

ISSN 2223-2966



СОВРЕМЕННАЯ НАУКА:  
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

№12 2022 (ДЕКАБРЬ)

Учредитель журнала  
Общество с ограниченной ответственностью  
**«НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»**

Журнал издается с 2011 года.

### Редакция:

Главный редактор  
**А.В. Царегородцев**  
Выпускающий редактор  
**Ю.Б. Миндлин**

Подписной индекс издания  
в каталоге агентства «Пресса России» — 80016  
В течение года можно произвести подписку  
на журнал непосредственно в редакции.

### Издатель:

Общество с ограниченной ответственностью  
**«Научные технологии»**

Адрес редакции и издателя:  
109443, Москва, Волгоградский пр-т, 116-1-10  
Тел./факс: 8(495) 142 8681  
E-mail: [redaktor@nauteh.ru](mailto:redaktor@nauteh.ru)  
<http://www.nauteh-journal.ru>

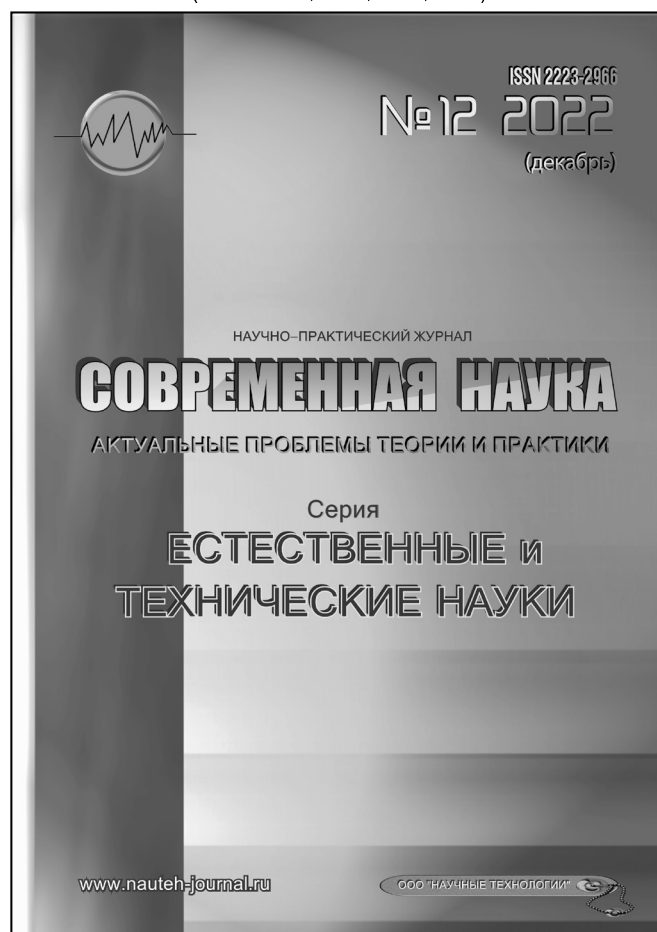
Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС 77-44912 от 04.05.2011 г.

Научно-практический журнал

Scientific and practical journal

(BAK – 1.2.2, 1.5.x, 2.3.x, 3.1.x)



### В НОМЕРЕ:

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ, ИНФОРМАТИКА,  
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА  
И УПРАВЛЕНИЕ,  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Авторы статей несут полную ответственность  
за точность приведенных сведений, данных и дат.

При перепечатке ссылка на журнал  
«Современная наука»:  
Актualityные проблемы теории и практики» обязательна.

Журнал отпечатан в типографии  
ООО «КОПИ-ПРИНТ» тел./факс: (495) 973-8296  
Подписано в печать 20.12.2022 г. Формат 84x108 1/16  
Печать цифровая Заказ № 0000 Тираж 2000 экз.

ISSN 2223-2966



# Редакционный совет

**Атаев Алевдин Рашитханович** — д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет

**Безруких Марьям Моисеевна** — д.б.н., профессор, Институт возрастной физиологии РАО

**Бекетов Сергей Валериевич** — д.б.н., ФГБНУ НИИ Пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева

**Белых Владимир Иванович** — Д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Грачев Николай Николаевич** — доктор высшей степени в области технических наук (DoctorHabilitatus), профессор, Московский государственный институт электроники и математики НИУ ВШЭ (технический университет)

**Гусева Анна Ивановна** — д.т.н., профессор, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Зубкова Валентина Михайловна** — д.б.н., профессор, Российский государственный социальный университет

**Каллаев Нажмудин Омаркадиевич** — д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет

**Квасов Андрей Иванович** — д.т.н., профессор, Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д. Серикбаева

**Корнеев Андрей Матиславович** — д.т.н., профессор, Липецкий государственный технический университет

**Корягина Наталья Александровна** — д.м.н., доцент, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кравец Бронислава Борисовна** — д.м.н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кулик Сергей Дмитриевич** — д.т.н., с.н.с., Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Матвеев Всеволод Борисович** — д.м.н., профессор, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, член-корреспондент РАН

**Надежкин Сергей Михайлович** — д.б.н., профессор, Всероссийский НИИ селекции и семеноводства овощных культур Россельхозакадемии

**Овезов Алексей Мурадович** — д.м.н., доцент, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

**Олейникова Светлана Александровна** — д.т.н., доцент, Воронежский государственный технический университет

**Рахимов Ильгизар Ильясович** — д.б.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет

**Ромашкова Оксана Николаевна** — д.т.н., профессор, Московский городской педагогический университет

**Симаков Юрий Георгиевич** — д.б.н., профессор, Московский государственный университет им. К.Г. Разумовского (ПКУ)

**Симоненков Алексей Павлович** — д.м.н., профессор, независимый эксперт

**Трапезов Олег Васильевич** — д.б.н., в.н.с., ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»

**Федорова Оксана Ивановна** — д.б.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

**Харитонов Михаил Анатольевич** — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## Общая биология

**Божко С.Н., Горбунова Ю.С., Яблонских Л.А.** — Физико-химические свойства донных отложений террасовых водоемов междуречья Воронеж-Усмань

*Bozhko S., Gorbunova Y., Yablonskikh L.* — Physico-chemical properties of bottom sediments of terrace water bodies in the voronezh-usman interfluous . . . . . 7

**Джамалов З.З., Кемалов Р.А.** — Современное состояние и пути совершенствования производства биоэтанола из виноградной выжимки с использованием дрожжей *Saccharomyces cerevisie*

*Jamalov Z., Kemalov R.* — The current state and ways to improve the production of bioethanol from grape pomace using yeast *Saccharomyces cerevisiae* . . . . . 11

**Мирзаева Ш.А., Ганбаров Х.Г.** — Протеолитическая активность молочнокислых бактерий, выделенных из филлосферы растений

*Mirzaeva Sh., Ganbarov Kh.* — Proteolytic activity of lactic bacteria isolated from the phyllosphere of plants . . . . . 19

**Млынар Е.В.** — Актуальные вопросы сохранения прибрежных экосистем Хабаровского края

*Mlynar Ev.* — Topical issues of conservation of coastal ecosystems of the Khabarovsk Territory . . . . . 23

**Ондар М.М., Самдан А.М., Ооржак А.В.** — Растительность эоловых песков урочища Шолы (Центрально-тувинская котловина, республика Тыва)

*Ondar M., Samdan A., Oorzhak A.* — vegetation of aeolian sands OF THE locality «Sholy» (central Tuva basin, republic of Tyva). . . . . 26

**Саркисянц Л.О., Бибаева Л.В., Цуцьева А.Л.** — Форма листьев в качестве биоиндикационного показателя нарушений стабильности развития *betula pendula* Roth в градиенте автотранспортного загрязнения (на примере г. Владикавказа РСО-Алания)

*Sarkisyants L., Bikbaeva L., Tsutsieva A.* — Leaf shape as a bioindicative indicator of violations of the stability of *betula pendula* Roth development in the gradient of road pollution (on the example of Vladikavkaz, RSO-Alania) . . . . . 32

**Соболев А.В., Дадабаев Г.М., Караев А.В., Атажанов У.У., Петросян М.В., Зубкова С.А.** — Тетрада Фалло с битрункальным отхождением общих сонных артерий и низкорасположенной абберантной правой подключичной артерии (a.lusoria) у больной 7 месяцев

*Sobolev A., Dadabaev G., Karaev A., Atazhanov U., Petrosian M., Zubkova S.* — Tetralogy of Fallot with bitruncal discharge of common carotid arteries and low-lying aberrant right subclavian artery (a.lusoria) in a patient of 7 months . . . . . 45

**Фомичева Е.М., Большакова В.В.** — Изменение биологических параметров пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894 при действии нитрата свинца

*Fomicheva E., Bolshakova V.* — Changes in the biological parameters of freshwater shell *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894 under the action of lead nitrate. . . . . 52

**Цехомский А.В., Ковтуновская И.В.** — Изучение ультраструктурной организации мембранного комплекса митохондриального энергетического аппарата

*Tsekhomsky A., Kovtunovskaya I.* — Study of the ultrastructural organization of the mitochondrial energy apparatus. . . . . 57

Информатика, вычислительная техника и управление	
<b>Асадуллина Г.С.</b> — Особенности построения шины данных для проприетарных форматов данных для промышленной BIM технологии <i>Asadullina G.</i> — Particularity of building a data bus for proprietary formats of data for industrial BIM technology .....61	61
<b>Иващенко А.В., Ваванов Д.А.</b> — Аппроксимация точек полиномиальными поверхностями в пакете Wolfram Mathematica <i>Ivashchenko A., Vavanov D.</i> — Approximation of points by polynomial surfaces in the Wolfram Mathematica package .....65	65
<b>Кузнецова Е.В., Рытов М.Ю.</b> — Предложения по расчету новых показателей при выдаче материальных средств в рамках грантовой поддержки молодым ученым на примере проекта в области информационной безопасности <i>Kuznetsova E., Rytov M.</i> — Proposals for the calculation of new indicators for the issuance of material resources in the framework of grant support to young scientists on the example of a project in the field of information security .....70	70
<b>Милова В.М.</b> — Управление рисками на основных этапах жизненного цикла продукции <i>Milova V.</i> — Risk management at the main stages of the product life cycle .....74	74
<b>Семенова Е.О., Самохина В.М.</b> — Автоматизация процесса формирования сопроводительных документов к практикам студентов <i>Semenova E., Samokhina V.</i> — Development of a program for creating practice directions .....83	83
<b>Соколова Ю.В.</b> — Подход к планированию оперативного перераспределения подпрограмм, в мультикомпьютерах, с учетом отказов межпроцессорных связей <i>Sokolova Yu.</i> — Approach to planning the operational replacement of subprograms in multicomputers, taking into account the failures of interprocessor communications .....88	88

<b>Тимофеев А.Н., Евдокимова И.С., Хаптахаева Н.Б., Сенотрусова А.А.</b> — Семантическое моделирование: обзор процессов, инструментов, методов и знаний предметной области разработки программного обеспечения (Часть 1) <i>Timofeev A., Evdokimova I., Khaptakhaeva N., Senotrusova A.</i> — Semantic Modeling of the Software Development Domain: Tools, Methods, Knowledge (Part 1) .....92	92
<b>Хворова А.Н., Пирожков В.Г., Темирхан С.А.</b> — Методика идентификации параметров дробной модели <i>Khvorova A., Pirozhkov V., Aleroev T.</i> — Method for identifying the parameters of a fractional model .....99	99
<b>Шевцов М.В., Денисов А.Н., Волошенко А.А., Лебедев С.П.</b> — Способ графической интерпретации управленческой информации при тушении пожара <i>Shevtsov M., Denisov A., Voloshenko A., Lebedev S.</i> — Способ графической интерпретации управленческой информации при тушении пожара .....108	108
<b>Яцышен В.В.</b> — Математическое моделирование взаимодействия эллиптически поляризованного света с периодической наноструктурой, содержащей дефектный слой <i>Yatsyshen V.</i> — Mathematical simulation of the interaction of elliptically polarized light with a periodic nanostructure containing a defect layer. ....114	114
<b>Клиническая медицина</b>	
<b>Албакова М.Х., Богатырева Л.Н., Албакова Х.А., Гагиева Д.А.</b> — Дисбиоз кишечника как фактор развития пиелонефрита у детей <i>Albakova M., Bogatyreva L., Albakova H., Gagieva D.</i> — Intestinal dysbiosis as a factor in the development of pyelonephritis in children .....121	121
<b>Белковец А.В., Кручинина М.В., Ожиганова Н.В., Щербакова Л.В.</b> — Клинико-лабораторные особенности аутоиммунного гастрита в Сибири <i>Belkovets A., Kruchinina M., Ozhiganova N., Shcherbakova L.</i> — Clinical and laboratory features of autoimmune gastritis in Siberia .....123	123



- Беляева Ю.Н., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Тяпкина Д.А., Блохин И.С., Мещерякова А.Ю.** — Проблема самолечения острых респираторных заболеваний в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции  
*Belyaeva Yu., Polidanov M., Kondrashkin I., Tyapkina D., Blokhin I., Meshcheryakova A.* — The problem of self-treatment of acute respiratory diseases in the era of a pandemic new coronavirus infection ...129
- Бугеро Н.В., Ильина Н.А., Александрова С.М., Пономаренко И.Н., Титова А.А.** — Копрологические синдромы при бластоцитозе  
*Bugero N., Ilyina N., Aleksandrova S., Ponomarenko I., Titova A.* — Coprological syndromes with blastocytosis .....133
- Виноградова О.П., Рахматуллов Ф.К., Останин М.А., Левашова О.А.** — Лабораторная диагностика тиреоидного статуса беременной, как параметр патологии щитовидной железы  
*Vinogradova O., Rakhmatullov F., Ostanin M., Levashova O.* — Laboratory diagnostics of the thyroid status of a pregnant woman as a parameter of thyroid pathology .....137
- Виноградова О.П., Рахматуллов Ф.К., Останин М.А.** — Вариабельность нарушений работы сердца при беременности, как фактора экстрагенитальной патологии  
*Vinogradova O., Rakhmatullov F., Ostanin M.* — Variability of cardiac disorders during pregnancy as a factor of extragenital pathology .....142
- Гаджимирзаева Р.Г., Иминова Н.К., Аташева И.Э., Дибраева С.А., Хизриев М.Д.** — Современные представления о патогенетических механизмах связи очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей с затяжными, рецидивирующими и хроническими бронхолегочными процессами  
*Gadzhimirzayeva R., Iminova N., Atasheva I., Dibraeva S., Khizriev M.* — Modern ideas about the pathogenetic mechanisms of the connection of foci of chronic upper respiratory tract infection with protracted, recurrent and chronic bronchopulmonary processes .....149
- Гуменюк Л.Н., Аслалиева М.Ш., Абалдурев В.М., Копылова А.В., Ли Е., Худякова А.С.** — Статус витамина D у больных болезнью Паркинсона: связь с клиническими особенностями и дофамином  
*Gumenyuk L., Aslaliyeva M., Abalduev V., Kopylova A., Li E., Khudyakova A.* — Vitamin D status in Parkinsons disease patients: association with clinical features and dopamin .....153
- Жилина А.Н., Мельникова Ю.Е., Чижова Ю.А., Игнашова Е.В., Малыгин А.Ю.** — Опухоль мозгового слоя надпочечников (хромаффинома) – сложный клинический случай  
*Zhilina A., Melnikova Yu., Chizhova Yu., Ignashova E., Malygin A.* — Tumor of the adrenal medulla (chromaffinoma) is a complex clinical case .....159
- Злобина Е.А.** — Клинический случай консервативного лечения вросшего ногтя II пальца стопы  
*Zlobina E.* — Clinical case: conservative treatment of the ingrown nail on the second toe .....165
- Капленко Л.И., Нуркаев М.Т.** — Роль диастолической функции у пациентов кардиохирургического профиля  
*Kaplenko L., Nurkaev M.* — The role of diastolic function in cardiac surgery patients .....169
- Кондратюк Э.Р., Алядинова С.С., Соловьёва Е.В., Умерова М.Д.** — Псевдомиксома брюшины  
*Kondratyuk E., Alyadinova S., Solovieva E., Umerova M.* — Pseudomyxoma of the peritone .....174
- Константинова Ю.С., Каневский М.А.** — Гибридная автоматизированная оценка клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии меланомы с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли и функционального статуса пациента  
*Konstantinova Yu., Kanevsky M.* — Hybrid automated assessment of the clinical and economic effectiveness of melanoma antitumor drug therapy, taking into account the tumor's molecular genetic characteristics and the patient's functional status ..... 178

