло-

биога, болезней, в этиологии и патогенезе которых значимую роль играет химический фактор, и специальных форм токсического процесса (в том числе эмбриотоксическое действие экополлютантов), что зачастую приводит к массовой гибели представителей чувствительных видов; прямое действие продуктов биотрансформации и абиотической трансформации поллютанта, которые могут проявляться непредсказуемыми способами, влияя на биоценоз; опосредованное действие, при котором, например, взаимодействие между видами в трофических сетях может изменяться под действием токсикантов, уничтожение конкурирующих видов создает условия для взрывного роста популяций, что может привести к дальнейшим экологическим дисбалансам. Такой комплексный эффект требует неотложного внимания со стороны ученых и экологов [1, с. 374–389; 2, с. 105–118; 10].

Наивысшей формой организации живых систем является оболочка Земли (глобальная экосистема Земли) – биосфера, со всей совокупностью ее свойств как планеты, заселенная всеми известными на сегодня формами живой материи, находящаяся в постоянном взаимодействии с ними и создающая условия для развития биологических систем. В ней осуществляются биоэнергетические, биоинформационные и биотрофические процессы, а также биотрансформация и геотрансформация материи [23–25].

Биосфера имеет сложные взаимоуравновешивающие системы и огромные экологические резервы поддержания гомеостаза планеты и возможности адаптации и эволюции в новых, изменяемых (в том числе человеком) условиях [4, 5, 25]. Однако целый ряд антропогенных стрессорных воздействий приводит к нарушению систем регуляции гомеостаза и истощению адаптационных возможностей биосферы, сопровождаемая отрицательными последствиями, с которыми биосфера справиться уже не в состоянии, по крайней мере в исторически относительно небольшие временные промежутки. В такой ситуации человечество оказывается на перепутье, где каждый шаг может стать решающим для будущего нашей планеты. Загрязнение атмосферного воздуха, истощение природных ресурсов и таяние ледников – все это не просто научные прогнозы, а реальность, с которой нам предстоит столкнуться уже в ближайшие десятилетия. В то время как технологии развиваются с поразительной скоростью, мы часто забываем о том, что природа, будучи сложной и хрупкой системой, требует бережного отношения [2, с. 105–118; 26]. Среди огромного числа антропогенных (техногенных) не-

благоприятных (стрессорных) воздействий на биосферу можно выделить: загрязнение биосферы ксенобиотиками – веществами, исходя из современных знаний об их значении, чужеродных для биологической системы (организма) и, как представляется на сегодня, не участвующих в пластическом или энергетическом обмене, регуляторном или модуляторном действии при поддержании гомеостаза системы (можно добавить, что и не участвующих в межсистемной коммуникационной функции), они могут быть как биотического, так и абиотического, в том числе и антропогенного, происхождения (пластмассы и полиэтилены, пестициды, синтетические поверхностно-активные вещества и др.); увеличение концентрации веществ в природной среде, которые обладают относительно низкой токсичностью, но поступают в биосферу в значительных объемах (таких как парниковые газы, окислы серы и азота, соединения тяжелых металлов, а также твердые отходы промышленности и быта), превышает возможности экосистем к адаптации; изменение естественных геохимических циклов происходит, когда природные уровни химических элементов заменяются их рассеиванием; чрезмерное и неэффективное использование природных ресурсов угрожающее способности экосистемы к восстановлению возобновляемых ресурсов [9–11].

В настоящее время большое внимание уделяется интеграции множества направлений человеческих знаний и мыслей в защите биосферы от загрязнений, в том числе химических. Напомним, что химический компонент среды обитания популяций и их сообществ является ведущим, поскольку сама жизнь, как уже отмечалось, есть форма существования белковых тел (и нуклеиновых кислот), представляющих собой биохимические субстраты, находящиеся в постоянном обмене своих составных частей с окружающей средой. Эволюционно наследственно закрепленное единство организмов и среды обитания предопределяет как жизненную необходимость определенный уровень содержания одних и тех же веществ в конкретных объектах биосферы, так и их токсичность [2, с. 105–118; 6; 18].

Выводы

1. На сегодняшний день насущным является расширение понятия о проявлениях токсического действия на всех уровнях организации жизни, в том числе: организма (аутокотоксические); популяции (демэтокотоксические); биогеоценоза (синэтокотоксические).

2. Необходимым представляется дальнейшее совершенствование методологии

исследования и описания соответствующими количественными и качественными характеристиками уникального поллютантного профиля среды. Обоснованным можно считать, исходя из современных знаний, конкретизацию понятия ксенобиотик.

3. Требуется выделение и дальнейшее всестороннее описание особой формы токсического процесса и ее проявлений на уровне биосферы. Закономерным становится формулирование определения и описание характеристик токсических процессов в биосфере (омниэтокотоксические).

Таким образом, высшей степенью проявления токсических (омниэтокотоксических) процессов на уровне биосферы и планеты является: уменьшение биоразнообразия, изменение ландшафтов и границ природно-климатических зон, глобальное потепление климата, рост числа природных катаклизмов и катастроф. При этом целый ряд процессов запускает, по механизму обратной связи, «порочные круги», когда, например, выделение антропогенных (техногенных) парниковых газов приводит к потеплению, а потепление провоцирует усиленное выделение биогенных парниковых газов. В этой связи представляется заслуживающим внимания мнение о выделении за рамками экотоксикологии, в качестве самостоятельного направления, из разделов естествознания, физиологии и токсикологии биосферы.

Список литературы

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004. 715 с.
2. Иванов М.Б. Токсикология. Т. I. Начала токсикологии: монография. Гатчина: Княгиня Ольга, 2024. 222 с.
3. Розенберг Г.С., Зинченко Т.Д., Розенберг А.Г. Иерархия экологических гомеостазов как принцип системологии // Известия РАН. Серия биологическая. 2023. № 7. С. 118–128. DOI: 10.31857/S1026347023600231.
4. Цюпка В.П. О понимании структурности и системности живого // Научное обозрение. Фундаментальные и прикладные исследования. 2018. № 1. URL: <https://scientificreview.ru/ru/article/view?id=11> (дата обращения: 30.09.2024).
5. Цюпка В.П. О понимании системной организации живого // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2018. № 18–2. С. 13–17.
6. Безель В.С. Экологическая токсикология: популяционный и биоценотический аспекты. Екатеринбург: Гошкин, 2006. 279 с.
7. Безель В.С. Экологическая токсикология в системе наук о биосфере // Биосфера. 2012. Т. 4, № 2. С. 131–141.
8. Захаров В.М., Смуров А.В. Концепция здоровья среды: история и перспективы развития (основные вехи) // Жизнь Земли. 2018. № 40 (2). С. 152–157.
9. Бродский А.К., Сафронова Д.В. Глобальный экологический кризис: взгляд на проблему через призму биоразнообразия // Биосфера. 2017. Т. 9, № 1. С. 48–70. DOI: 10.24855/biosfera.v9i1.323 / www.21bs.ru.
10. Стадницкий Г.В. Экология: учебник для вузов. 13-е изд., стереотип. СПб.: Химиздат, 2024. 296 с.