<b>Кравченя А.Р., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Тяпкина Д.А., Кравченя Д.С.</b> — Клиническая картина псевдогипопаратиреоза и связанных с ним расстройств <i>Kravchenya A., Polidanov M., Kondrashkin I., Tyapkina D., Kravchenya D.</i> — Clinical picture of pseudohypoparathyroidism and related disorders. . . . .184	<b>Трипак И.Е., Стратан В.Г., Цуцуяну В.Г., Сытник В.Ю., Добровольская А.В., Мишина А.Е.</b> — Клинико-морфологические факторы риска рецидива рака эндометрия I стадии <i>Tripac I., Stratan V., Tutuianu V., Sitnic V., Dobrovolskaia A., Misina A.</i> — Clinical and morphological risk factors for recurrence of stage I endometrial cancer . . . . .207
<b>Кулиева Э.Р., Гуменюк Л.Н., Мещеряк Д.Ю., Игнатикова Е.Е., Титух Е.Е.</b> — Микробиота кишечника при болезни Альцгеймера <i>Kuliyeva E., Gumenyuk L., Meshchryak D., Ignatikova E., Titukh E.</i> — Gut microbiota in Alzheimer's disease . . . . .188	<b>Хмара А.Д., Сухарев Р.В., Лебедев М.С.</b> — Видеоассистированное удаление гигантской лимфогенной опухоли переднего средостения – клинический случай <i>Khmara A., Sukharev R., Lebedev M.</i> — Video-assisted removal of a giant lymphogenic tumor of the anterior mediastinum – a clinical case . . . . .213
<b>Панасюк А.С., Вересова В.А., Коренева Е.В., Назаренко Н.А.</b> — Частота инвалидизации при отморожениях конечностей в Архангельской области с 2014 по 2020 годы <i>Panasyuk A., Veresova V., Koreneva E., Nazarenko N.</i> — The frequency of disability in frostbite of limbs in the Arkhangelsk region from 2014 to 2020 . . . . .194	<b>Яковлева Л.П., Гаврищук П.А., Тигров М.С., Ходос А.В., Вялов А.С.</b> — Хирургическое лечение пациентов пожилого и старческого возраста с опухолями головы и шеи <i>Yakovleva L., Gavrishchuk P., Tigrov M., Khodos A., Vyalov A.</i> — Surgical treatment of elderly and senior patients with head and neck tumors . . . . .218
<b>Салбиева Н.Г., Чельдиева А.А., Плиева Э.Г., Алиев Ш.У., Дунец Д.А.</b> — Сравнительная оценка лечения беременных женщин с COVID-19 с применением препарата барицитиниба <i>Salbieva N., Cheldieva A., Plieva E., Aliev Sh., Dunets D.</i> — Comparative evaluation of the treatment of pregnant women with COVID-19 using baricitinib . . . . .199	
<b>Тихонов К.В., Черebilло В.Ю.</b> — Применение катетеризация кавернозных синусов и ПЭТ с целью диагностики АКТГ-секретирующих аденом гипофиза <i>Tihonov K., Cherebillo V.</i> — Application catheterization of cavernous sinuses and PET for the diagnosis of ACTH-secreting pituitary adenomas. . . . .203	
	<b>Информация</b>
	Наши авторы. Our Authors . . . . .226
	Требования к оформлению рукописей и статей для публикации в журнале . . . . .231

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДОННЫХ ОТЛОЖЕНИЙ ТЕРРАСОВЫХ ВОДОЕМОВ МЕЖДУРЕЧЬЯ ВОРОНЕЖ-УСМАНЬ

## PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF BOTTOM SEDIMENTS OF TERRACE WATER BODIES IN THE VORONEZH-USMAN INTERFLUOUS

**S. Bozhko  
Yu. Gorbunova  
L. Yablonskikh**

*Summary.* The main physical and chemical properties of bottom sediments of terraced reservoirs of the Voronezh State Natural Biosphere Reserve are given. The dependence of the content of organic substances and some biophilic elements on the degree of overgrowth of water bodies was studied. The change in the concentration of substances by the seasons of the year is considered. The relationship between the acidity of bottom sediments and the degree of swamping of the reservoir is shown.

*Keywords:* bottom sediments, terraced water bodies, physical and chemical properties, seasonal dynamics, degree of overgrowth, swamping.

**Божко Светлана Николаевна**

*К.с.х.н., доцент, Воронежский государственный университет  
Sveta19691@yandex.ru*

**Горбунова Юлия Сергеевна**

*К.б.н., доцент, Воронежский государственный университет  
gorbunova.vsu@mail.ru*

**Яблонских Лидия Александровна**

*Д.б.н., профессор, Воронежский государственный университет  
lidij-jblonskikh@yandex.ru*

*Аннотация.* Приведены основные физико-химические свойства донных отложения террасовых водоемов Воронежского государственного природного биосферного заповедника. Изучена зависимость содержания органических веществ и некоторых биофильных элементов от степени зарастания водоемов. Рассмотрено изменение концентрации веществ по сезонам года. Показана связь кислотности донных отложения со степенью заболачивания водоема.

*Ключевые слова:* донные отложения, террасовые водоемы, физико-химические свойства, сезонная динамика, степень зарастания, заболачивание.

## Введение

**П**риродные водоемы имеют большое рекреационное и рыбохозяйственное значение. Велико их влияние на обеспеченность водными ресурсами территории. Они оказывают существенное воздействие на гидрологический и гидрохимический режимы рек. Значение малых поверхностных водоемов многократно возрастает на территории Воронежской области, где наблюдается дефицит водных ресурсов и низкая заозеренность территории. Наиболее распространенными по происхождению являются старичные озера [10]. Террасовые водоемы часто встречаются в Усманском бору. Все они находятся, как правило, на переходной стадии развития от озерной к болотной. По их берегам отмечается реликтовая бореальная растительность [2, 6].

Техногенное влияние на малые водоемы Воронежской области заключается в поверхностных стоках загрязняющих веществ с полей, промышленных и селитебных территорий, в пожарах и загрязнении подземных вод в районе влияния промплощадок и полигонов твердых коммунальных отходов. Косвенно

на гидрологический режим водоемов влияет отбор подземных и поверхностных вод для промышленных и хозяйственно бытовых нужд и сведение лесов. На гидрохимический режим водоемов оказывает опосредованное влияние загрязнение рек промышленными и жилищно-коммунальными сбросами [7, 8, 12, 14].

Донные отложения представляют собой открытые физико-химические природные системы. Они аккумулируют как поллютанты антропогенного и природного происхождения, так и вещества, поступающие в результате внутренних биохимических процессов. Физико-химические свойства донных отложений могут служить индикатором экологического состояния водоемов. ПДК для этих осадков не разработаны. Поэтому увеличивается актуальность физико-химико-лимнологических исследований донных отложений Воронежского государственного природного биосферного заповедника, которые можно использовать для установления фоновых значений различных показателей для региона [1, 3, 9, 11].

Целью исследования является установление закономерностей изменения основных физико-химических

Таблица 1. Физико-химические показатели донных отложений

Пробы	Вре-мя отбора	С орг.,%	Азот щелочно-гидролизуемый	Под-виж-ный фосфор	Обмен-ный калий	рН вод-ной	Гидроли-тическая кислот-ность	Сумма поглощенных оснований	Степень на-сыщенности основания-ми, %
			мг/ 100 г				мг-экв/100 г		
Озеро Чи-стое	весна	3,2	2,1	6,1	1,8	6,6	3,8	56,7	93,7
	лето	3,9	2,3	7,0	1,9	6,7	4,6	76,7	94,3
	осень	3,3	2,1	6,6	1,9	6,9	3,9	63,3	94,2
Озеро Гряз-ное	весна	3,9	2,2	6,4	2,0	6,6	4,0	54,8	93,2
	лето	4,4	2,6	7,0	2,1	6,5	4,8	77,7	94,2
	осень	4,2	2,4	6,8	2,0	6,6	4,2	70,8	94,9
Болото Клюквенное	весна	6,0	2,2	7,2	2,4	6,5	5,2	53,0	91,1
	лето	6,6	2,8	7,5	2,7	6,4	4,6	74,1	94,2
	осень	6,3	2,4	6,8	2,3	6,5	4,3	59,2	93,2

свойств донных отложений болота Клюквенное, озер Чистое и Грязное в зависимости от степени их зарастания.

### Объекты и методы исследования

Объектами исследования являются малые поверхностные водоемы, расположенные на надпойменных террасах рек Воронежа и Усмани в пределах территории Воронежского государственного природного биосферного заповедника [4]. Болото Клюквенное помещается в северной части заповедника вблизи кордона Чистоозерского в квартале 26/32. Это гипновое-осоково-пушицевое болото длиной 64 м, шириной 43 м. Водная поверхность размером 9 на 6 м располагается в центральной части, где глубина достигает 123 см. Степень зарастания болота составляет более 80%. По периферии водоема наблюдается подрост ивы и березы.

Озера Чистое и Грязное находятся вблизи друг от друга. Озеро Чистое лежит в трех километрах на северо-запад от железнодорожной станции Графская. Это озеро имеет длину 66 м, ширину 57 м, глубину до 166 см, степень зарастания 15%. Озеро имеет мелководную часть, соединенную с основным водоемом перешейком. В озеро Чистое, как и в болото Клюквенное, впадает безымянный ручей. Озеро Грязное отличается подковообразной формой. Площадь его 0,8 га, глубина 148 см. Степень зарастания 30%. Восточная часть озера заболочена. Озера Чистое и Грязное имеют тенденцию к заболачиванию. Исследуемые водоемы полностью пересыхали летом и осенью 2019 г.

Пробы донных отложений отбирались в 2017–2019 гг. по сезонам года (весна, лето, осень) с глубины 0–20 см [5]. Анализы были выполнены в двух повторностях в лаборатории экологического мониторинга кафедры экологии и земельных ресурсов Воронежского государственного университета. Для проведения лабораторных исследований физико-химических свойств проб использовались ГОСТ-ированные и общепринятые методики.

### Результаты и их обсуждение

Содержание органического вещества донных отложений в озере Чистом составляет 3,2–3,9%. В озере Грязном оно несколько возрастает и составляет 3,9–4,4%. В болоте Клюквенном этот показатель увеличивается по сравнению с озером Чистым в 1,7–1,9 раза (табл. 1). Содержание углерода органических соединений изучаемых водоемов увеличивается вместе со степенью зарастания. Максимальное значение характерно для лета, минимальное для весны.

Такая же закономерность прослеживается по изменению содержания биофильных элементов (азота, фосфора и калия) в донных отложениях. Содержание азота щелочногидролизуемого в донных отложениях увеличивается от 2,1–2,3 мг/100 г в озере Чистом до 2,2–2,6 мг/100 г в озере Грязном и до 2,2–2,8 мг/100 г в болоте Клюквенном. Содержание подвижного фосфора в осадках озера Грязного несколько выше (6,4–7,0 мг на 100 г), чем в озере Чистом (6,1–7,0 мг/100 г), и еще выше в болоте Клюквенном (6,8–7,5 мг/100 г). Обмен-

ного калия в болоте Клюквенном содержится в 1,2–1,3 раза больше, чем в озере Грязном, и в 1,3–1,4 раза больше, чем в озере Чистом. Содержания доступных для растений форм азота, фосфора и калия возрастает летом и убывает весной. Для осени характерны средние значения этих показателей. Обеспеченность растений фосфором остается средней, азотом — очень низкой, обеспеченность калием изменяется от очень низкой в озере Чистом до низкой в озере Грязном и болоте Клюквенном [13]. Сезонная динамика содержания органических веществ, азота щелочногидролизуемого, подвижного фосфора и обменного калия может быть связана с размножением и отмиранием гидробионтов.

Наиболее низкие показатели рН водной вытяжки наблюдались для донных отложений болота Клюквенного (6,4–6,5), наиболее высокие — для озера Чистого (6,6–6,9), промежуточные — для озера Грязного (6,5–6,6). Минимальные значения актуальной кислотности во всех водоемах зарегистрированы летом. Донные отложения всех трех водоемов по показателю рН относятся к нейтральным. Гидролитическая кислотность также возрастает от озера Чистого (3,8–4,6 мг-экв/100 г) до озера Грязного (4,0–4,8 мг-экв/100 г) и затем до болота Клюквенного (4,3–5,2 мг-экв/100 г). Повышение обоих видов кислотности донных отложений связано с развитием процесса заболачивания. Летом кислотность, как правило, выше, чем в остальные сезоны года. Подкисление среды происходит при разложении органических веществ.

Наименьшие значения содержания суммы поглощенных оснований в донных отложениях наблюдаются во всех водоемах весной (53,0–56,7 мг-экв/100 г, наибольшие значения — летом (74,1–77,7 мг-экв/100 г), средние значения — осенью (59,2–70,8 мг-экв/100 г). Степень насыщенности основаниями высокая во всех пробах (91,1–94,9%).

### Заключение

Содержание обменных оснований, органических веществ, щелочно-гидролизуемого азота, подвижного фосфора, обменного калия закономерно увеличивается в летнюю межень. На рост концентрации углерода органического и биогенных элементов летом оказывает влияние размножение водных растений и микроорганизмов. Актуальная и гидролитическая кислотность, как правило, летом несколько выше, чем весной и осенью. Это связано с ходом температурного режима. При высокой температуре летом активизируется биохимическое разложение органического вещества, что приводит к подкислению среды. рН донных отложений понижается от озера Чистого к озеру Грязному и болоту Клюквенному. Причиной являются процессы заболачивания, характерные для болота Клюквенного и отчасти для озера Грязного. Степень зарастания водоема увеличивается от озера Чистого (15%) до озера Грязного (30%) и до болота Клюквенного (80%).

### ЛИТЕРАТУРА

- Белкина Н.А. Роль донных отложений в процессах трансформации органического вещества и биогенных элементов в озерных экосистемах / Н.А. Белкина // Водные проблемы Севера и пути их решения: труды Карельского науч. центра РАН. — Петрозаводск, 2011. — № 4. — С. 35–41.
- В Усманском бору: Воронежский государственный природный биосферный заповедник / П.Д. Венгерова [и др.] // Заповедная природа Воронежского края. — Воронеж, 2009. — С. 7–62.
- Гапеева М.В. Тяжелые металлы в воде и донных отложениях Рыбинского водохранилища / М.В. Гапеева // Вода: химия и экология. — 2013. — № 5(59). — С. 3–7.
- ГОСТ 17.1.1.02–77 Охрана природы. Гидросфера. Классификация водных объектов.
- ГОСТ 17.1.5.01–80 Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к отбору проб донных отложений водных объектов для анализа на загрязненность.
- Осмелкин Е.В. Характеристика донных отложений пойменных озер нижнего течения р. Сура / Е.В. Осмелкин, Д.В. Иванов, И.И. Зиганшин // Российский журнал прикладной экологии. — 2015. — № 4 (4). — С. 33–38.
- Петров Е.Л. Оценка экологического состояния донных отложений водоемов г. Череповца Вологодской области / Е.Л. Петров, И.А. Непорожняя, Д.Н. Калинина // Ртуть и другие тяжелые металлы в экосистемах. Современные методы исследования содержания тяжелых металлов в окружающей среде: тезисы Всероссийской науч. конф. — Череповец, 2018. — С. 220–231.
- Томилина И.И. Изменение качества воды и донных отложений Шекснинского плеса Рыбинского водохранилища по химическим и токсикологическим показателям за период 1961–2017 гг. / И.И. Томилина, М.В. Гапеева, Р.А. Ложкина // Труды ИБВВ РАН. — 2018. — Вып. 83(86). — С. 32–50. DOI: 10.24411/0320–3557–2018–10028.
- Томилина И.И. Токсичность донных отложений Рыбинского водохранилища по многолетним данным биотестирования. Сообщение 1. Токсикологические исследования / И.И. Томилина, Р.А. Ложкина, М.В. Гапеева // Биология внутренних вод. — 2021. — № 6. — С. 640–650. DOI: 10.31857/S0320965221060188.
- Томилина И.И. Токсикологическая и тератогенная оценка донных отложений Рыбинского водохранилища / И.И. Томилина, Л.П. Гребенюк, Г.М. Чуйко // Биология внутренних вод. — 2011. — № 3. — С. 78–87.

11. Шерышева Н.Г. Исследования донных отложений водоемов бассейна Средней Волги / Н.Г. Шерышева, Т.А. Ракитина // Экологические проблемы бассейнов крупных рек: сб. конф. — Тольятти, 2018. — С. 341–343. DOI:10.24411/9999-002A-2018-10153.
12. Шерышева Н.Г. Условия формирования гранулометрического состава иловых отложений на территории Национального парка «Самарская Лука» / Н.Г. Шерышева, Т.А. Ракитина, Л.П. Поветкина // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. — Самарская Лука. 2009. — Т. 18. — № 3. — С. 104–113.
13. Экология и природопользование: словарь-справочник / Т.А. Девятова, В.Д. Иванов, С.Н. Божко, В.А. Королев. — Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2018. — С. 479.
14. A local clay–varve chronology of Onega Ice Lake, NW Russia / T. Hang [et al.] // Quaternary International. — 2019 — Vol. 524 — P. 13–23. DOI:10.1016/j.quaint.2019.03.021.

© Божко Светлана Николаевна (Sveta19691@yandex.ru),

Горбунова Юлия Сергеевна (gorbunova.vsu@mail.ru), Яблонских Лидия Александровна (lidij-jblonskikh@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Воронежский государственный университет

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОЭТАНОЛА ИЗ ВИНОГРАДНОЙ ВЫЖИМКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

THE CURRENT STATE AND WAYS  
TO IMPROVE THE PRODUCTION  
OF BIOETHANOL FROM GRAPE POMACE  
USING YEAST *SACCHAROMYCES*  
*CEREVISIAE*

**Z. Jamalov**  
**R. Kemlarov**

**Summary.** Bioethanol production from agricultural waste is an alternative to fossil fuels. Grape pomace is the most common sediment in the world, including in Uzbekistan. Whether strong yeast with high resistance to inhibitors is necessary for the production of lignocellulose bioethanol is still unknown. It has been established that these stressors significantly hinder the growth of crops and the productivity of fermentation. Due to the limited amount of nutrients, exposure to sunlight, temperature fluctuations and low acid and ethanol content, grape by-products were chosen as an extreme environment for the search for strong natural yeast. A bio-processing plant for the processing of grape by-products can become a short-term solution for the clean, efficient and cost-effective production of bioethanol and value-added products.

**Keywords:** biofuels, bioethanol, pomace, yeast, fermentation, strains, hydrolysis, processing, lignocelluloses, glucose.

**Джамалов Зоҳид Зафарович**

Аспирант, Казанский Федеральный университет  
z.djamalov@mail.ru

**Кемалов Руслан Алимович**

К.т.н., Казанский федеральный университет  
kemalov@mail.ru

**Аннотация.** Производство биоэтанола из сельскохозяйственных отходов является альтернативой ископаемому топливу. Виноградный выжимка — самая распространенный осадок в мире, в том числе в Узбекистане. Необходимы ли крепкие дрожжи с высокой устойчивостью к ингибиторам, для производства лигноцеллюлозного биоэтанола, еще неизвестно. Установлено, что эти стрессоры значительно препятствуют росту сельскохозяйственных культур и продуктивности ферментации. Из-за ограниченного количества питательных веществ, воздействия солнечных лучей, колебаний температуры и низкого содержания кислоты и этанола виноградные субпродукты были выбраны в качестве экстремальной среды для поиска крепких натуральных дрожжей. Биоперерабатывающий завод по переработке виноградных субпродуктов может стать краткосрочным решением для чистого, эффективного и рентабельного производства биоэтанола и продуктов с добавленной стоимостью.

**Ключевые слова:** биотоплива, биоэтанол, выжимка, дрожжи, ферментация, штаммы, гидролиз, переработка, лигноцеллюлозы, глюкоза.

## Введение

**Т**ранспортный сектор является крупнейшим в мире источником выбросов парниковых газов из-за его высокой зависимости от ископаемого топлива. Хотя ископаемое топливо удовлетворяет наши потребности в энергии, его вклад в изменение климата в результате выбросов парниковых газов является глобальной дилеммой. Снижение зависимости от невозобновляемых источников энергии и сокращение выбросов парниковых газов являются двумя основными преимуществами. Биоэтанол является привлекательной альтернативой нефтяному топливу благодаря своим многочисленным преимуществам. Использование возобновляемого топлива в этом секторе для достижения нейтральности выбросов парниковых газов является неизбежным решением для устойчивых и экологически чистых источников энергии. Однако для того, чтобы биоэтанол был конкурентоспособным по срав-

нению с невозобновляемыми источниками топлива, необходимо преодолеть множество препятствий. Использование возобновляемого топлива в этом секторе для достижения нейтральности выбросов парниковых газов является неизбежным решением для устойчивых и экологически чистых источников энергии. Одним из наиболее важных препятствий является продовольственная безопасность.

Биоэтанол первого поколения, полученный из пищевых культур, таких как кукуруза, рис, ячмень, картофель, сахарный тростник и другие крахмалистые пищевые культуры. Однако для того, чтобы биоэтанол мог конкурировать с невозобновляемыми источниками топлива, необходимо преодолеть множество препятствий. Биоэтанол второго поколения с использованием несъедобной, недорогой и обильной лигноцеллюлозной биомассы, такой как древесная и травянистая биомасса, лесные остатки, промышленные и сельскохозяйствен-

ные отходы и другие непродовольственные культуры. Биоэтанол второго поколения с использованием непищевой, недорогой и обильной лигноцеллюлозной биомассы, такой как древесная и травянистая биомасса, лесные остатки, промышленные и сельскохозяйственные отходы, включая виноградные выжимки и другие непищевые культуры в качестве сырья для решения проблемы соотношения продуктов питания и топлива, связанной с использованием пищевого сырья.

Производство биоэтанола из агропромышленных отходов также является подходящей альтернативой как было ранее упомянуто, учитывая необходимость замены ископаемого топлива. Виноградный шрот является остатком суслу и виноделия и является одним из наиболее распространенных остатков в мире. В соответствии с постановлением ПП-5200 «Постановление президента республики Узбекистан О дополнительных мерах по внедрению кластерной системы в развитие виноградарства, государственной поддержке привлечения передовых технологий в данную сферу», к 2022 году в Узбекистане планируется засеять 181 000 га виноградников. Ожидается, что на виноградниках будет собрано около 2 миллионов тонн винограда, что составляет 400 тыс. тонн виноградной выжимки [9]. Среди прочего, было предложено его использование для производства биоэтанола. С другой стороны, экспериментальные анализы, проведенные на кафедре технологии нефти, газа и углеродных материалов Казанского федерального университета, показывают, что виноградная выжимка является подходящей сырьём для производства биоэтанола путем прямого брожения (без предварительного гидролиза) его сахаров (сахарозы). Прямая ферментация имеет преимущество с точки зрения затрат на производство этанола по сравнению с процессами, в которых в качестве сырья используется крахмал или целлюлоза.

Лигноцеллюлоза является одним из основных источников возобновляемого органического сырья на планете и обладает свойствами, которые очень трудно разлагать. В основном это связано с присутствием лигнина, сложного биополимера с неправильной структурой смеси моно и ароматических олигомеров. Отходы лигноцеллюлозной биомассы (стебли зерна, древесная щепа, солома и т.д.) в основном выбрасываются из целлюлозно-бумажной промышленности и сельскохозяйственной промышленности, и успех обработки лигноцеллюлозой в основном зависит от ее пригодности для вторичной переработки, поэтому в настоящее время ее обработка крайне необходима. В настоящее время в основном проводится модификация (разложение) лигнина. В настоящее время лигноцеллюлозная биомасса подвергается в основном химической обработке (сульфатный метод, сульфитный метод и т.д. в целлюлозно-бумажной промышленности), что приво-

дит к значительному разрушению окружающей среды. В рамках перехода к «зеленой технологии», биоремедиации, важно найти альтернативы химическим методам.

В настоящее время мезофильные дрожжи используются для производства биоэтанола. Наиболее желательными дрожжами являются термофильные дрожжи, ферментирующиеся при температурах 40 °C или выше, поскольку это снижает затраты на перекачку и охлаждение, а также обеспечивает эффективное осахаривание. Кроме того, грибы являются основными разлагателями биомассы лигноцеллюлозы в природных экосистемах, а базидиомицеты составляют более 90% продуктов распада лигноцеллюлозы. *Trametes hirsuta* 072 эффективно расщепляет лигнин.

### Экспериментальная часть

Продукцию этанола *Saccharomyces cerevisiae* Fm17 и эталонными дрожжами 27P сравнивали с продукцией азотистых дрожжей с добавлением коктейля ингибиторов (табл. 1) в комбинации глюкозы (100 г/л) и ксилозы (50 г/л). Штаммы Fm17 и 27P, которые показали высокие выходы этанола при 25 °C и 40 °C, были отобраны в качестве наиболее устойчивых к ингибиторам изолятов и в качестве эталонных штаммов (табл. 2) [9]. Было показано, что Fm17 является одним из наиболее устойчивых к ингибиторам штаммов. Наиболее термостабильны среди исходных 40 штаммов (табл. 1). Эти эксперименты проводились при температуре, близкой к оптимальной температуре эталонных дрожжей, то есть 30 °C, чтобы более четко показать разницу в производительности между двумя штаммами. Во-первых, два Дрожжа, коктейль а, приготовленный путем увеличения концентрации каждого ингибирующего соединения, как описано выше, В, С, оценивали на их ферментативную способность в присутствии D (табл. 3) [9]. В присутствии коктейлей а и в характеристики ферментации *Aspergillus oryzae* были сходными, при этом объемная емкость и скорость потребления глюкозы в целом были выше, чем в контрольной среде (без ингибиторов) (табл. 1). Вероятно, это связано с присутствием слабой кислоты, присутствующей в смеси., который, как известно, увеличивает скорость ферментации при низких концентрациях (менее 100 ммоль/л) [3]. С другой стороны, в коктейле С с общим содержанием слабых кислот, близким к 187 ммоль / л, Fm17 достиг объемной продуктивности, эквивалентной продуктивности дрожжевого бульона с контролируемым добавлением азота, тогда как продуктивность контрольного штамма 27P была вдвое меньше, чем у бульона без ингибиторов. и что Fm17 достиг объемной продуктивности, эквивалентной продуктивности дрожжевого бульона с контролируемым добавлением азота, тогда как продуктивность контрольного штамма 27P была вдвое меньше, чем



Таблица 1. Влияние на коктейль синтетических ингибиторов и препараты лигноцеллюлозных гидролизатов, подаваемых в различных концентрациях, на эффективность ферментации в присутствии 100 г / л глюкозы и 50 г/л ксилозы при 30 °С.

Штаммы	Коктейль с ингибитором <sup>а</sup>	Объем употребления глюкозы после 48 ч, г/л/ч	$Q_{48ч}$ г/л/ч	$q_{48ч}$ г/г/ч	$Y_{X/G}$ г/г	$Y_{E/G}$ г/г	Высокая концентрация этанола, г/л
Fm 17	0% ГСТ	2,24 <sup>b</sup>	0,93 <sup>b</sup>	НО	НО	0,49 (96%)	48,8
	25% ГСТ	2,38 <sup>b</sup>	1,02 <sup>b</sup>	НО	НО	0,47 (92%)	47,6
	50% ГСТ	1,76 <sup>b</sup>	0,70 <sup>b</sup>	НО	НО	0,45 (89%)	43,4
	75% ГСТ	0,53 <sup>b</sup>	0,22 <sup>b</sup>	НО	НО	0,42 (82%)	18,6
	100% ГСТ	-	-	-	-	-	-
27P	0% ГСТ	2,28 <sup>b</sup>	0,95 <sup>b</sup>	НО	НО	0,48 (94%)	47,7
	25% ГСТ	2,38 <sup>b</sup>	1,04 <sup>b</sup>	НО	НО	0,44 (86%)	44,0
	50% ГСТ	1,12 <sup>b</sup>	0,46 <sup>b</sup>	НО	НО	0,42 (83%)	40,6
	75% ГСТ	0,19 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	НО	НО	0,24 (46%)	2,4
	100% ГСТ	-	-	-	-	-	-
Fm 17	нет	1,73	0,88	0,34	0,027	0,49 (97%)	49,4
	A	2,07	1,01	0,31	0,030	0,49 (95%)	48,6
	B	2,06	1,00	0,30	0,031	0,48 (94%)	47,9
	C	1,89	0,87	0,31	0,030	0,47 (92%)	47,1
	D	0,24	0,07	0,11	0,009	0,46 (90%)	19,0
27P	нет	1,68	0,88	0,29	0,026	0,49 (95%)	48,9
	A	2,07	1,02	0,30	0,029	0,48 (95%)	48,3
	B	2,04	0,97	0,31	0,029	0,47 (92%)	46,7
	C	0,92	0,43	0,22	0,027	0,45 (88%)	45,0
	D	0,02	0,01	0,02	0,003	0,29 (58%)	0,3

НО, не определено; ГСТ, гидролизат сахарного тростника;  $Q_{48ч}$ , объемная производительность через 48 ч;  $q_{48ч}$ , удельная производительность через 48 ч;  $Y_{X/G}$ , выход биомассы через 72 часа на исходной глюкозе;  $Y_{E/G}$ , выход этанола на грамм потребляемой глюкозы рассчитан на основе наибольшего производства этанола (процент теоретического максимума указан в скобках).