11. Салова Т.Ю., Громова Н.Ю. Техногенные системы и экологический риск // *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 2. С. 295–296.
12. Черняева Т.К. Актуальные проблемы влияния отходов производства и потребления на объекты окружающей среды и состояние здоровья населения (обзор литературы) // *Гигиена и санитария*. 2013. № 3. С. 32–35.
13. Коломенская В.А. Анализ воздействия отходов производства на экосистему // *Вестник науки*. 2024. Т. 4, № 5 (74). С. 1986–1995.
14. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р., Шафран Л.М. Элементы системного подхода в гигиеническом нормировании ксенобиотиков // *Гигиена и санитария*. 2016. № 95 (3). С. 311–315. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-311-315.
15. Жолдакова З.И., Сеницына О.О. Единые подходы к оценке токсичности и опасности химических веществ, поступающих в организм с воздухом, водой и пищей // *Российский химический журнал*. (Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева). 2004. Т. XLVIII, № 2. С. 25–33.
16. Захаров В.М. Концепция здоровья среды: теория и практика (проблемы и перспективы) // *Жизнь Земли*. 2018. № 40 (3). С. 293–300.
17. Маликова И.М., Тимофеева А.В., Каримова Л.И. Оценка эффективности мероприятий по обеспечению техносферной безопасности // *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2024. Vol. 5–5 (92). P. 98–101. DOI: 10.24412/2500-1000-2024-5-5-98-101.
18. Голиков С.Н., Саночкин И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986. 279 с.
19. Гелашвили Д.Б. Популяционная экотоксикология и экологические риски // *Теоретические проблемы экологии и эволюции* (Шестые Люблинские чтения). Тольятти: Касандра, 2015. С. 89–93.
20. Кузьмин С.Б. Опасные природные процессы – глобальная угроза современности // *Век глобализации*. 2021. № 2 (38). С. 17–29. DOI: 10.30884/vglob/2021.02.02.
21. Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации // *Медицинские новости*. 2020. № 11. С. 12–16.
22. Захаров В.М., Трофимов И.Е. Гомеостатические механизмы биологических систем: пролегомены // *Известия РАН. Серия биологическая*. 2023. № 7. С. 3–8. DOI: 10.31857/S1026347023600152.
23. Яблоков А.В., Левченко В.Ф., Керженцев А.С. Очерки биосферологии. Биосфера как живая система. Об особенностях эволюционного процесса на биосферном уровне // *Философия и космология*. 2016. Т. 17, С. 152–174.
24. Колчинский Э.И. Развитие идей В.И. Вернадского об эволюции биосферы в отечественной литературе: факты и гипотезы // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2013. Т. 15, № 3. С. 9–16.
25. Протасов А.А. Структура, эволюция биосферы и возможные пути ноосферогенеза // *Вестник Сибирского федерального университета. Биология*. 2016. № 9 (3). С. 256–290. DOI: 10.17516/1997-1389-2016-9-3-256-290.
26. Шефтель Б.И., Якушов В.Д. Влияние потепления климата на наземные виды средней енисейской тайги // *Сибирский экологический журнал*. 2022. Т. 1. С. 1–12. DOI: 10.15372/SEJ20220101.

СТАТЬЯ

УДК 519.2:369

**НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ ОЦЕНИВАНИЕ
НЕПРЕРЫВНОЙ ПОЖИЗНЕННОЙ РЕНТЫ
ПО МОДЕЛЬНЫМ И РЕАЛЬНЫМ ДАННЫМ****¹Губина О.В., ²Кошкин Г.М.***¹ФГБОУ ВО «Российский государственный университет правосудия»,
Томск, e-mail: gov7@mail.ru;**²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
Томск, e-mail: kgm@mail.tsu.ru*

Теория пенсионных рент тесно связана с идеологией нетто-премий теории страхования жизни. Математическая теория страхования широко используется при решении многих задач, которые определяются требованиями рыночной экономики. Требования практики дают толчок развитию теории страхования и тесно связанной с ней теории рент и вынуждают исследователей обращаться к более сложным математическим моделям в указанной области. Появляются новые методы расчета рент, которые сокращают время принятия оптимальных решений в условиях отсутствия достаточной информации о рынках новых видов пенсионных услуг. Целью работы является исследование свойств непараметрических оценок пожизненной ренты по модельным и реальным данным продолжительностей жизни жителей одного из районов Томской области. Модельные данные генерируются известным в прикладной статистике методом исключения из распределения Мэйкхама, который широко используется на практике в теории страхования жизни. Это распределение характеризуется следующим важным свойством: для малых возрастов оно учитывает смертность от несчастных случаев, при этом с увеличением возраста влияние несчастных случаев на смертность ослабевает. Критерием качества исследуемых оценок служит эмпирическая среднеквадратическая ошибка. Показывается, что эмпирические среднеквадратические ошибки оценок, построенных по выборкам из распределения Мэйкхама и по выборкам реальных данных, убывают с ростом объемов наблюдений.

Ключевые слова: непараметрическое оценивание, пожизненная рента, среднеквадратическая ошибка (СКО), моделирование

**NONPARAMETRIC EVALUATION OF CONTINUOUS WHOLE
LIFE ANNUITIES BASED ON MODEL AND REAL DATA****¹Gubina O.V., ²Koshkin G.M.***¹Russian State University of Justice, Tomsk, e-mail: gov7@mail.ru;**²National Research Tomsk State University, Tomsk, e-mail: kgm@mail.tsu.ru*

The theory of pension annuities is closely related to the ideology of net premiums of the life insurance theory. The mathematical theory of insurance is widely used to solve many problems that are determined by the requirements of the market economy. The requirements of practice give impetus to the development of insurance theory and the closely related theory of annuities and force researchers to turn to more complex mathematical models in this area. New methods of calculating annuities appear that reduce the time for making optimal decisions in the absence of sufficient information about the markets of new types of pension services. The aim of the work is to study the properties of nonparametric estimates of life annuity based on model and real data on the life expectancy of residents of one of the districts of the Tomsk region. The model data are generated by the method of exclusion from the Makeham distribution, which is well known in applied statistics and is widely used in practice in the theory of life insurance. This distribution is characterized by the following important property: for young ages, it takes into account mortality from accidents, while with increasing age, the effect of accidents on mortality weakens. The quality criterion of the studied estimates is the empirical mean square error. It is shown that the empirical root-mean-square errors of estimates constructed from samples from the Makeham distribution and from samples of real data decrease with increasing volumes of observations.

Keywords: nonparametric estimation, whole life annuity, mean squared error (MSE), simulations

Введение

Современный этап развития общественных социально-экономических отношений требует нетривиальных подходов к идеологии расчета пенсионных рент [1, с. 13–46, 170–194], что связано:

– с влиянием на страховой рынок таких непредсказуемых явлений, как эпидемии, природные катастрофы, социальные катаклизмы и т.п. [2–4],

– с появлением новых видов страховых и пенсионных услуг [5, 6].