<sup>а</sup>Комбинация 100 г/л глюкозы и 50 г/л ксилозы использовалась для дополнения бульона дрожжевых азотистых основ без ингибиторов (в таблице указано как «нет» или «0% ГСТ»).

<sup>б</sup>Параметр определяется после 42 ч.

у бульона без ингибиторов. продуктивность Fm17 также была вдвое ниже, чем у дрожжевого бульона с контролируемым добавлением азота. Устойчивость к Fm17 была еще более выражена в коктейле D с большинством ингибиторов (табл. 1). Концентрация этанола достигла 19 г/л, но удельный выход составил 0,11 г/г / ч и был в 3 раза ниже, чем у дрожжевого бульона на основе азота без добавления ингибиторов.

Считается, что повышенная ферментативная способность селективных дрожжей Fm17 в коктейле C связана с более выраженной способностью превращать фурфурол и 5-гидроксиметилфурфурол по сравнению с эталонным штаммом 27P (рис. 1).

Эти дрожжи снижали уровни фурфурола до более низких уровней 5-гидроксиметилфурфурола, что согласуется с предыдущими исследованиями [4].

Более того необходимостью было подтверждение более сильных фенотипов устойчивости к фурфуролу в *Saccharomyces cerevisiae* Fm17, и об этом нам говорит снижение содержания данных соединений в гораздо большей степени в токсичном коктейле D (рис. 1b). По прошествии 72 часов культивирования штамм Fm17 снижал концентрацию фурфурола и 5-гидроксиметилфурфурола в коктейле D до 9% от начальной концентрации, но 27P не вызывал значительного превращения фуранов (рис. 1b). С другой стороны, более быстрое превращение ингибиторов Fm17 по сравнению с 27P указывает нам на способность штамма Fm17 метаболизировать компоненты фурана для улучшения. Альтернативой этому быстрому превращению может быть итог большой скорости метаболизма Fm17, который свидетельствует о значительно более высоком выходе биомассы после 72 часов и достаточно более высокого объема поглощения глюкозы через 48 часов (табл. 1).

Таблица 2. Влияние слабых кислот и фуранов на рост дрожжей в среде пептон-декстрозы при pH 4,5 (добавление глюкозы 20 г/л), недавно выделенных штаммов *Saccharomyces cerevisiae*, наиболее устойчивых к ингибиторам, и наиболее устойчивых эталонных дрожжей 27P.

Ингиби-торы	Штаммы <i>Saccharomyces cerevisiae</i>							Концентрации	
	Fm90	Fm64	Fm17	Fm89	Fm38	Fm12	371 <sup>ab</sup>	г/л	ммоль/л
Муравьи-ная к-та НСООН	93	92	94	94	90	91	99	0,61	13
	91	92	94	91	90	91	93	1,22	27
	89	90	91	89	88	89	89	1,83	40
	86	87	90	87	83	86	85	2,44	53
Уксусная к-та CH <sub>3</sub> COOH	89	98	99	96	95	96	99	1,80	30
	88	96	96	92	87	90	89	3,60	60
	83	89	92	90	84	88	86	5,40	90
	80	88	91	85	78	87	82	7,20	120
Молочная к-та CH <sub>3</sub> СНОНСООН	100	100	100	100	100	100	100	1,72	19
	100	100	100	100	100	100	100	3,45	38
Фурфурол	100	100	100	100	99	100	100	5,17	57
	100	100	100	100	96	100	99	6,89	76
	90	95	93	90	94	90	92	0,69	7
	74	91	89	85	90	84	88	1,38	14
5-гидрокси-ме- тил-фурфурол	52	87	86	58	61	77	67	2,08	22
	29	51	60	39	28	0	12	2,77	29
	91	82	91	87	90	92	87	0,94	7
	87	77	81	70	80	90	84	1,86	15
Коктейль <sup>c</sup>	79	69	78	59	75	84	73	2,81	22
	70	35	73	48	64	74	48	3,75	30
A	82	87	91	88	90	80	83	-	-
B	63	70	80	72	70	70	65	-	-
C	52	63	71	60	55	51	35	-	-
D	0	0	0	0	0	0	0	-	-

<sup>a</sup>Значения представлены в виде относительной оптической плотности роста (%), измеренной для каждого штамма после 40 часов роста азотных дрожжей без ингибиторов, и представляют среднее значение за 3 итерации. Стандартная ошибка всегда была менее 4% (не показана). Значения выше 90 выделены жирным шрифтом, а значения ниже 50 выделены курсивом.

<sup>b</sup>Контроль деформации.

<sup>c</sup>Информацию о ингибиторах в коктейле для компостирования см. в таблице 3.

Fm17 производил почти 0,46 г этанола на 1 г глюкозы (теоретический выход 90%) в коктейле D, демонстрирующем самые тяжелые условия, и показал наиболее многообещающий выход этанола из всех протестированных коктейлей (табл. 1). Это преимущество было очевидным по сравнению с контрольным штаммом 27P. Было высказано предположение, что выход биомассы обеих дрожжей в конце ферментации был выше в бульоне, содержащем ингибиторы дрожжей на основе азота, за исключением D-коктейля, чем в дрожжевом бульоне на основе азота без добавления ингибитора, и что фуран и слабая кислота достигли высокой концентрации. Это могло бы оказать благотворное влияние на производство биомассы.

Удивительно, но в присутствии каждого коктейля ингибиторов у обеих дрожжей были обнаружены более низкие количества глицерина и ксилита по сравнению с уровнями, наблюдаемыми в контроле без ингибиторов с добавлением азотистого основания дрожжей. И фурфурол, и 5-гидроксиметилфурфурол метаболизировались в обоих дрожжах (Рис. 1), и не было различий в концентрации жирных кислот, что позволяет предположить, что фуран воздействовал, как иной акцептор электронов в процессе ферментации и что образование ксилита не было обнаружено, была соответственно удалена. Считается, что низкая выработка глицерина обусловлена тем фактом, что регенерация фурфурола до фурфурилового спирта преимущественно глицери-

Таблица 3. Состав коктейлей с синтетическими ингибиторами, добавляемыми для дополнения азотистой основы дрожжевых бульонов

Ингибиторы	Коктейли			
	A	B	C	D
Муравьиная кислота (HCOOH)	0,61	1,22	1,83	2,44
Уксусная кислота (CH <sub>3</sub> COOH)	1,80	3,60	5,40	7,20
Молочная кислота (CH <sub>3</sub> CHOHCOOH)	1,72	3,45	5,17	6,89
Фурфурол	0,69	1,38	2,08	2,77
5-гидрокси-метилфурфурол	0,94	1,86	2,81	3,75

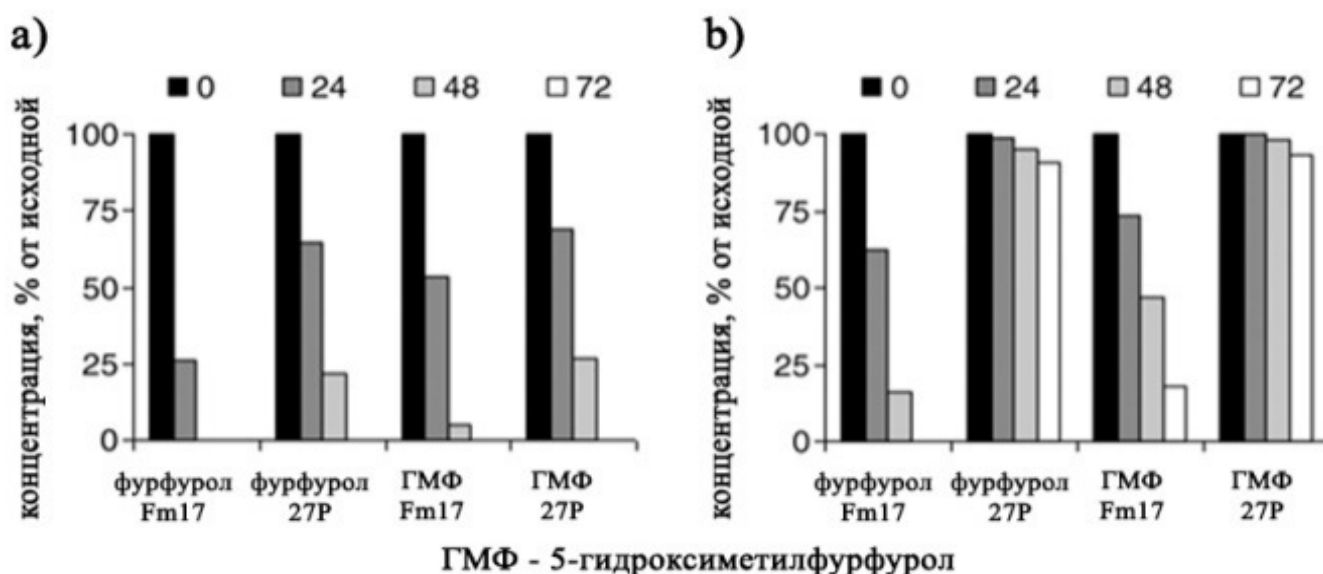


Рис. 1. Фурфурол и 5-гидроксиметилфурфурол их конверсия после 0, 24, 48 и 72 часов ферментации штаммами *Saccharomyces cerevisiae* Fm17 и 27P в присутствии коктейлей ингибиторов. а) коктейль С и б) коктейль D. эксперименты проводились в трех экземплярах. Стандартная погрешность всегда была менее 4%.

на в качестве окислительно-восстановительного поглотителя для метаболизма дрожжей [4, 6, 11].

## Результаты

Характеристики ферментации штаммов *Saccharomyces cerevisiae* Fm17 и 27P в азотных дрожжах с добавлением гидролизата целлюлозы сахарного тростника. В лигноцеллюлозных гидролизатах и синтетических коктейлях ферментативные свойства дрожжей могут различаться из-за ингибирующего действия других вредных соединений, которые невозможно идентифицировать или определить количественно, даже если основные ингибиторы гидролиза имеют одинаковый состав [1]. Основная цель этого исследования заключалась в выделении, скрининге и характеристике нового

штамма *Saccharomyces cerevisiae* для коммерческого производства биоэтанола второго поколения на основе стойкости и сильных характеристик ферментации. Таким образом, гидролизат гемицеллюлозы, полученный из газа сахарного тростника, обработанного паром, использовался в качестве ингибирующего сырья. Данное сырье считается одним из наиболее популярных источников лигноцеллюлозы в мире, и при предварительной обработке паром [2, 10], одним из наиболее распространенных методов предварительной обработки, оно обеспечит условия, характерные для выработки биоэтанола во всем мире. Гидролизаты гемицеллюлозы, получившиеся в пост предварительной обработке водяным паром при 200 °C в временном промежутке 10 минут, имели низкие концентрации сахаров (в основном ксилозы) и в некоторой степени высокие содержания ингибиторов (2,0

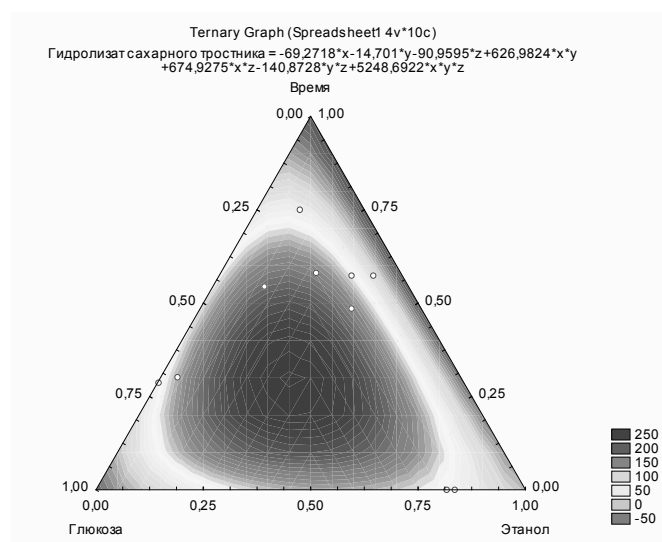
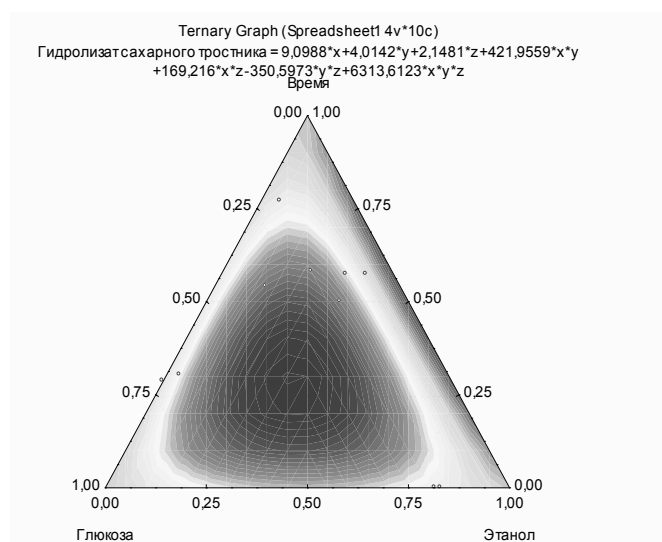
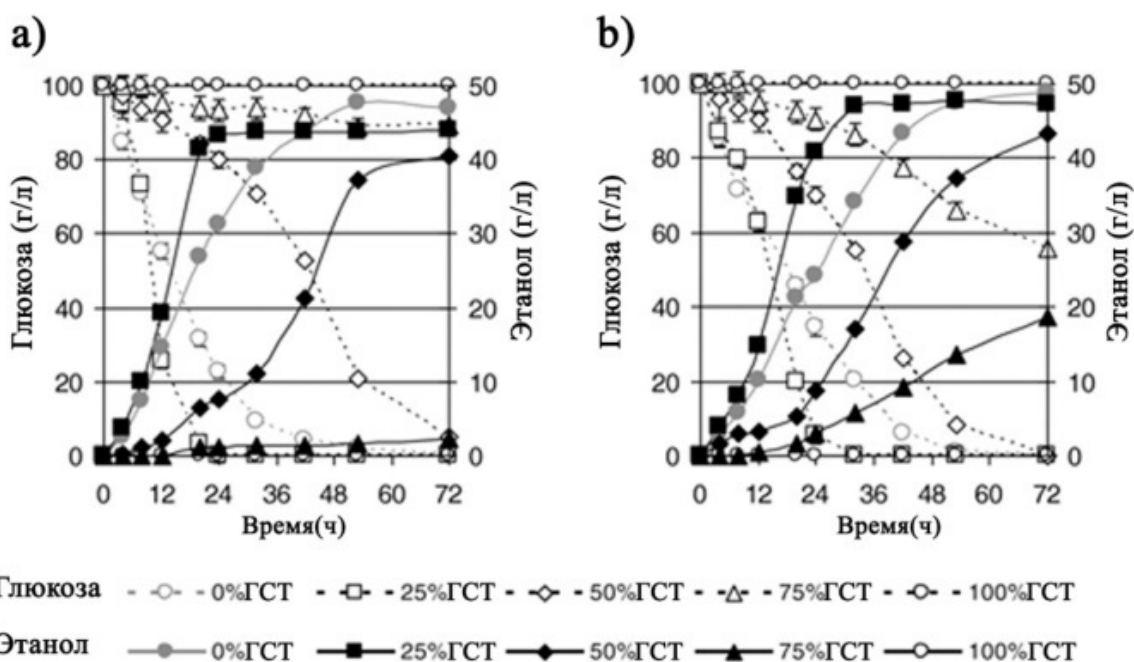


Рис. 2. Потребления глюкозы с помощью штаммов *Saccharomyces* а) Fm17 изолированный штамм и б) 27P эталонный коммерческий штамм. Композиции гидрализата сахарного тростника (ГСТ) (основная масса) составляли 25%, 50%, 75% и 100% ГСТ, а бульон добавляли 100 г/л глюкозы и 50 г/л ксилозы. Все эксперименты проводились в трех экземплярах и представлены в виде среднего  $\pm$  стандартных отклонений.