Согласно работе Г.И. Фалина пожизненная рента определяется как денежная сумма, выплачиваемая человеку раз в год в течение его жизни [1, с. 170–172]. Для удобства расчетов такую денежную сумму принимают равной условной единице. Таким образом, пожизненную ренту можно определить следующей формулой [1, с. 183–184; 7]:

$$\bar{a}_x(\delta) = \delta^{-1}(1 - \Phi(x, \delta)/S(x)), \quad (1)$$

где x – возраст человека, когда начинаются выплаты платежей, δ – интенсивность процентов, $S(x) = P(X > x)$ является функцией выживания случайной величины X , которая определяет продолжительность его жизни,

$$\Phi(x, \delta) = -e^{\delta x} \int_x^{\infty} e^{-\delta t} dS(t). \quad (2)$$

Суть пожизненной ренты состоит в следующем: заключивший договор клиент возраста x перечисляет компании сумму $\bar{a}_x(\delta)$ условных денежных единиц; затем компания будет в течение всей его жизни каждый год платить по одной условной единице денежных сумм. Понятно, что $\bar{a}_x(\delta) \gg 1$.

Рассмотрим задачу оценивания непрерывных пожизненных рент по выборке X_1, \dots, X_n продолжительностей жизни индивидуумов [8–10]. Использование классических методов статистической обработки данных часто не позволяет получать адекватные модели, на основе которых строится стратегия развития страховой компании. При использовании классических параметрических оценок и моделей требуется информация об изучаемом явлении с точностью до неизвестных параметров. На практике часто возникают проблемы с выбором подходящих параметрических оценок и моделей. Обработка данных с привлечением методов непараметрической статистики позволяет синтезировать простые и адекватные (с известными статистическими свойствами) оценки и модели в условиях, когда информация об изучаемом явлении носит общий характер [11].

В статье исследуются свойства непараметрических оценок пожизненной ренты (1), построенных по модельным и реаль-

ным данным продолжительностей жизни индивидуумов. Модельные данные генерируются согласно распределению Мэйкхама. Показывается, что эмпирические среднеквадратические ошибки (СКО) оценок, построенных по выборкам из распределения Мэйкхама, а также по выборкам реальных данных, убывают с ростом объемов наблюдений. Таким образом, качество оценивания улучшается с ростом объемов выборок.

Отметим, что полученные результаты оценивания ренты (1) распространяются на общий случай функционалов рент, описывающих, в частности, и новые виды страховых услуг [12, с. 52–63; 13].

Целью работы является исследование свойств непараметрических оценок пожизненной ренты по модельным и реальным данным продолжительностей жизни жителей одного из районов Томской области.

Проведем синтез оценки ренты (1). Сначала оценим $S(x)$ в формуле (1) эмпирической функцией выживания

$$S_n(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(X_i > x), \quad (3)$$

где X_1, \dots, X_n – случайная выборка продолжительностей жизни индивидуумов, $I(X_i > x)$ – индикатор события $X_i > x$, n – объем выборки. Как известно, эмпирическая функция выживания является непараметрической оценкой.

Подставив $S_n(x)$ (3) в функционал (2), имеем

$$\Phi_n(x, \delta) = \frac{e^{\delta x}}{n} \sum_{i=1}^n e^{-\delta X_i} I(X_i > x),$$

откуда согласно формуле (1) в качестве непараметрической оценки ренты получаем

$$\bar{a}_x^n(\delta) = \delta^{-1} \left(1 - \frac{e^{\delta x}}{S_n(x) \cdot n} \sum_{i=1}^n e^{-\delta X_i} I(X_i > x) \right) = \delta^{-1} \left(1 - \frac{\Phi_n(x, \delta)}{S_n(x)} \right). \quad (4)$$

Качество оценки пожизненной ренты $\bar{a}_x^n(\delta)$ (4) будем характеризовать ее СКО:

$$u^2(\bar{a}_x^n(\delta)) = E \left(\bar{a}_x^n(\delta) - \bar{a}_x(\delta) \right)^2.$$

Теорема [7]. Если функция выживания $S(x)$ непрерывна, $S(x) > 0$, то СКО оценки (4)

$$u^2(\bar{a}_x^n(\delta)) = \frac{\Phi(x, 2\delta)S(x) - \Phi^2(x, \delta)}{n\delta^2 S^3(x)} + O\left(\frac{1}{n^{3/2}}\right).$$

При моделировании рент ограничимся законом Мэйкхама, который для малых возрастов учитывает смертность от несчастных случаев, причем с увеличением возраста влияние несчастных случаев на смертность ослабевает [13–15].

Материалы и методы исследования

Итак, перейдем к оцениванию ренты по статистическим данным, полученным методом исключения для распределения Мэйкхама, которое определяется тремя параметрами A , B , α , для которой функция выживания [13–15]

$$S(x) = \exp \left[-Ax - \frac{B}{\alpha} (e^{\alpha x} - 1) \right],$$

а пожизненная рента $\bar{a}_x(A, B, \alpha, \delta)$ согласно формуле (1) принимает вид

$$\bar{a}_x(A, B, \alpha, \delta) = \frac{1 - \int_0^{\infty} (A + Be^{\alpha(x+t)}) \exp \left[-(\delta + A)t - \frac{B}{\alpha} (e^{\alpha(x+t)} - e^{\alpha x}) \right] dt}{\delta}, \quad (5)$$

где параметр A учитывает влияние несчастных случаев на смертность, а величина $Be^{\alpha x}$ – влияние возраста на смертность.

Интегралы в (5) вычисляются приближенно методом трапеций при $\delta = 0,1$, $A = 0,0007$, $B = 0,00005$, $\alpha = 0,092$. Приведем на рис. 1 график соответствующей плотности вероятности Мэйкхама $f(x) = -S'(x)$.

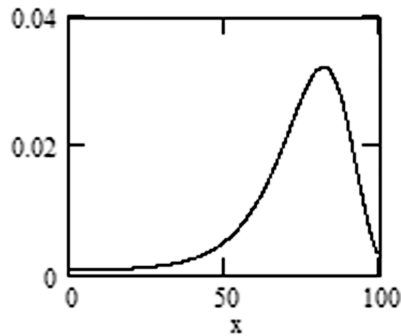


Рис. 1. Плотность вероятности Мэйкхама при $A = 0,0007$, $B = 0,00005$, $\alpha = 0,092$

В табл. 1 приводятся теоретические значения ренты, вычисленные по формуле (5).

Таблица 1

Величины ренты (5) для различных возрастов x
при $A = 0,0007$, $B = 0,00005$, $\alpha = 0,092$, $\delta = 0,1$

x лет	10	20	30	40	50	60	70	80	90
\bar{a}_x	9,87	9,79	9,64	9,32	8,74	7,76	6,31	4,54	2,81

Зависимости ренты $\bar{a}_x(0,0007;0,00005;0,092;0,1)$ (5) и их оценок (4)

$$\bar{a}_x^n(0,1) = \frac{1}{0,1} \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^n e^{-0,1(X_i-x)} I(X_i > x)}{\sum_{i=1}^n I(X_i > x)} \right) \quad (6)$$

от возраста x для $n = 50, 100, 500$ из распределения Мэйкхама представлены на рис. 2.

Теперь рассмотрим оценивание ренты по реальным данным. В одном из районов Томской области было зарегистрировано 410 смертей (2001 г.), на основании чего была получена исходная выборка продолжительностей жизни объема $n = 410$. Построены непараметрические оценки (6) ренты $\bar{a}_x(0,1)$ по всей исходной выборке, а также по случайным выборкам объема 50, 100, 250, которые состоят из элементов исходной выборки. Оценку ренты $\bar{a}_x^{410}(0,1)$, построенную по всей выборке, назовем эталонной оценкой.

Оценки ренты (6) для $n = 50, 100, 250, 410$ и $x \in (0, 90)$ представлены на рис. 3.

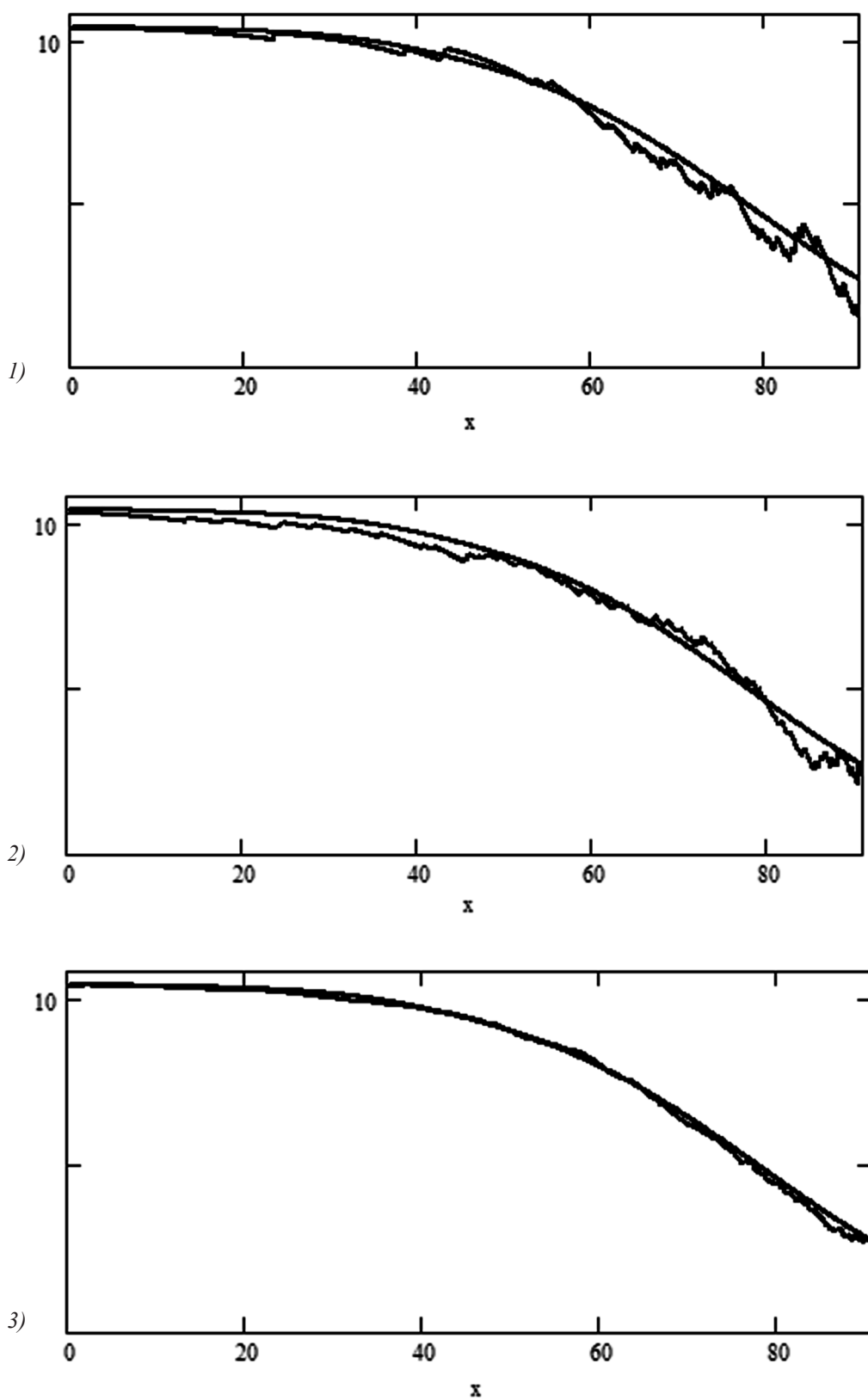


Рис. 2. Зависимость ренты $\bar{a}_x(0,0007;0,00005;0,092;0,1)$ (гладкая функция) и ее оценки $\bar{a}_x^n(0,1)$ (пилообразные функции) от возраста x при n : 1) 50; 2) 100; 3) 500