г/л фуральдегида, алифатических кислот более 14 г/л, значительные количества фенольных кислот и альдегидов). Напротив, уровни 1,5–1,6 г/л фуральдегида и 5,2–5,5 г/л алифатических кислот ранее были обнаружены в 2-ух ферментативных гидролизатах жома тростника [7]. Эти авторы описывают третий гидролизат, который содержит 4,5 г/л фуральдегида и 7,4 г/л жирных кислот, которые их штаммы дрожжей не могут ферментировать.

Чтобы оценить способность дрожжей к углеродному брожению в присутствии гидролизатов сахарного тростникового жома, в азотистый дрожжевой бульон добавляли 4 различных концентрации гидролизатов сахарного тростника до конечной концентрации (все по объему) 25%, 50%, 75%, и 100%, азотистая основа дрожжей без гидролизата сахарного тростника в качестве контроля составляла 0%. В рисунки 2. 100 г/л глюкозы и 50 г/л ксилозы добавляли в качестве источников углерода во все среды.

В присутствии 25% гидролизата сахарного тростника дрожжи показали эквивалентные титры этанола (Fm17 и 27P, 47,6 и 44,0 г/л соответственно) и объемную продуктивность в 1,1 раза выше, чем при 0% гидролизате сахарного тростника (табл. 1). Такое же поведение наблюдалось в синтетических коктейлях (табл. 1), что позволяет предположить, что слабая кислота, содержащаяся в гидролизате, снова оказала благоприятное влияние на выработку этанола обоими штаммами. Скорость поглощения глюкозы в 25%-ном гидролизате сахарного тростника была значительно выше, чем в случае добавления гидролизата, не содержащего сахарный тростник (рис. 2). При 50% гидролизате сахарного тростника самая высокая концентрация этанола была эквивалентна у обоих штаммов (табл. 1), Fm17 достиг объемной эффективности 27P в 1,5 раза. Что еще более важно, резкое улучшение устойчивости к Fm17 было наглядно продемонстрировано сбраживанием 75% гидролизатов сахарного тростника с получением до 18,6 г/л этанола. С другой стороны, количество этанола, получаемое с помощью 27P, в 7,7 раза ниже (рис. 2). Однако ни один из этих факторов не был обнаружен. Рост и выработка этанола были обнаружены только в 100% растворе гидролизата сахарного тростника у обоих штаммов (рис. 2). Аналогичные результаты были получены, но не наблюдалось образования этанола в присутствии  $H_2SO_4$  жмыха сахарного тростника, пропитанного исходным раствором, с концентрацией фурана в 2 раза выше, чем в жмыхе предварительно обработанной, который мы использовали, и концентрацией слабой кислоты в 2 раза ниже (не 14,2 г/л, а 7,4) [7].

Стабильность штамма Fm17 показана в таблице 1. Штамм Fm17 показал выходы этанола близкие к 0,45 и 0,42 г этанола на 1 г глюкозы, в 50% ГСТ и 75% ГСТ

соответственно, и эти уровни были значительно выше, чем у штамма 27P. Кроме того, если мы сравним данные, полученные с *Saccharomyces cerevisiae* ATCC96581 [8], мы обнаружим, что надежность штамма Fm17 высока. ATCC96581, выделенный из использованного сульфитного ферментационного оборудования, культивировали в среде, состав слабых кислот, фуранов и альдегидов которой эквивалентен составу гидролизатов сахарного тростника [8]. Этот штамм также был очень устойчивым [5], но его выход этанола составлял 0,28 г этанола на 1 г глюкозы, что, по крайней мере, в 1,4 раза меньше, по сравнению со штаммом Fm17. По всей видимости выделение дрожжей из вижимки винограда оказалась очень высокоэффективной стратегией производства устойчивых дрожжей, учитывая враждебную среду, представленную ферментационной установкой отработанного сульфитного раствора.

## Обсуждение

Используя 40 °C в качестве основного условия отбора, современной коллекции дрожжей, выработанных из виноградных выжимок, сначала оценили на способность к брожению, измеренную потреблением глюкозы и производством этанола в среде с высокими концентрациями глюкозы (100 г/л) и ксилозы (50 г/л). Затем тестировали устойчивость дрожжей к ингибиторам с использованием отдельных ингибиторов различной концентрации или специального бульона с добавлением коктейля соединений-ингибиторов. Также было изучено влияние pH культуры и содержания сахара на устойчивость дрожжей к ингибиторам. Поскольку конечной целью было получение коммерчески доступного штамма дрожжей с высокой ферментативной способностью, мы использовали пропариваемый гидролизат мякоти сахарного тростника в качестве субстрата, чтобы максимально имитировать промышленную среду.

Разделение и просеивание для эффективного брожения в минимальных условиях с использованием проницаемых и термостойких дрожжей. Хотя ферментация при высоких температурах считается важным фенотипом для повышения эффективности производства биоэтанола дрожжами в больших масштабах, до сих пор не проводились скрининговые исследования с целью выявления дрожжей, способных расти и бродить при температуре выше 40 °C. По этой причине мы выделили дрожжи из виноградных остатков, неиспользованного источника микробного биоразнообразия для производства лигноцеллюлозного биоэтанола, используя лабораторные чашки Валлерштейна, культивируемые при 38°C, 40°C и 42°C, и отобрали термостойкие и резистентные дрожжи. Поскольку большое количество колоний наблюдалось при 38 °C, а рост был ограничен при 42 °C, колонии отбирали из чашек, культивируе-

мых при 40 °С, и выделяли термостойкие штаммы для дальнейшего изучения и определения генотипа. Все 40 штаммов были идентифицированы как *Saccharomyces cerevisiae*, и сначала была проведена оценка способности к потреблению глюкозы при 200 г/л глюкозы или синтетической минимальной питательной среде с добавлением комбинации глюкозы (100 г/л) и ксилозы (50 г/л) при 40 °С. Эти углеводороды считаются для предъявления гексозы и пентозы в большинстве лигноцеллюлозных гидролизатов. В этой статье показано способность дрожжей к потреблению глюкозы и определяется ферментирующая сила, потребляемой на 1 литр бульона минимальной синтетической питательной среде, как описано в методах.

## Выводы

В этом исследовании мы применили различные методы селекции к штамму *Saccharomyces cerevisiae* и применили комплексный подход к стратегическому отбору сортов винограда в качестве источника устойчивых дрожжей, который оказался эффективным в выделении новых штаммов, способных справляться с наибольшими стрессами, специфичными для производства биоэтанола в больших масштабах. Результаты показали, что выжимка винограда является многообещающей средой для выделения дрожжей, устойчивых к ингибированию, нагреванию и осмотическому давлению, и что их значительно больше.

## ЛИТЕРАТУРА

- Galbe M, Zacchi G: A review of the production of ethanol from softwood. *Appl Microbiol Biot* 2002, 59: 618–628. 10.1007/s00253-002-1058-9
- Hamelinck CN, Van Hooijdonk G, Faaij APC: Ethanol from lignocellulosic biomass: techno-economic performance in short-, middle- and long-term. *Biomass Bioenerg* 2005, 28: 384–410. 10.1016/j.biombioe.2004.09.002
- Jönsson LJ, Aliksson B, Nilvebrant NO: Bioconversion of lignocellulose: inhibitors and detoxification. *Biotechnol Biofuels* 2013, 6: 16. 10.1186/1754-6834-6-16
- Martin C, Jönsson LJ: Comparison of the resistance of industrial and laboratory strains of *Saccharomyces* and *Zygosaccharomyces* to lignocellulose-derived fermentation inhibitors. *Enzyme Microb Tech* 2003, 32: 386–395. 10.1016/S0141-0229(02)00310-1
- Lindén T, Peetre J, Hahn-Hägerdal B: Isolation and characterization of acetic acid-tolerant galactose-fermenting strains of *Saccharomyces cerevisiae* from a spent sulfite liquor fermentation plant. *Appl Environ Microb* 1992, 58: 1661–1669.
- Palmqvist E, Almeida JS, Hahn-Hägerdal B: Influence of furfural on anaerobic glycolytic kinetics of *Saccharomyces cerevisiae* in batch culture. *Biotechnol Bioeng* 1999, 62: 447–454. 10.1002/(SICI)1097-0290(19990220)62:4<447::AID-BIT7>3.0.CO;2-0
- Martin C, Galbe M, Nilvebrant NO, Jönsson LJ: Comparison of the fermentability of enzymatic hydrolysates of sugarcane bagasse pretreated by steam explosion using different impregnating agents. *Appl Biochem Biotech* 2002, 98–100: 699–716.
- Martin C, Galbe M, Wahlbom CF, Hahn-Hägerdal B, Jönsson LJ: Ethanol production from an enzymatic hydrolysate of sugarcane bagasse using recombinant xylose-utilising *Saccharomyces cerevisiae*. *Enzyme Microb Tech* 2002, 31: 274–282. 10.1016/S0141-0229(02)00112-6.
- Национальная база данных законодательства, 29.07.2021 г., № 07/21/5200/0731.
- Kemalov A., Kemalov R., Valiev D. Scientific and practical aspects of development of ultrafine dispersions of modified petroleum oils. *Chemistry and Technology of Fuels and Oils* 2013 vol.45 № 6, pages 465–471
- A.F. Kemalov, R.A. Kemalov, D.Z. Valiyev and V.I. Gaynulin Estimation of Potential Capability of Natural Bitumens and High Viscosity Oils for Refining According to Fuel-Bitumen Scheme. *Indian Journal of Science and Technology*, Vol 9(18), May 2016

© Джамалов Зохид Зафарович ( z.djamalov@mail.ru ), Кемалов Руслан Алимович ( kemalov@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

DOI 10.37882/2223–2966.2022.12.22

# ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ФИЛЛОСФЕРЫ РАСТЕНИЙ

## PROTEOLITIC ACTIVITY OF LACTIC BACTERIA ISOLATED FROM THE PHYLLOSHERE OF PLANTS

**S. Mirzaeva  
K. Ganbarov**

*Summary.* This work is devoted to the study of the protease activity of lactic acid bacteria isolated from the phyllosphere of fruit plants in Azerbaijan. It was shown that a relatively high protease activity in bacteria of the genus *Lactobacillus* was observed in *L.helveticus* and *L.plantarum*, in the genus *Leuconostoc* — *L.citreum*, in the genus *Pedicoccus* — *P.cerevisiae*, in the genus *Peptococcus* — *P.niger*, and in the genus *Streptococcus* — *S.lactis*. It should be noted that strains and species of the same genus did not differ significantly in protease activity. However, the studied lactic acid bacteria differed significantly in protease activity at the genus level. Significant protease activity was shown by all representatives of the genera *Lactobacillus* and *Streptococcus*. Bacteria of the genera *Leuconostoc* and *Peptococcus* showed the least protease activity. Bacteria of the genus *Pedicoccus* occupied a middle position in terms of protease activity. Thus, the protease activity in representatives of the genera *Lactobacillus* and *Streptococcus* was 22.2–27.1 times greater than in bacteria of the genus *Leuconostoc*, 7.4–9.6 times greater than in bacteria of the genus *Peptococcus* and 2.1–2.6 times more than bacteria of the genus *Pedicoccus*.

*Keywords:* protease activity, lactic acid bacteria, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Pedicoccus*, *Peptococcus*, *Leuconostoc*.

**Мирзаева Шабнам Адалат**

Докторант, Ленкоранский Государственный  
Университет

sebnemmirzeyeva88@gmail.com

**Ганбаров Худаверди Ганбар**

Доктор биологических наук профессор, Бакинский  
Государственный Университет  
khudaverdig@mail.ru

*Аннотация.* Настоящая работа посвящена к изучению протеазной активности молочнокислых бактерий, выделенных из филлосферы плодовых растений Азербайджана. Было показано, что относительная высокая протеазная активность у бактерий рода *Lactobacillus*, наблюдалась у *L. helveticus* и *L.plantarum*, у рода *Leuconostoc* — *L.citreum*, у рода *Pedicoccus* — *P.cerevisiae*, у рода *Peptococcus* — *P.niger*, а у рода *Streptococcus* — *S. lactis*. Следует отметить что штаммы и виды одного и того же рода по протеазной активности существенно не отличались между собой. Однако, исследованные молочнокислые бактерии по протеазной активности на уровне рода существенно отличались между собой. Значительную протеазную активность показали все представители родов *Lactobacillus* и *Streptococcus*. Наименьшую протеазную активность проявляли бактерии родов *Leuconostoc* и *Peptococcus*. Бактерии рода *Pedicoccus* по протеазной активности занимали среднее положение. Так протеазная активность у представителей родов *Lactobacillus* и *Streptococcus* была в 22,2–27,1 раз больше по сравнению с бактериями рода *Leuconostoc*, в 7,4–9,6 раза больше, чем у бактерий рода *Peptococcus* и в 2,1–2,6 раза больше чем у бактерий рода *Pedicoccus*.

*Ключевые слова:* протеазная активность, молочнокислые бактерии, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Pedicoccus*, *Peptococcus*, *Leuconostoc*.

**М**олочнокислые бактерии широко применяются в пищевой промышленности и в медицине. Метаболиты молочнокислых бактерий напрямую или опосредственно влияют на вкусовые, ароматические и текстурные свойства, а также на созревание ферментированных молочных продуктов (Ахмедова и др., 2010; Kermanshahi, Peymanfar, 2012).

Рост и развитие молочнокислых бактерий в молочных продуктах являются важными условиями для проявления их метаболической активности. Это обеспечивается протеолитическими ферментами молочнокислых бактерий, которые являются многокомпонентной и выполняет ряд важных функций (Oberg et al., 2002). Молоко богато различными белками, из которых 80% составляет казеин. Молочнокислые бактерии для

роста и развития нуждаются в аминокислотах и как источник аминокислот используют казеин молока. Протеолитическая система молочнокислых бактерий обеспечивает их аминокислотами, необходимыми для роста и жизнедеятельности (Molkness, 2003; Xu et al., 2015). Кроме того, гидролиз казеинов играет важную роль в созревании и формировании текстуры ферментированных молочных продуктов (Li et al., 2014).