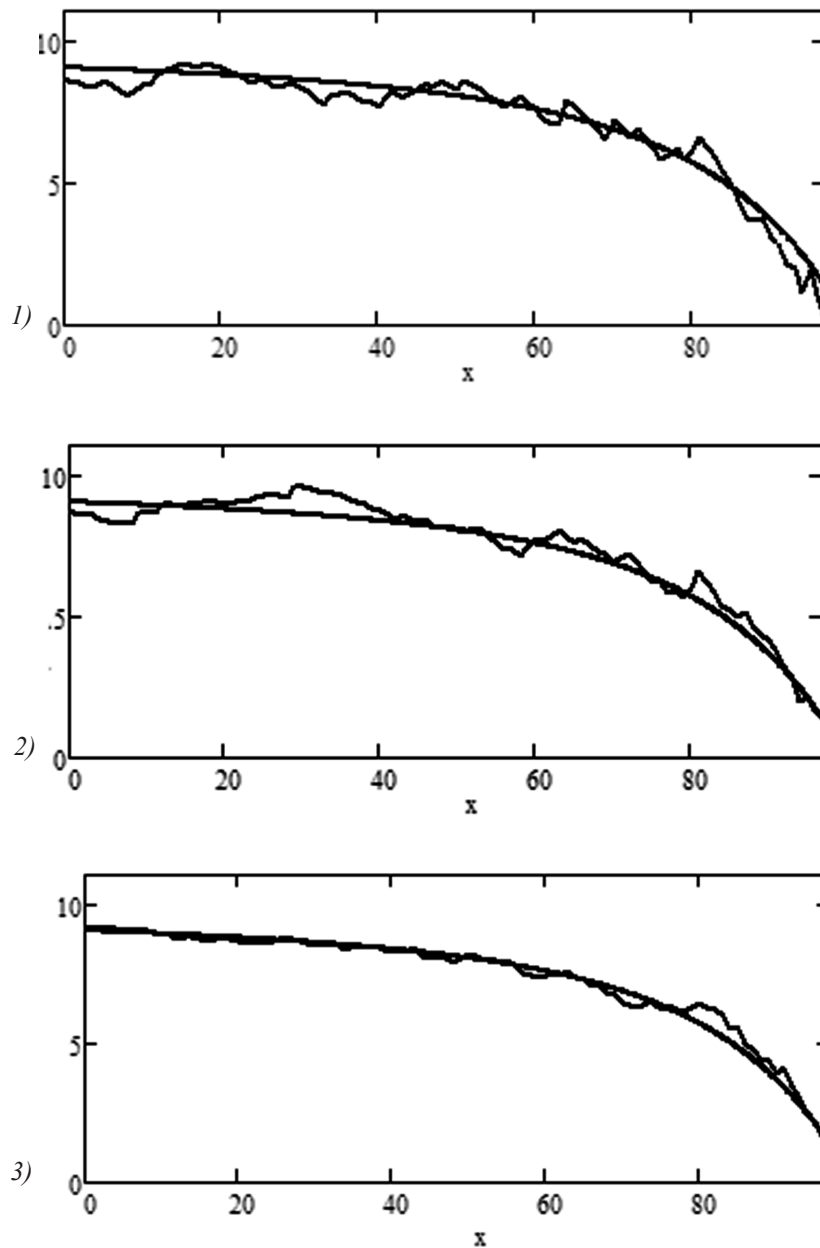


Рис. 3. Эталонные оценки ренты $\bar{a}_x^{410}(0,1)$ (б) (гладкая функция) и оценки $\bar{a}_x^n(0,1)$ (б) (пилообразные функции) для n : 1) 50; 2) 100; 3) 250

Результаты исследования и их обсуждение

Из рис. 2 следует, что модули разностей $|\bar{a}_x^n(0,1) - \bar{a}_x(0,0007;0,00005;0,092;0,1)|$ между оценками рент $\bar{a}_x^n(0,1)$ и истинной рентой $\bar{a}_x(0,0007;0,00005;0,092;0,1)$ с ростом n стремятся к нулю для каждого $x \in (0,90)$.

Критерием качества оценок (б) может служить эмпирическая СКО

$$G(n;0,0007;0,00005;0,092;0,1) = \frac{1}{100} \sum_{x=0}^{99} (\bar{a}_x(0,0007;0,00005;0,092;0,1) - \bar{a}_x^n(0,1))^2. \quad (7)$$

В табл. 2 приводятся для различных n значения эмпирических СКО (7).

Таблица 2

Значения эмпирических СКО (7) для оценок рент (6) при различных n

N	50	100	250	500
$G(n; 0, 0007; 0, 00005; 0, 092; 0, 1)$	0,0475	0,00591	0,00062	0,00093

Видим, что согласно табл. 2 качество оценивания улучшается с ростом n .

Аналогичные выводы справедливы и при использовании оценок рент по реальным данным. Из рис. 3 следует, что модули разностей $|\bar{a}_x^n(0,1) - \bar{a}_x^{410}(0,1)|$ между оценками рент $\bar{a}_x^n(0,1)$ и эталонной рентой $\bar{a}_x^{410}(0,1)$ с ростом n стремятся к нулю для каждого $x \in (0, 90)$.

Критерием качества оценок (6), построенных по реальным выборкам объема $n = 50, 100, 250$ относительно эталонной ренты, возьмем

$$G(n; 0, 1) = \frac{1}{100} \sum_{x=0}^{99} (\bar{a}_x^{410}(0, 1) - \bar{a}_x^n(0, 1))^2. \quad (8)$$

В табл. 3 приводятся значения эмпирических СКО (8) для $n = 50, 100, 250$.

Таблица 3

Значения эмпирических СКО (8) для оценок рент (6) при различных n

n	50	100	250
$G(n)$	0,456	0,247	0,104

Согласно табл. 3 качество оценивания также улучшается с ростом n .

Заключение

В статье изучаются свойства оценок пожизненных рент, построенных по модельным и реальным данным. Модельные данные генерируются методом исключения согласно распределению Мэйкхама, которое широко используется на практике. Показывается, что эмпирические СКО оценок, построенных по выборкам из распределения Мэйкхама (7) и по выборкам реальных данных (8), уменьшаются с ростом объемов выборок. Это подтверждает состоятельность оценок согласно утверждению теоремы о СКО оценки ренты (4).

Список литературы

1. Фалин Г.И. Математические основы теории страхования жизни и пенсионных схем. М.: Анкил, 2002. 262 с.
2. Аль-Натор М.С., Аль-Натор С.В., Соловьев А.К. Актуарно-статистическое обоснование пенсионного возраста в условиях социально-экономической неопределенности // Современная математика и концепции инновационного математического образования. 2018. Т. 5, № 1. С. 144–148.
3. Ованесян Н.М., Мидлер Е.А. Долгосрочное страхование жизни как фактор устойчивого развития рынка страховых услуг в инфляционной среде // Финансовые исследования. 2016. № 1 (50). С. 128–134.
4. Роиц В.Д. Пути совершенствования страхования рисков профессиональных заболеваний // Охрана и экономика труда. 2013. № 2 (23). С. 4–14.
5. Соловьев А.К. Риски прогнозирования пенсионной реформы в условиях цифровизации // Вестник кафедры статистики Российского экономического университета имени Г.В. Плеханова: Статистические исследования социально-экономического развития России и перспективы устойчивого роста: материалы и доклады / Под общ. ред. Н.А. Садовниковой. М., 2018. С. 257–260.
6. Winter P., Planchet F. Modern tontines as a pension solution: a practical overview premium // European Actuarial Journal. 2022. Vol. 12. P. 3–32.
7. Губина О.В., Кошкин Г.М. Оценка актуарной современной стоимости полной непрерывной пожизненной ренты // Вестник ТГУ. Управление, вычислительная техника и информатика. 2015. № 1 (30). С. 38–43.
8. Кокина Е.П., Трегубова А.А. Формирование тарифных классов страхования: применение статистических методов // Финансовые исследования. 2015. № 2 (47). С. 115–122.
9. Awondo S., Ramirez O., Datta G.S., Colson G., Fonsah E.G. Estimation of Crop Yields and Insurance Premiums Using a Shrinkage Estimator // North American Actuarial Journal. 2018. Vol. 22, Is. 2. P. 289–308.
10. Губина О.В., Кошкин Г.М. Оценка современной стоимости n -летней ренты для смешанного страхования жизни // Вестник ТГУ. Управление, вычислительная техника и информатика. 2020. № 50. С. 39–46.
11. Hu J., Hong L. A nonparametric sequential learning procedure for estimating the pure premium // European Actuarial Journal. 2022. Vol. 2. P. 485–502.
12. Кошкин Г.М. Введение в математику страхования жизни. Томск: ТГУ, 2004. 112 с.
13. Koshkin G.M., Gubina O.V. Estimation of the Present Values of Life Annuities for the Different Actuarial Models // Proceedings of the Second International Symposium on Stochastic Models, in Reliability Engineering, Life Science, and Operations Management (Beer Sheva, Israel, February 15–18, 2016). Conference Publishing Services. The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc. 2016. P. 506–510.
14. Castellares F., Patricio S.C., Lemonte A. On the Gompertz – Makeham law: A useful mortality model to deal with human mortality // Brazilian Journal of Probability and Statistics. 2022. Vol. 36, Is. 3. P. 613–639.
15. Bowie D.C. Analytic expression for annuities based on Makeham – Beard mortality laws // Annals of Actuarial Science. 2021. Vol. 15. P. 1–13.

СТАТЬЯ

УДК 615.212:577.151.042:547.583.5

ПОИСК ДЕСКРИПТОРА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ 2**Андрюков К.В.**

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь,
e-mail: k_andrukov@mail.ru*

Цель исследования заключается в проведении поиска описательной числовой структурной характеристики аналгетической активности в ряду амидов и гидразидов N-замещенных антралиловых кислот, исследованием межмолекулярных взаимодействий молекулярной стыковкой по интерлейкину 2. Статистическую обработку, основанную на корреляции, автор проводил с использованием Microsoft Excel 2007 и пакета Statistica 10. Молекулярное моделирование в отношении интерлейкина 2 изучено с использованием Autodock 4 и MGL Tools. Проведен анализ взаимодействия анализируемых веществ с биомолекулой интерлейкин 2. Выполнен корреляционный отбор методом постановки и выравнивания корреляционным анализом зависимости энергии докинга от аналгетической активности. Оценка аналгетической активности проведена по методике горячая пластинка в секундах. Корреляционному анализу подвергались полученные данные из десяти конформаций по каждому соединению. Всего было изучено 24 вещества. В поиске зависимости, основанной на молекулярной стыковке с интерлейкином 2, автор применил результаты моделирования, при связывании лиганда с участком биомолекулы. Проведена оценка взаимодействия веществ с ферментом интерлейкин 2 при помощи изучения корреляционной зависимости энергии взаимодействия с аналгетической активностью. Показана достаточно сильная зависимость, равная 0,720.

Ключевые слова: антралиловая кислота, молекулярный докинг, корреляция, интерлейкин 2, аналгетическая активность

SEARCH FOR A DESCRIPTOR OF ANALGESIC ACTIVITY IN A SERIES OF AMIDES AND HYDRAZIDES OF N-SUBSTITUTED ANTHRANILIC ACIDS BY MOLECULAR DOCKING BY INTERLEUKIN 2**Andryukov K.V.**

*Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru*

Purpose of the study is to search for descriptive numerical structural characteristics of analgesic activity in a few amides and hydrazides of N-substituted anthranilic acids, by studying intermolecular interactions by molecular interleukin 2 docking. The author carried out statistical processing based on correlation using Microsoft Excel 2007 and the Statistica 10 package. Molecular modeling with respect to interleukin 2 has been studied using Autodock 4 and MGL Tools. The analysis of the interaction of the analyzed substances with the bio-target interleukin 2 was carried out. Correlation selection was performed by the method of formulation and alignment by correlation analysis of the dependence of docking energy on analgesic activity. Analgesic activity was assessed using the hot plate method in seconds. The data obtained from ten conformations for each compound were subjected to correlation analysis. A total of 24 substances were studied. In the search for a dependence based on molecular docking with interleukin 2, the author applied the simulation results when binding a ligand to a biomolecule site. The interaction of substances with the interleukin 2 enzyme was evaluated by studying the correlation dependence of the interaction energy with analgesic activity. So far, there is a fairly strong dependence, equal to 0,720.

Keywords: anthranilic acid, molecular docking, correlation, interleukin 2, analgesic activity

Введение

Огромные затраты и время, затрачиваемые на разработку новых лекарств, подчеркивают необходимость «кардинального изменения» парадигмы создания лекарств. Необходимость своевременной адаптации и применения подходов компьютерного моделирования (*in silico*) в фармацевтических исследованиях широко признана, и ожидается, что это улучшит общую согласованность процесса разработки лекарств [1].

Использование вычислительных методов при поиске и разработке лекарств в настоящее время регулярно используется в качестве инструмента для определения приоритетов экспериментов на каждом этапе процесса. По истечении времени, при проведении исследования, соединение может выходить из строя в процессе разработки, тем дороже оно обходится, следовательно, крайне желательно предсказать этот сбой на ранней стадии процесса разработки ле-

карственного средства. Количественная оценка характеристики химических структур является основным направлением в изучении взаимосвязей структуры и активности. Информатика и вычислительная химия потенциально могут сыграть важную и разнообразную роль в разработке библиотек, предшествующих синтезу, поскольку невозможно синтезировать каждую молекулу, которая может быть получена. В последние годы изучению взаимосвязи «структура – активность» уделяется значительное внимание, поскольку они могут быть получены непосредственно из молекулярной структуры без особых экспериментальных усилий [2]. Прогнозирование биологической активности лиганда является ключевой проблемой в разработке лекарств. Статистические подходы на основе лигандов часто затрудняются шумом из-за недостаточной выборки: количество молекул, которые, как известно, активны или неактивны, значительно меньше количества возможных химических характеристик, которые могут определять связывание [3].

Успех подходов, связанных с количественным моделированием активности от структуры, можно объяснить возможностью определения приоритета будущих виртуальных аналогов перед синтезом. Методы изучения взаимосвязей, основанные на математическом сравнении связи – перспективны [4].

Цель исследования заключается в проведении поиска числовой структурной характеристики анальгетической активности в ряду амидов и гидразидов N-замещенных антралиловых кислот исследованием взаимодействия молекулярной стыковкой по интерлейкину 2.

Материалы и методы исследования

Статистическую обработку, построенную на корреляции, автор проводил с применением Microsoft Excel 2007 и пакета Statistica 10. Молекулярная стыковка в отношении интерлейкина 2 изучена при помощи программ изучения стыковки Autodock 4 и MGL Tools. Модель биомолекулы (PDB ID code: 1m48 [5]). Обезболивающий эффект определен на модели горячей пластинки, в секундах.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе изучения было выяснено, что в качестве участка стыковки и ориентирования изучаемых молекул, декартовых координат точки – кластера, полученный на основе ацетилсалициловой кислоты (АСК), как вещества, обладающего противовоспалитель-

ным и обезболивающим эффектом. Кластер состоит из структур, найденных по результатам стыковки с биомолекулой (интерлейкин 2 (ИЛ-2)), и наименьшим значением потенциальной энергии стыковки ($Be = -5,22$ ккал/моль) (рис. 1).

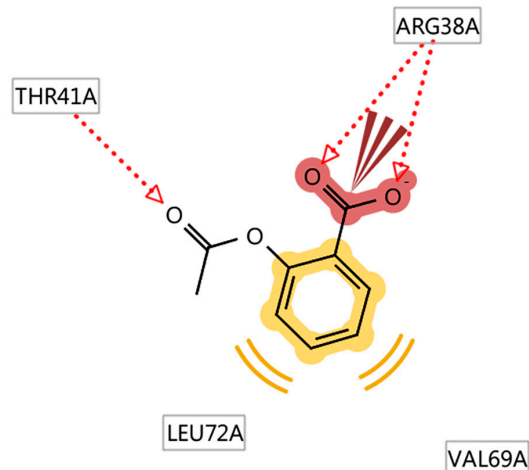


Рис. 1. Область связывания анализируемой АСК с ИЛ-2

Область связывания АСК по биомолекуле интерлейкина 2 включает в себя липофильные области по остаткам аминокислот: лейцин 72 (LEU72A) и валин 69 (VAL62A)). Ионное и водород-связанное взаимодействие с формированием связей кислорода карбонильной группы по остатку аргинина 38, и ацетильного фрагмента по сложной эфирной группе.