Изолирование молочнокислых бактерий и изучение протеолитической активности позволяет разработать новые штаммы в качестве заквасок. Более того, применение молочнокислых бактерий обладающие высокой протеолитической активностью, позволяют снизить аллергичность молочных белков и разработать гипоаллергенные молочные продукты, а также молочные

Таблица 1. Протеазная активность штаммов молочнокислых бактерий рода *Lactobacillus*

№	Виды и штаммы бактерий	Протеазная активность, ед/мг белка
1	<i>L.acidophilus</i> LDU-127	3,8 ± 0,14
2	<i>L.brevis</i> LDU-183	5,1 ± 0,26
3	<i>L.brevis</i> LDU-129	5,6 ± 0,24
4	<i>L.helveticus</i> LDU-159	8,2 ± 0,40
5	<i>L.paracasei</i> LDU-9	4,3 ± 0,21
6	<i>L.paracasei</i> LDU-170	4,8 ± 0,22
7	<i>L.plantarum</i> LDU-20	7,0 ± 0,28
8	<i>L.plantarum</i> LDU-136	7,2 ± 0,30

продукты содержащие биологически активные пептиды (Fadda et.al.,2012; Mezaini, Bouras, 2013).

Настоящая работа посвящена изучению протеолитической активности молочнокислых бактерий, выделенных из плодовых растений Азербайджана.

#### Материалы и методы исследования

В качестве объекта использовали штаммы и виды молочнокислых бактерий родов *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pedicoccus*, *Peptococcus* и *Streptococcus* из коллекции культур микроорганизмов Бакинского Государственного Университета, выделенные из флоры плодовых растений Азербайджана (Мирзаева, 2020; Mirzayeva, 2020).

Бактериальные культуры выращивали на среде "MRS" следующего состава (г/л): глюкоза-20,0; дрожжевой экстракт-5,0; пептон-10,0; мясной экстракт-1,0; аммоний цитрат -2,0; натрий ацетат-5,0;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -2,0;  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -0,1;  $\text{MnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -0,05 при температуре 37°C в течение 24 часов. Биомассу отделяли фильтрованием и культуральную жидкость центрифугировали при 10.000 об/мин в течение 30 мин и надосадочную жидкость использовали в качестве ферментного раствора.

Активность протеазы определяли спектрофотометрически по методу Апсона в модификации (Дудка и др., 1982). В качестве субстрата фермента использовали 2% раствор казеината натрия. Раствор фермента (1 мл) помещали в водяной термостат при температуре 37°C на 10–15 мин. Затем добавляли 1 мл раствор субстрата, перемешивали и инкубировали при температуре 30°C на 1 мин. Реакцию останавливали добавлением равного объема 10%-ный раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУК). Контрольный опыт готовили также, только перед внесением раствора субстрата к реакционной смеси добавляли 10%-ный раствор ТХУК. Раствор фильтровали и в фильтрате спектрофотометрически определяли количество неосажденного ТХУ кислотой продукта реакции (тирозина).

За единицу активности принимали такое количество фермента, которое за 1 минуту при температуре 37°C превращает казеинат натрия в неосаждаемое состояние ТХУ кислотой в количестве (0,181 мг), соответствующей 1 мк моль /мин/мг белка (ед/мг белка).

Содержание белка в культурной жидкости определяли спектрофотометрически при длине волны 280 нм (Withakker,1980). Все опыты проводили в 4-х повторностях и статистически обрабатывали (Кобзарь,2006). Для установления достоверности данных использовали следующую формулу:

$$P = m/M \leq 0,05$$

P- критерия Стьюдента, m- квадратичное отклонение, M-среднее число повторов

#### Результаты и их обсуждение

Для определения протеазной активности молочнокислых бактерий отобрали штаммы, обладающие высокой антимикробной активностью (Мирзаева, Ганбаров, 2022).

Среди штаммов рода *Lactobacillus* удельная протеазная активность варьировалась в пределах 3,8–8,2 ед/мг белка. Высокая активность фермента наблюдалась у штаммов *L.helveticus* LDU-159, *L.plantarum* LDU-132 и LDU20, у которых активность была в 1,5–2,2 раза больше по сравнению с штаммами *L.acidophilus* LDU-127, *L.brevis* LDU-129 и LDU-183 *L.paracasei* LDU-9 и LDU-170 (табл. 1). Следовательно, наибольшая протеазная активность проявляли виды *L.helveticus* и *L.plantarum*.

Среди представителей бактерий рода *Leuconostoc* высокую протеазную активность проявлялась у *L.citreum* LDU-31, у которой активность была в 1,3; 1,9 и 2,5 раза, соответственно, больше чем у *L.lactis* LDU-71, *L.mesenteroides* LDU-100 и LDU-6 (табл. 2)



Таблица 2. Протеазная активность штаммов молочнокислых бактерий рода *Leuconostoc*

№	Виды и штаммы бактерий	Протеазная активность, ед/мг белка
1	<i>L.citreum</i> LDU-31	0,35 ± 0,017
2	<i>L.lactis</i> LDU-71	0,26 ± 0,012
3	<i>L.mesenteroides</i> LDU-6	0,14 ± 0,006
4	<i>L.mesenteroides</i> LDU-100	0,18 ± 0,009

Таблица 3. Протеазная активность штаммов молочнокислых бактерий рода *Pedicoccus*

№	Виды и штаммы бактерий	Протеазная активность, ед/мг белка
1	<i>P.acidilactici</i> LDU-42	1,8 ± 0,08
2	<i>P.cerevisiae</i> LDU-19	3,2 ± 0,15
3	<i>P.cerevisiae</i> LDU-158	3,0 ± 0,14
4	<i>P.halophilus</i> LDU-85	2,7 ± 0,13
5	<i>P.pentasaceus</i> LDU-8	2,2 ± 0,10

Таблица 4. Протеазная активность штаммов молочнокислых бактерий рода *Peptococcus*

№	Виды и штаммы бактерий	Протеазная активность, ед/мг белка
1	<i>P.activus</i> LDU-26	0,71 ± 0,035
2	<i>P.activus</i> LDU-157	0,68 ± 0,033
3	<i>P.aerogenes</i> LDU-144	0,48 ± 0,023
4	<i>P.niger</i> LDU-209	0,85 ± 0,042

Таблица 5. Протеазная активность штаммов молочнокислых бактерий рода *Streptococcus*

№	Виды и штаммы бактерий	Протеазная активность, ед/мг белка
1	<i>S.aureus</i> LDU-171	5,8 ± 0,24
2	<i>S.bovis</i> LDU-56	6,6 ± 0,32
3	<i>S.cremoris</i> LDU-35	5,4 ± 0,25
4	<i>S.lactis</i> LDU-155	8,1 ± 0,36
5	<i>S.salivarius</i> LDU-164	4,6 ± 0,22
6	<i>S.salivarius</i> LDU-15	4,0 ± 0,18

У бактерий рода *Pedicoccus* высокая протеазная активность наблюдалась у *P.cerevisiae* LDU-19 и LDU-158, у которых активность в 1,2; 1,5 и 1,8 раза, соответственно, больше по сравнению с *P.halophilus* LDU-85, *P.pentasaceus* LDU-8 и *P.acidilactici* LDU-42 (табл. 3). Следовательно, наибольшая протеазная активность проявлялась у *Pedicoccus cerevisiae*.

Бактерии рода *Peptococcus* обладали низкую протеазную активность. Однако, наибольшая активность наблюдалась у *Peptococcus niger* LDU-209, у которого протеазная активность в 1,2; 1,3 и 1,8 раза, соот-

ветственно, была больше по сравнению с штаммами *P.activus* LDU-26, *P.activus* LDU-157 и *P.aerogenes* LDU-144 (табл. 4)

У исследованных представителей бактерий рода *Streptococcus* протеазная активность варьировалась в пределах 4,0–8,1 ед/мг белка. Наибольшая активность наблюдалась у штамма *Streptococcus lactis* LDU-155, у которого активность фермента в 1,2; 1,4; 1,5; 1,8 и 2,0 раза была больше, соответственно, чем у *S.bovis* LDU-56, *S.aureus* LDU-171, *S.cremoris* LDU-35, *S.salivarius* LDU-15 и LDU-164 (табл. 5).

Таким образом, из представленных в таблицах данных видно, что относительная высокая протеазная активность у бактерий рода *Lactobacillus* наблюдалась у *L. helveticus* и *L. plantarum*, у рода *Leuconostoc* — *L. citreum*, у рода *Pedococcus* — *P. cerevisiae*, у рода *Peptococcus* — *P. niger*, а у рода *Streptococcus* — *S. lactis*. Следует отметить что штаммы и виды одного и того же рода по протеазной активности существенно не отличались между собой. Однако исследованные молочнокислые бактерии по протеазной активности существенно отличались между собой на уровне рода. Значительную протеазную активность показали все представители родов *Lactobacillus* и *Streptococcus*. Эти данные согласуются

с литературными данными, где показано высокая протеазная активность представителей родов *Lactobacillus* и *Streptococcus* (Courtin et al., 2012).

Наименьшую протеазную активность проявляли бактерии родов *Leuconostoc* и *Peptococcus*. Бактерии рода *Pedococcus* по протеазной активности занимали среднее положение. Так, протеазная активность у представителей родов *Lactobacillus* и *Streptococcus* была в 22,2–27,1 раз больше по сравнению с представителями рода *Leuconostoc*, в 7,4–9,6 раза больше, чем у бактерий рода *Peptococcus* и 2,1–2,6 раза больше, чем у бактерий рода *Pedococcus*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова А.Ф., Гюльахмедов С.Г., Мустафаева Р.С., Кулиев А.А. — Протеолитическая активность и некоторые технологические свойства молочнокислых бактерий, изолированных из традиционных сыров Азербайджана. «Вести Бакинского Государственного Университета». Серия естественных наук, 2010, № 4, с. 45–51
2. Kermanshahi R., Peymanfar S. Isolation and identification of Lactobacilli from cheese, yoghurt and silage by 16SrDNA gene and study of bacteriocin and biosurfactant production // Jundishapur Journal of Microbiology, 2012, Vol. 5(4), P. 528–532
3. Oberg C.J., Broadben J.R., Strickland M., Momahon D. Diversity in specificity of the extracellular proteinases in *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgarius* // Letters in Applied microbiology, 2012, Vol.34, P. 455–460.
4. Molkness T. Growth of the lactic acid bacteria on the medium, containing organic acids // Archev of microbiology, 2003, Vol.59, № 5, P. 14–17.
5. Xu Y., Dai M., Zang J., Jiang Q., Xia W. Purification and characterization of an Extracellular acidic protease of *Pedococcus pentosaceus* isolated from fermented fish // Food Science and Technology Research, 2015, Vol.21, № 5, P. 739–744.
6. Li C.h., Xu D.F., Zhao M.M., Sum L.F., Wang Y.L. Production optimization, purification and characterization of a novel acid protease from a fusand *Lactobacillus casei* // Eur.food Res. Technol., 2014 Vol.238, p. 905–917
7. Fadda S., Oliver G., Vignola G. Protein degradation by *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus casei* in a sousage model system // Jour.Food sciences, 2012, Vol.67, P. 1179–1183.
8. Mezaini A., Bouras A. Antibacterial activity and probiotic properties of some lactic acid bacteria isolated from dairy products // African journal of Biotechnology, 2013, Vol. 12(20), P. 2949–2956
9. Мирзаева Ш.А. Родовой состав молочнокислых бактерий, распространенных на наземных органах шелковицы на территории Азербайджана/2-nd International scientific and practical Conference "Integration of education, science and business in modern environment". Dnipro(Ukraine), 2020, P. 322
10. Mirzayeva S.A. Generic composition of the Lactic acid bacteria isolated from the phyllosphere of plants in the Azerbaijan // Advances in Biology and earth sciences, 2020, Vol.5, № 3, P. 213–217.
11. Дудка И.А., Вассер С.П., Элланская И.А., Коваль Э., Гербик Л., Билай В.И., Билай Т.И. и др. «Методы экспериментальной микологии», Киев, Наукова Думка, 1982 с. 550.
12. Withakker F.R., Granna P.E. An absolute method for protein determination based of differences in absorbance at 235 and 260 nm // Analytical Biochemistry, 1980, Vol.109, P. 156–159.
13. Кобзарь А.И. «Прикладная математическая статистика» Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2019, с. 816.
14. Мирзаева Ш.А., Ганбаров Х.Г. Антимикробная активность штаммов молочнокислых бактерий, выделенных из филлосферы плодовых деревьев // Научно-практический журнал Современная наука, Серия естественные и технические науки, 2022, № 7, с. 7–12.
15. Courtin P., Monnet V., Rus F. "Cell-wall proteinases PrtS and PrtB have a different role in *Streptococcus thermophilus*/*Lactobacillus bulgaricus* mixed cultures in milk // Microbiology, 2012, vol.148, p. 3413–3421.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОХРАНЕНИЯ ПРИБРЕЖНЫХ ЭКОСИСТЕМ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

### TOPICAL ISSUES OF CONSERVATION OF COASTAL ECOSYSTEMS OF THE KHABAROVSK TERRITORY

*E. Mlynar*

*Summary.* The issues of conservation of coastal ecosystems have become of particular importance in the light of the increasing anthropogenic impact. Aquatic biological resources are an important component that ensures the full functioning of natural ecosystems. On the Khabarovsk coast, Pacific salmon are the main components of coastal ecosystems. There are clear trends towards a sharp reduction in their numbers, which leads to a decrease in the food supply of coastal complexes. Measures are needed to restore the abundance of Pacific salmon and coastal ecosystems through various biotechnical methods.

*Keywords:* coastal ecosystems, Pacific salmon, biological resources, aquaculture, accessibility.

**Млынар Евгений Викторович**

Кандидат биологических наук, Дальневосточный  
государственный медицинский университет,  
Хабаровск  
mlynar@bk.ru

*Аннотация.* Вопросы сохранения прибрежных экосистем приобрели особую значимость в свете увеличивающегося антропогенного воздействия. Водные биологические ресурсы — это важный компонент, обеспечивающий полноценное функционирование природных экосистем. На хабаровском побережье к основным компонентам прибрежных экосистем относятся тихоокеанские лососи. Имеются четкие тенденции в сторону резкого сокращения их численности, что ведет к снижению кормовой базы прибрежных комплексов. Необходимо внедрение конкретных мер по восстановлению численности тихоокеанских лососей и прибрежных экосистем путем различных биотехнических методов (в том числе мероприятий по искусственному воспроизводству и промышленному рыболовству).

*Ключевые слова:* прибрежные экосистемы, тихоокеанские лососи, биологические ресурсы, аквакультура, численность.

**В** настоящее время вопросы сохранения прибрежных экосистем приобрели особую значимость, поскольку от их стабильного функционирования во многом зависит нормальное функционирование отдельных пресноводных и морских компонентов, а также качество жизни населения. При этом отдельно стоит отметить, что среди факторов, в значительной мере влияющих на стабильность прибрежных экосистем, необходимо выделить постоянно увеличивающееся антропогенное воздействие. Антропогенный пресс осуществляется не только за счет участвовавших в последние годы техногенных катастроф, но и за счет значительного увеличения добычи водных биологических ресурсов, составляющих значимое звено в морских трофических цепях. Следует отметить, что морское рыболовство играет ключевую роль в поддержании баланса при освоении этих ресурсов. Так, по данным ФАО [1], в последние годы мировой вылов в морях в 7 раз превышал добычу во внутренних водоемах, что свидетельствует о значимости человеческого влияния на морские и прибрежные экосистемы. Морские водные биологические ресурсы — неотъемлемый компонент рыбохозяйственного комплекса многих стран

и можно констатировать, что при грамотном подходе продуктивность океанов изначально не только может обеспечивать полноценное функционирование природных экосистем, но и позволяет существовать населению земли.