При использовании кластера молекулярная стыковка происходит по четырем фрагментам аминокислот: лейцин 72 (LEU72A), валин 69 (VAL62A), треонин 41 (THR41A) и аргинин 38 (ARG38A)).

Изучение молекулярной стыковки по интерлейкину 2 и корреляционное моделирование проведено для выборки из 24 веществ (рис. 3): амиды и гидразиды N-замещенных антралиловых кислот, общая формула которых представлена на рис. 2.

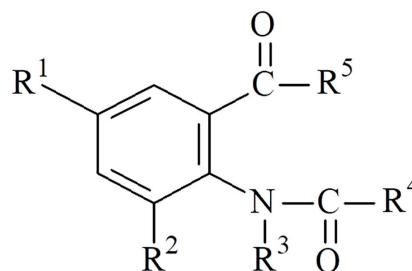
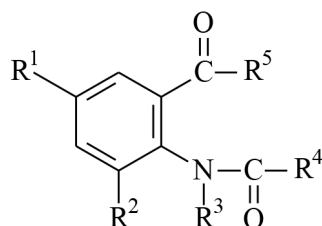


Рис. 2. Строение исследуемых веществ I-XXIV, которые изучены в работе, с радикалами: R^1, R^2, R^3, R^4, R^5



- $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (I);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = 2\text{-furyl}, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (II);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (III);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = 3,4,5\text{-(OCH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (IV);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{COOC}_2\text{H}_5, R^5 = \text{NH NHCOCOC}_2\text{H}_5$ (V);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^5 = \text{NH NH}_2$ (VI);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (VII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^5 = \text{NH (CH}_2)_2\text{N(C}_2\text{H}_5)_2$ (VIII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ (IX);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = H, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH CH}_3$ (X);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = H, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (XI);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = H, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (XII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{adamantyl}, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (XIII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{COOC}_2\text{H}_5, R^5 = \text{NH C}_6\text{H}_{11}$ (cyclohexyl) (XIV);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{COOC}_2\text{H}_5, R^5 = 4\text{-morpholinyl}$ (XV);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^5 = \text{NH (CH}_2)_2\text{CH(CH}_3)_2$ (XVI);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = \text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^5 = \text{NH CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (XVII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CClCH}_3, R^4 = \text{adamantyl}, R^5 = \text{NH } 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (XVIII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH } 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (XIX);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH } 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (XX);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CClCH}_3, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH } 5\text{-bromopyridine-2-yl}$ (XXI);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^4 = \text{C}_6\text{H}_5, R^5 = \text{NH } 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (XXII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CClCH}_3, R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{NH } 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (XXIII);
 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CClCH}_3, R^4 = \text{CH}_2\text{Cl}, R^5 = \text{NH } 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (XXIV).

Рис. 3. Структура изучаемых соединений I–XXIV

Для класса веществ, которые исследуются, характерен широкий спектр биологической активности [6, 7].

В результате проведенного молекулярного докинга, основанного на кластере с координатами ($x = -4,560, y = 11,693, z = -11,274$), автором получены результаты, которые описаны в табл. 1. По каждому производному (I–XXIV) представлены данные: 10 результатов молекулярной стыковки в виде значений энергий по ИЛ 2 (binding energy ($Be_{ил2}$)).

Выполнен корреляционный отбор методом подстановки и выравнивания по коэффициенту корреляции результатов молекулярного докинга по связи с анальгетической активностью.

Для определения АА использована методика горячая пластинка, данные приведены в секундах (с). Данные, полученные из десяти конформаций по каждому соединению, были подвергнуты статистическому анализу.

Таблица 1

Анальгетическая активность и энергии стыковки анализируемых соединений (I–XXIV) по ИЛ 2

№	Энергия связывания (Be) по конформациям (Be _{ил 2})										AA _{эсп.} , с
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
I	-6,47	-4,53	-5,19	-5,35	-4,9	-5,52	-5,45	-5,54	-7,00	-4,75	17,4
II	-4,80	-4,45	-4,19	-5,23	-5,3	-4,48	-4,55	-4,37	-4,74	-4,80	31,8
III	-5,75	-5,30	-4,82	-6,01	-5,88	-5,08	-5,6	-4,71	-5,17	-4,72	23,0
IV	-3,96	-3,43	-4,37	-5,22	-3,12	-3,76	-2,88	-3,44	-4,30	-3,34	24,4
V	-5,36	-3,53	-4,01	-3,44	-4,60	-3,12	-3,27	-3,39	-3,23	-3,86	26,0
VI	-4,39	-5,42	-5,22	-4,62	-4,77	-4,03	-3,33	-3,52	-3,92	-5,13	36,6
VII	-5,01	-5,26	-5,63	-4,38	-4,74	-3,17	-3,88	-4,26	-4,47	-3,89	31,6
VIII	-3,18	-3,12	-3,10	-3,49	-2,17	-2,08	-3,01	-4,6	-3,69	-3,33	31,3
IX	-3,94	-4,06	-3,82	-3,25	-4,21	-3,89	-3,74	-4,54	-4,67	-3,24	27,0
X	-4,86	-5,03	-5,08	-4,72	-4,34	-5,29	-5,06	-5,23	-5,17	-5,15	21,4
XI	-4,29	-4,72	-3,97	-3,82	-4,52	-4,07	-4,15	-4,45	-4,22	-3,56	19,0
XII	-6,16	-6,37	-5,73	-5,53	-5,67	-5,46	-5,43	-5,00	-4,85	-5,57	27,4
XIII	-4,05	-4,53	-6,14	-4,88	-4,63	-4,41	-4,13	-4,77	-4,35	-4,83	27,0
XIV	-4,11	-4,33	-5,37	-5,2	-4,76	-4,94	-3,93	-4,72	-4,67	-4,74	31,0
XV	-4,28	-4,49	-3,88	-4,28	-3,78	-3,90	-4,32	-3,98	-4,21	-4,47	25,0
XVI	-4,53	-4,28	-3,18	-3,72	-4,53	-4,76	-3,38	-3,24	-4,36	-4,76	28,0
XVII	-4,00	-4,53	-3,27	-2,76	-4,14	-3,20	-4,14	-4,73	-2,59	-3,70	41,3
XVIII	-3,68	-4,89	-4,83	-4,98	-5,14	-5,39	-5,09	-4,88	-4,38	-3,89	11,0
XIX	-5,25	-5,28	-4,54	-4,81	-5,25	-5,17	-5,04	-4,90	-5,35	-4,50	29,0
XX	-5,04	-5,62	-5,63	-5,23	-5,42	-5,21	-5,48	-4,64	-5,40	-5,01	17,0
XXI	-5,10	-5,2	-4,88	-5,17	-5,74	-5,71	-4,90	-5,27	-5,35	-5,28	27,0
XXII	-5,23	-4,64	-5,35	-4,77	-5,51	-4,11	-5,40	-4,88	-4,61	-5,05	13,6
XXIII	-5,63	-5,47	-5,36	-5,20	-5,18	-5,66	-5,23	-6,02	-5,72	-5,43	21,2
XXIV	-5,57	-5,19	-4,78	-4,57	-5,07	-4,36	-5,47	-5,01	-5,56	-5,26	15,2

Всего изучено 24 соединения (I–XXIV). Проведена оценка взаимодействия исследуемых веществ с активным участком ИЛ-2 по энергии связывания. Вещества с AA: 25 с и более, энергетически взаимодействуют с участком мишени при Be_{ил-2} в диапазоне от -4,49 до -5,42 ккал/моль.

Энергетически коррелируемое взаимодействие позволяет предположить наличие пространственной области биомишени, обеспечивающей контакт с ИЛ-2. Наличие области взаимодействия подтверждается проведением исследования с использованием трехмерного моделирования AA, осуществлен поиск дескриптора AA на основе энергии докинга, выраженной в ккал/моль. Поиск дескриптора осуществлялся методом линейаризации, выравнивая выборку относительно прямой линии, достигая максимальной линейности, что является следствием

проводимого изучения, проведением обучения дескриптора на количественную связанность с AA (Be_{ил-2 AA}).

Выбор конформаций представлен в табл. 2. В ходе изучения было выявлено, что все соединения имеют высокие показатели стыковки при взаимодействии с различными аминокислотными остатками: аргинин (ARG38), треонин (THR41) и лизин (LYS43). Анализ результатов молекулярного докинга показал, что корреляционный анализ в области поиска дескриптора AA позволяет проводить отбор конформаций вне зависимости от одного пространственного кластера.

По данным, приведенным в табл. 2, обнаружено наличие нескольких кластеров, поэтому обработка выборки только по одному кластеру не приведет к получению целевого результата.

Таблица 2

Результаты взаимодействия анализируемого ряда лигандов с ИЛ-2 по зависимости с $AA_{\text{эксп.}}$

№ соединения	Конформация №	Н-связь (ИЛ-2)	$Ve_{\text{ИЛ-2}}$	$Ki_{\text{ИЛ-2}}, \text{мкмоль}$	$Ime_{\text{ИЛ-2}}$	RMSD ref	$AA_{\text{эксп.}}, \text{с}$
I	2	THR41	-4,53	479,03	-6,02	8,13	17,4
II	5	ARG38, THR41	-5,3	129,92	-6,79	3,76	31,8
III	8	нет	-4,71	350,25	-6,50	5,03	23,0
IV	3	ARG38, THR41	-4,37	628,22	-6,75	3,80	24,4
V	5	ARG38, THR41	-4,60	422,17	-7,29	6,06	26,0
VI	2	ARG38, THR41	-5,42	106,39	-7,21	3,08	36,6
VII	2	ARG38, THR41	-5,26	140,59	-7,34	3,18	31,6
VIII	8	ARG38, THR41	-4,6	421,83	-7,59	5,08	31,3
IX	9	ARG38, THR41	-4,67	374,69	-6,76	4,07	27,0
X	5	ARG38	-4,34	655,09	-4,94	4,28	21,4
XI	7	нет	-4,15	913,47	-5,64	5,31	19,0
XII	9	нет	-4,85	278,05	-6,04	5,77	27,4
XIII	10	LYS43, THR41	-4,83	286,09	-6,33	2,01	27,0
XIV	4	ARG38, THR41	-5,2	154,39	-6,99	3,34	31,0
XV	2	ARG38	-4,49	509,07	-5,98	3,69	25,0
XVI	10	ARG38	-4,76	326,03	-7,14	3,76	28,0
XVII	8	ARG38, THR41	-4,73	343,64	-7,11	2,95	41,3
XVIII	1	LYS43	-3,68	2,0	-5,47	7,89	11,0
XIX	8	ARG38	-4,9	256,59	-6,39	4,95	29,0
XX	8	THR41	-4,64	400,25	-6,13	6,09	17,0
XXI	3	THR41	-4,88	262,63	-6,38	6,85	27,0
XXII	6	ARG38, THR41	-4,11	976,66	-5,90	3,60	13,6
XXIII	5	THR41	-5,18	159,23	-6,67	5,92	21,2
XXIV	6	THR41	-4,36	632,42	-6,15	5,84	15,2

Проведено описание коррелируемого кластера поиска анализируемого ряда лигандов по результатам анализа Statistica 10 и простого регрессионного анализа. Результаты отбора докинг-конформаций описаны значимым уравнением линейной регрессии ($p < 0,05$), с коэффициентом корреляции равным 0,720:

$$Ve_{\text{ИЛ-2 AA}} = -3,6629 - 0,0408 \times AA$$

$$(R = 0,720; F = 23,71;$$

$$p = 0,00007; S = 0,29; N = 24).$$

Заключение

Проведена оценка взаимодействия исследуемых соединений с интерлейкином 2, с использованием корреляционного анализа с анальгетической активностью. В ходе проведенного исследования обнаружен коэффициент корреляции R, равный 0,720. Предложенная автором методика, получения направленного дескриптора биоактивности, дает возможность объединить несколько пространственных кластеров в один, связанный с биоактивностью. Параллельно с продолжением расчета взаимосвязи

«структура – аналгетическая активность» в ряду анализируемых лигандов ряда, показана возможность анализа биомишени, для выявления биоактивных соединений.

Список литературы

1. Dutt R., Madan A.K. Development and application of novel molecular descriptors for predicting biological activity // *Medicinal Chemistry Research*. 2017. Vol. 26. P. 1988–2006. DOI: 10.1007/s00044-017-1906-x
2. Sahoo S., Adhikari C., Kuanar M., Mishra B. A short review of the generation of molecular descriptors and their applications in quantitative structure property/activity relationships // *Current computer-aided drug design*. 2016. Vol. 12, Is. 3. P. 181–205.
3. Lee A.A., Yang Q., Bassyouni A., Butler C.R., Hou X., Jenkinson S., Price D.A. Ligand biological activity predicted by cleaning positive and negative chemical correlations // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. Vol. 116, Is. 9. P. 3373–3378.
4. Toropov A.A., Toropova A.P., Leszczynska D., Leszczynski J. “Ideal correlations” for biological activity of peptides // *BioSystems*. 2019. Vol. 181. P. 51–57.
5. Arkin M.R., Randal M., DeLano W.L., Hyde J., Luong T.N., Oslob J.D., Raphael D.R., Taylor L., Wang J., McDowell R.S., Wells J.A., Braisted A.C. Binding of small molecules to an adaptive protein-protein interface // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100 (4). P. 1603–1608.
6. Niu C., Zong Z., Zhang X., Wu R., Li N., Wang H., Caifeng B., Fan Y. Synthesis, structures and biological activity of novel complexes with trifluorinated anthranilic acid derivatives // *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1194. P. 42–47.
7. Ragipindi A.R., Vanka K.R., Bhavani R., Bhavani B. Synthesis and antibacterial activity of some novel hydrazone derivatives of anthranilic acid // *World J. Pharm. Res*. 2015. Vol. 4, Is. 11. P. 1219–1229.