Рыбохозяйственный комплекс играет не только значимую экономическую роль и призван решать экологические вопросы сохранения водных биоресурсов, но и включает также социальную нагрузку, связанную с вопросами, значение которых иногда становится крайне важным. Ранее мы уже анализировали ряд проблем промышленного и традиционного рыболовства, прямо или косвенно оказывающих влияние на прибрежные экосистемы [2–3]. Однако, поскольку проблемы во многом связаны с существующей практикой освоения биоресурсов, к сожалению, не претерпевающей существенных изменений, несмотря на отмечаемое исследователями снижение эффективности воспроизводства ценных объектов, вопрос о функционировании прибрежных экосистем по-прежнему остается открытым. В связи с этим мы попробуем вновь на примере наиболее распространенных в регионе ресурсов дать

оценку современному состоянию прибрежных экосистем Хабаровского края, а также предварительный прогноз на ближайшее будущее.

На хабаровском побережье к распространенным в определенные сезоны в прибрежных экосистемах видам добываемых водных биологических ресурсов относятся, прежде всего, тихоокеанские лососи и рыбы прибрежного комплекса. Мы все знаем, что ежегодно не только рыбодобывающие компании, но и многие жители переориентирует свою деятельность на рыболовство с целью добычи массовых видов тихоокеанских лососей, прежде всего, горбуши и кеты. При этом, хотя ситуация с данным ресурсом достаточно неоднозначна, в пределах Хабаровского края видны четкие негативные тенденции в сторону резкого сокращения их численности. В связи с чем прибрежные экосистемы продолжают испытывать значительный стресс от сокращения используемых нерестовых площадей и, вследствие низких подходов производителей, значительного снижения биогенных веществ, насыщающих прибрежные комплексы после нереста. Также, вследствие отсутствия такого важного для побережья трофического звена, как тихоокеанские лососи, многие прибрежные объекты в значительной мере изменили свою численность и перераспределились в пределах ареала.

Отсутствие должного количества молоди тихоокеанских лососей в ближайшее время может привести к тяжелейшему подрыву устоявшихся в прибрежных комплексах биоценозов. Добыча же тихоокеанских лососей на побережье, несмотря на поздние попытки направить ее в регулируемое русло, в настоящее время перестает играть ключевую роль в быстром восстановлении их численности. Низкая численность производителей в некоторых местах традиционного нереста тихоокеанских лососей не позволяет самостоятельно восстановить истинную структуру стад кеты и горбуши.

Об этом прямо свидетельствует тот факт, что, например, при полном отсутствии промышленного лова кеты в одной из базовых рек Хабаровского края (р. Тумнин) на протяжении последних 10 лет, в настоящее время этот вид рыбы практически не встречается даже в уловах при традиционном рыболовстве. Схожая картина наблюдается и с горбушей. В последние годы, несмотря на полный запрет ее добычи в данном районе, восстановление ее численности не происходит. Виной этому является неуверенное управление ее промыслом и отсутствие мероприятий, способствующих повышению численности ресурса (например, мероприятий по аквакультуре).

После 2016 года — последнего года ее значительной добычи (возможно чрезмерной) на побережье Татар-

ского пролива, наступил длительный спад, продолжающийся по сегодняшний день. В настоящее время ее популяция уже не способна самостоятельно восстановить свою численность. В этом есть и просчеты научных прогнозов, которые в последнее время базируются на моделировании без учета фактических данных о нересте тихоокеанских лососей, что не раз отмечалось специалистами по лососевым видам [4].

Что касается самой крупной водной артерии хабаровского края-реки Амур, то в настоящее время также наблюдается значительное снижение доли амурских лососей, что привело к запрету их добычи на значительной территории. Однако даже эти меры не позволяют существующим экосистемам полностью восстановиться.

Интересно, что эти факты полностью понимают не только многие специалисты, но и промышленники. По нашим оценкам, за последние 5 лет до 70% самых крупных промышленников в прибрежных районах избавились от имеющегося у них рыбохозяйственного ресурса (участки для добычи, перерабатывающие мощности, орудия лова и т.д.). Удивительно, что несмотря на явное снижение ресурса (этот факт способны отметить даже жители, не связанные с добычей), властными структурами, осуществляющими управление добычей тихоокеанских лососей, пока принимаются только меры в виде установления различных запретов. В то же время, конкретных мер по восстановлению численности тихоокеанских лососей, и соответственного, восстановлению прибрежных экосистем путем привлечения к этому различных биотехнических методов, в настоящее время не предусмотрено. На наш взгляд, для восстановления численности тихоокеанских лососей необходимо одновременно с запрещающими действиями проводить мероприятия по искусственному воспроизводству и промышленному рыбоводству этих объектов в прибрежных районах, подобрав для этих целей оптимальные участки базовых водоемов. Например, как отмечают специалисты, искусственное воспроизводство в бассейне Амура (формирующем значительную базу прибрежных экосистем Хабаровского края) следует развивать в коротких притоках его приустьевой части [4].

В целом, побережье Хабаровского края, обладающее исключительно мощным потенциалом, включает в себя сотни рек, в которые заходили на нерест горбуша, кета, нерка, кижуч, сима. Именно они формировали основу поступающих в природу биогенных веществ, без отсутствия которых существующие экосистемы испытывают значительные затруднения. Разработка и выполнение конкретных мер по восстановлению численности тихоокеанских лососей может стать одним из самых действенных способов восстановления баланса в прибрежных экосистемах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние мирового рыболовства и аквакультуры — 2020. Меры по повышению устойчивости. Рим, ФАО. 2020. 223 с. //https://doi.org/10.4060/ca9229ru
2. Хованский И.Е., Млынар Е.В. Сырьевой потенциал и правовые вопросы стимулирования прибрежного рыболовства/ Известия ТИНРО. 2009. Т. 156. С. 375–381.
3. Млынар Е.В., Хованский И.Е. Вопросы промысла и традиционного рыболовства тихоокеанских лососей на побережье Татарского пролива (Хабаровский край)/ Рыбное хозяйство. 2021. № 2. С. 31–35.
4. Тихоокеанские лососи Амура: моногр. / С.Ф. Золотухин, А.Н. Канзепарова.-Владивосток: Всемирный фонд дикой природы (WWF), 2019. - 110 с.

© Млынар Евгений Викторович ( mlynar@bk.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Хабаровск

## РАСТИТЕЛЬНОСТЬ ЭОЛОВЫХ ПЕСКОВ УРОЧИЩА ШОЛЫ (ЦЕНТРАЛЬНО-ТУВИНСКАЯ КОТЛОВИНА, РЕСПУБЛИКА ТУВА)

### VEGETATION OF AEOLIAN SANDS OF THE LOCALITY «SHOLY» (CENTRAL TUVA BASIN, REPUBLIC OF TYVA)

**M. Ondar  
A. Samdan  
A. Oorzhak**

*Summary.* The results of studies of vegetation of aeolian sands of the Central Tuva basin (Republic of Tuva) are presented. The characteristics of seven formations of psammophytic vegetation of the locality «Sholy» are given, among them communities of horsetail and wormwood psammophytic steppes are noted for the first time. The intrazonal presence of fragments of poplar (*Populus laurifolia* Ledeb.), pine (*Pinus sylvestris* L.) forest communities and single siberian larch trees among the sandy massifs are original.

*Keywords:* aeolian sands, psammophytic vegetation, locality «Sholy», Tuva vegetation.

**Ондар Минчимая Михайловна**

Старший преподаватель, ФГБОУ ВО «Тувинский государственный университет», г. Кызыл  
ondar.82@mail.ru

**Самдан Андрей Михайлович**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тувинский государственный университет», г. Кызыл  
andrejsamdan@yandex.ru

**Ооржак Анета Викторовна**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тувинский государственный университет», г. Кызыл  
aneta\_oorzhak@mail.ru

*Аннотация.* Представлены результаты исследований растительности эоловых песков Центрально-Тувинской котловины (Республика Тува). Приводятся характеристики семи формаций псаммофитной растительности урочища Шолы, среди них впервые отмечены сообщества зимующехвоцевых и обманчивополынных псаммофитных степей. Оригинальными являются интразональное присутствие среди песчаных массивов фрагментов тополевых (*Populus laurifolia* Ledeb.), сосновых (*Pinus sylvestris* L.) лесных сообществ и единичных деревьев лиственницы сибирской.

*Ключевые слова:* эоловые пески, псаммофитная растительность, урочище Шолы, растительность Тувы.

### Введение

Одним из интересных типов ландшафтов, остающимся слабо изученным в ботаническом отношении, являются песчаные массивы с активным проявлением эоловых процессов. Интразональные растительные сообщества Тувы, в том числе и фитоценозы песчаных местообитаний, в своей совокупности вносят вклад в познание общего разнообразия природной флоры и растительности. Их изучение представляет интерес с точки зрения исследования их состава, структуры и динамики.

Ландшафтно-географической характеристике эоловым песчаным образованиям Тувы посвящены труды В. А. Носина (1963), Н. И. Михайлова (1974), В. И. Кудряв-

цева (2001), С. К. Кужугет (2004; 2005). Сведения о динамике площадей незакрепленных песков отмечается в научных работах Д. С. Дубовик (2015).

Впервые растительность эоловых песков Тувы как особая группа формаций характеризуется в коллективной монографии «Растительный покров и естественные кормовые угодья Тувинской АССР» (1985), где выделены волоснецовая (*Leymus racemosus* (Lam.) Tzvel.), вейниковая (*Calamagrostis epigeios* (L.) Roth), пырейная (*Agropyron desertorum* (Fisch. ex Link) Schult., *A. michnoi* Roshev.) формации песчаных крупнодерновинно-корневищных настоящих степей.

Предварительным результатам исследований флоры песчаных ландшафтов Тувы посвящена ста-



Фото 1. Песчаные массивы вблизи оз. Дус-Хол

тя А. М. Самдан, С. С. Курбатская (2011). Они отмечают, что во флоре песчаных ландшафтов насчитывается 102 вида, объединенных в 55 родов и 26 семейств, из них облигатными псаммофитами являются 25 видов, что подтверждается исследованиями состава облигатной фракции псаммофитной флоры Сибири Н. А. Дулеповой, А. Ю. Королюк (2012). К ним относятся такие виды как *Chamaerhodos sabulosa* Bunge, *Grubovia dasyphylla* (Fisch. et C. A. Mey.), *Agriophyllum squarrosum* (L.) Moq., *Pugionium pterocarpum* Kom., *Oxytropis lanuginosa* Kom., *Hypocoum lactiflorum* (Kar. Et Kir.) Pazij, *Stipa barchanica* Lomonosova, *Thesium tuvense* Krasnob. и др.

Выявлению и характеристике фитоценологического разнообразия, определению основных закономерностей сложения псаммофитной растительности песчаного массива «Цугээр-Элс» (Убсунурская котловина, южная часть Республики Тыва) посвящена работа А. Ю. Королюка (2009). Он отмечает, что в господствующих пустынных и степных типах растительности в вышеуказанном массиве широко распространены копеечниково-колосняковые (*Hedysarum fruticosum* Pall., *Leymus racemosus* (Lam.) Tzvel.) сообщества, полидоминантные ценозы псаммофитных полукустарни-

ков и полукустарничков (*Hedysarum fruticosum* Pall., *Artemisia tomentella* Trautv., *Oxytropis tragacanhoides* Fisch.) и крыловоковыльные степи с участием караганы (*Stipa krylovii* Roshev., *Caragana bungei* Ledeb.).

Б. Б. Намзалов (2015) сообщества песчаных степей объединяет в особый псаммофитно-степной флорценотип. Он отмечает, что самобытные экологические условия и длительный автохтонный флорогенез этих степей в обширных пустынных котловинах Центральной Азии обусловили активные формообразовательные процессы, отличая от других степей большим количеством эндемичных видов (*Hedysarum fruticosum* Pall., *Chamaerhodos sabulosa* Bunge, *Oxytropis lanuginosa* Kom., *Stipa barchanica* Lomon. и др.)

Несмотря на обширную литературу, по изучению растительности эоловых массивов Тувы, они все же остаются недостаточно изученными.

#### Характеристика района исследования

Центральное пространство Улуг-Хемской котловины, в которой расположено урочище «Шолы» представляет собой волнистую равнину с обширными пло-

сковершинными одиночными холмами и невысокими сопочными грядами, между которыми находятся широкие ложбины, суходолы и плоские котловины разных размеров (рис. 1.).

Климат резко континентальный, с холодной, продолжительной зимой, жарким и засушливым летом, малым количеством осадков и большой амплитудой суточных и годовых температур. Среднегодовое количество осадков в Улуг-Хемской котловине составляет 200–230 мм в год. Самым холодным месяцем является январь, среднемесячная температура воздуха за многолетний период составляет (–) 32,3 °С. Абсолютный минимум температуры в пределах котловины достигает (–) 57 °С. Самый жаркий месяц лета — июль, среднемесячная температура его в котловине составляет +18,9 °С, абсолютный максимум может достигать +42,9 °С.

В течение теплого периода года в пределах котловины господствуют западные и северо-западные ветры. Весной рост радиационного баланса и резкое повышение температур приводит к повторяемости северо-западных циклонов и прохождения фронтов, при этом возрастает количество дней с сильным ветром. Сильные и частые весенние ветры со скоростью 15–22 м/с, порывами до 34 м/с, вызывают пыльные бури.

Почвенный покров образуют каштановые почвы, преобладающе супесчаного механического состава, нередко щелнистые. По берегам соленых озер наблюдаются соленые грязи (хаки), которые по мере удаления от воды переходят в разные формы солончаков.

Озера Хадын и Дус-Холь (Сватиково) расположены в пределах Улуг-Хемской котловины, занимающей центральное положение на территории Республики Тыва.

Озеро Дус-Холь (Сватиково) — расположено в 3 км западнее озера Хадын, в бессточной впадине, на борту которой выходят на поверхность коренные породы юры — песчаники, аргиллиты, алевролиты. Берега озера относительно пологие, местами песчаные и лишены древесной растительности. В северо-западной части озера отмечается небольшая заболоченность. Форма озера овальная, длина — 1,6 км, ширина — 0,3–0,7 км, площадь акватории — 0,55 км<sup>2</sup>.

Озеро Хадын — самое большое в Улуг-Хемской котловине, оно находится в бессточной впадине, окруженной холмистой равниной. Абсолютная отметка уреза воды — 707,88 метров. Озеро имеет неправильную форму, несколько вытянутую с запада на восток, с изрезанной береговой линией и заливами. Площадь 21,6 км<sup>2</sup>. Глубина водоема в прибрежных зонах составляет 1,5–2,0 метра, в наиболее глубокой западной ча-

сти — 10 метров, длина озера составляет около 10 км, ширина — до 6 км. Берега представляют собой песчаные пляжи с выцветами солей (на восточном и северном берегах) (Кальная и др., 2015).

## Материал и методика

Исследования проводились в разные годы (2014, 2016, 2020, 2022 гг.) в пределах крупного массива эоловых песков Шолы, расположенного между городом Кызыл, оз. Хадын и пос. Балгазын, вытянутого в виде полосы грядового рельефа по направлению господствующих ветров с северо-запада на юго-восток почти на 100 км при ширине 15–20 км. Конкретные геоботанические описания проводились в окрестностях озер Дус-Холь, Хадын и в самой северной части урочища Шолы в 20–22 км от г. Кызыла на юг.

В работе использованы материалы более 50 геоботанических описаний, которые проводились при детальных маршрутах на площадках в 100 м<sup>2</sup>, либо в границах естественного контура. При этом учитывался полный видовой состав сообществ и обилие всех видов по шкале Брауне-Бланке. Общее проективное покрытие травостоя указывали в процентах (%). Для идентификации видов растений применялись «Определитель растений Республики Тыва» (2007), 14-томное издание «Флора Сибири».

## Обсуждение результатов

Территория изучения по схеме геоботанического районирования относится к Тувинской котловинной степной провинции, Центральнотувинскому лугово-степному округу (Растительный покров..., 1985).

**Урочище северная часть «Шолы».** По межбарханым понижениям развиты **вейниковые** (*Calamagrostis epigeios* (L.) Roth) степи с густым травостоем с общим проективным покрытием до 90%. Злаковую основу составляют ковыль перистый (*Stipa pennata* L., содоминирует), мятлик узколистый (*Poa angustifolia* L.), *Koeleria cristata* (L.) Pers.. Разнотравье представлено *Alyssum lenense* Adams, *Chamaerhodos sabulosa* Bunge, *Orostachys spinosa* (L.) С. А. Мей. и др.

По склонам барханов южных экспозиций или по выровненным поверхностям формируются **перистоковыльные** (*Stipa pennata* L.) сообщества. Общее проективное покрытие достигает от 35 до 60%. Часто закустарены караганой карликовой. Травостой в большей степени представлен типичными степными видами — *Helictotrichon schellianum* (Hack.) Kitag., *Koeleria cristata* (L.) Pers., *Agropyron cristatum* (L.)



Таблица 1. Коржинскоосоковые псаммофитные степи (фрагмент)

Виды растений	Встречае- мость, в%	попынно-осоковая песчаная степь.	крыловоковыльно-осоковая песчаная степь.	караганово-осоковая песчаная степь.
		Географические координаты		
		N51°365' 63" E94°423' 25"	N51°365' 63" E94°423' 25"	N51° 22' 31,07' E94° 25' 08,23"
		Высота над уровнем моря		
		743 м	732 м	692 м
		ОПП — 10%	ОПП — 15%	ОПП — 20%
		Кол-во видов — 23	Кол-во видов — 19	Кол-во видов — 15
<i>Carex korshinskyi</i> Kom.	60	2	2	3
<i>Lappula microcarpa</i> (Ledeb.) Guerke	40	+	+	+
<i>Artemisia scoparia</i> Waldst. et Kit.	30	+	+	+
<i>Artemisia frigida</i> Willd.	20	1	+	1
<i>Stipa krylovii</i> Roshev.	10	+	1	
<i>Cleistogenes squarrosa</i> (Trin.) Keng.	40	+	+	+
<i>Convolvulus arvensis</i> L.	30	+	+	+
<i>Medicago sativa</i> L.	10	+	1	+
<i>Hypocoum erectum</i> L.	10	1	1	
<i>Potentilla acaulis</i> L.	10	+	1	+
<i>Potentilla tanacetifolia</i> Willd. ex Schlecht.	20	+	+	+
<i>Potentilla bifurca</i> L.	10	+	+	+
<i>Nonea rossica</i> Stev.	10	1	+	+
<i>Dianthus versicolor</i> Fisch. ex Link	20		+	+
<i>Scabiosa ochroleuca</i> L.	10	+	+	
<i>Ceratocarpus arenarius</i> L.	50	1	1	1
<i>Caragana pygmaea</i> (L.) DC.	40	+	+	2
<i>Otites parviflorus</i> (Ehrh.) Grossh.	10	+	+	

Примечание\*. Обилие видов дано по 5-бальной шкале Браун-Бланке

Beauv., *Thalictrum petaloideum* L., *Dianthus versicolor* Fisch. ex Link, *Veronica incana* L. и др.

Оригинальными являются **ценозы из хвоща зимующего** (*Equisetum hyemale* L.), они образуют рассеянный травостой с общим проективным покровом от 10 до 30%, предпочитают склоны барханов северных, северо-западных экспозиций. Видовой состав обедненный (6–9 видов), присутствуют облигатные псаммофилы *Hedysarum fruticosum* Pall., *Stipa barchanica* Lomon., *Carex sabulosa* Turcz. ex Kunth.

Интразональный характер имеют лесные сообщества, занимающие небольшие массивы по отрицательным формам рельефа среди барханов. Тополевые заросли (*Populus laurifolia* Ledeb.) с ивово-черемуховым (*Salix ledebouriana* Trautv., *Padus avium* Mill.) подлеском имеют узкие лентовидные конфигурации, по-видимому, повторяя почвенно-грунтовые условия с близким залеганием грунтовых вод. В некоторых местах присутствуют почти непроходимые заросли кизильника черноплодного, шиповника иглистого, крыжовника. Фрагменты сосновых боров (*Pinus sylvestris* L.) здесь являются реликтовыми (Марцинковский, 1959), так же, как и присутствие единичных деревьев лиственниц (*Larix sibirica* Ledeb.). Небольшая березовая (*Betula microphylla* Bunge) роща имеется в северной оконечности оз. Хадын.

**Урочища Хадын и Дус-Холь.** Геоботанические исследования проводились на песчаных массивах в окрестностях озер Хадын и Дус-Холь. Местность в целом имеет грядово-увалистый рельеф с дефляционными эолово-аккумулятивными впадинами, обрамленными системой гряд линейно-вытянутой формы.

Здесь по пологим вершинам барханов, либо по его южным, юго-восточным склонам развиты **злаково-полынные псаммофитные степи** с общим проективным покрытием от 25 до 40%. Доминантом является полынь обманчивая (*Artemisia dolosa* Krasch.) с толстым деревянистым корнем. Она образует житняково-полынные (*Agropyron cristatum* (L.) Beauv.— *Artemisia dolosa* Krasch.), житняково-василистниково-полынные (*Agropyron michnoi* Roshev. + *Thalictrum petaloideum* L.— *Artemisia dolosa* Krasch.), перистоковыльно-полынные (*Stipa pennata* L.— *Artemisia dolosa* Krasch.) ассоциации. Видовая насыщенность от 15 до 18 видов.

**Карагановые псаммофитные степи** эдификаторами, которого являются *Caragana bungei* Ledeb. и *Caragana pygmaea* (L.) DC. представляют собой наиболее закрепленные растительностью варианты песчаных степей. Основания кустов караган густо обросли эфедрой (*Ephedra monosperma* С. А. Меу.) и другим

разнотравьем. Травостой средней густоты от 50 до 70%, состоящий в основном из степных видов (*Stipa krylovii* Roshev., *Heteropappus altaicus* (Willd.) Novopokr., *Iris humilis* Georgi, *Hypocoum erectum* L. и др.). Количество видов от 12 до 20.

Отмечены **осоковые псаммофитные степи**, где доминантом является осока Коржинского (*Carex korshinskyi* Kom.). Травостой изреженный до 20%, количество видов достигает более 20. Присутствуют виды наиболее засушливых степей, такие как *Cleistogenes squarrosa* (Trin.) Keng., *Stipa krylovii* Roshev. Часто встречаются однолетники *Ceratocarpus arenarius* L., *Lappula microcarpa* (Ledeb.) Guerke, *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. и др (табл. 1). Аналогичные растительные формации из *Carex korshinskyi* встречаются в Забайкалье, занимая борта песчаных грав, котлы выдувания, иногда на подветренных крутых склонах невысоких дюн (Дулупова, 2014).

Сообщества с доминированием облигатного псаммофила — **осоки песчаной** (*Carex sabulosa* Turcz. ex Kunth) встречаются очень редко, но вид довольно часто встречается в составе других ценозов. Нами описана астрагалово-осоковая (*Astragalus brevifolius* Ledeb.— *Carex sabulosa* Turcz. ex Kunth) псаммофитная степь с общим проективным покрытием до 10% и крайне бедным видовым составом (6 видов): *Artemisia dolosa*, *Agropyron cristatum*, *Potentilla acaulis*, *Caragana pygmaea*.

## Заключение

Таким образом, растительность эоловых песков урочища Шолы достаточно разнообразна, особенно в межбарханных понижениях и на подветренных склонах. Нами выделены 7 формаций (вейниковая, зимующехвощевая, перистоковыльная, злаково-обманчивопопынная, карагановая, коржинскоосоковая, песчаноосоковая) псаммофитных степей. Представленные псаммофитные фитоценозы отражают естественную динамику зарастания песков и их экологический ряд составлен следующими стадиями: голых песков → с доминированием однолетних растений → с доминированием длиннокорневищных растений → с доминированием стержнекорневых многолетних растений и полукустарничков → карагановых псаммофитных степей. Основными закрепителями служат корневищные рыхлокустовые и некоторые виды дерновинных злаков, среди которых выделяются *Agropyron cristatum*, *Stipa pennata*, *Leymus racemosus*. В зональном отношении растительность песчаных массивов можно отнести к сухостепным растительным сообществам. Основной причиной появления эоловых песков по-видимому является интенсивный выпас в недавнем прошлом, а также быть связаны с циклической аридизацией климата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов Б.А., Минина Е.А. Стратиграфия четвертичных отложений и оледенения Тувы // Четвертичная геология и палеогеография России: сборник научных трудов. — М.: Геос, 1997. С. 33–34.
2. Гаель А.Г., Смирнова Л.Ф. Пески и песчаные почвы. — М.: ГЕОС, 1999. — 252 с.
3. Дубовик Д.С., Якутин М.В. Динамика площадей незакрепленных песков в Тыве по данным дистанционного зондирования // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2015. Т. 4. № 2. С. 190–194.
4. Дулепова Н.А., Королюк А.Ю. Облигатная фракция псаммофитной флоры Сибири // Растительный мир Азиатской России. 2012. № 2 (10). С. 101–107.
5. Кальная О.И., Аюнова О.Д., Забелин В.И. Бальнеологические свойства и экологические проблемы озер Дус-Холь и Хадын // Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. 2015. № 2. С. 56–60.
6. Кириллов М.К. Пески на территории Тувинской автономной области // Ученые записки Красноярского педагогического института. Т. 2. — Красноярск: Красноярское книжное издательство, 1953. — С. 49–77.
7. Королюк А.Ю. Псаммофитные сообщества кластера Цугээр-Элс // Природа заповедника «Убсунурская котловина». Труды государственного природного биосферного заповедника «Убсунурская котловина». Выпуск 1. — Красноярск: Дарма-печать, 2009. — С. 127–134.
8. Кудрявцев В.И. Состав эоловых песков Улуг-Хемской котловины (Тува) // Состояние и освоение природных ресурсов Тувы и сопредельных регионов Центральной Азии. Геоэкология природной среды и общества. — Кызыл: ТувИКОПР, 2001. — С. 83–92.
9. Кужугет С.К. Песчаные ландшафты и геоэкологические особенности аридных экосистем Тувы: специальность 25.00.23 «Физическая география и биогеография, география почв и геохимия ландшафтов»: диссертация на соискание ученой степени кандидата географических наук / С.К. Кужугет. — Улан-Удэ, 2005. — 151 с.
10. Лебедева З.А. Основные черты геологии Тувы. — М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1938. — 280 с.
11. Марцинковский Л.А. Материалы к изучению сосновых лесов Тувы (Балгазыкский бор). Труды Сибирского технологического института. — Красноярск, 1959. Сб. 22. — С. 80–98.
12. Намзалов Б.Б. Степи Тувы и Юго-Восточного Алтая. — Новосибирск: Академическое изд-во «ГЕО», 2015. — 294 с.
13. Ондар М.М., Кужугет С.К. Распространение и происхождение песков на территории Тувы // Природные условия, история и культура Западной Монголии и сопредельных регионов: материалы VIII международной конференции, Горно-Алтайск, 19–23 сентября 2007 года. — Горно-Алтайск: ФГБОУ ВПО «Горно-Алтайский государственный университет», 2007. — С. 272–274.
14. Определитель растений Республики Тывы (Тыва Республиканын унуштеринин тодаракчызы): научное издание / И.М. Красноборов, М.В. Ломоносова, Д.Н. Шауло [и др.]; ответственный редактор Д.Н. Шауло. — Новосибирск: Издательство СО РАН, 2007. — 706 с.
15. Растительный покров и естественные кормовые угодья Тувинской АССР / А.В. Кумина, В.П. Седельников, Ю.М. Маскаев [и др.]. — Новосибирск: Наука, 1985. — 256 с.
16. Самдан А.М., Курбатская С.С. Флора и растительность песчаных ландшафтов Тувы // Отечественная геоботаника: основные вехи и перспективы: материалы Всероссийской конференции (Санкт-Петербург, 20–24 сентября 2011 г.). Том 1. — Санкт-Петербург: ООО «Бостон-спектр», 2011. — С. 225–228.

© Ондар Минчиммаа Михайловна (ondar.82@mail.ru),

Самдан Андрей Михайлович (andrejsamdan@yandex.ru), Ооржак Анета Викторовна (aneta\_oorzhak@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ФОРМА ЛИСТЬЕВ В КАЧЕСТВЕ БИОИНДИКАЦИОННОГО ПОКАЗАТЕЛЯ НАРУШЕНИЙ СТАБИЛЬНОСТИ РАЗВИТИЯ *BETULA PENDULA* ROTH В ГРАДИЕНТЕ АВТОТРАНСПОРТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ Г. ВЛАДИКАВКАЗА РСО-АЛАНИЯ)

LEAF SHAPE AS A BIOINDICATIVE INDICATOR OF VIOLATIONS OF THE STABILITY OF *BETULA PENDULA* ROTH DEVELOPMENT IN THE GRADIENT OF ROAD POLLUTION (ON THE EXAMPLE OF VLADIKAVKAZ, RSO-ALANIA)

**L. Sarkisyants**  
**L. Bikbaeva**  
**A. Tsutsieva**

*Summary.* The regularities of morphogenesis of *Betula pendula* leaf plates in cenopopulations with varying degrees of technogenic transformation determined by the level of automobile load (AH) are investigated. The established nonspecific nature of the reaction of this type of bioindicator to technogenic stress [Zhuikova T.V., Popova A.S., Meling E.V., 2021], as well as the fact that road pollution is one of the main ones for it, [Guskov et al., 2000; Zakharov et al., 2000; Samecka-Cymerman et al., 2009] determine the relevance of research on the mechanisms of disruption of the stability of the development of the hanging birch in the territory of the RSO-Alania.

To assess the phenotypic response of *Betula pendula*, the leaves of plants of different biotopes were examined by methods of geometric morphometry (GM) after digitization procedures and placement of reference marks reflecting the location of anatomical structures, using programs of the TPS series developed by J. Rolf: tpsUtil32 and tpsDig232. The obtained landmark coordinate matrices were subjected to statistical processing using methods of multidimensional statistics. In the method of the main components, the main directions of the variability of the shape of the leaf of different biotopes are determined, related to the indicators of its width, the shape of the tip, as well as the position of the landmarks characterizing the places of departure of the lateral veins of the first order. Based on the results of canonical analysis, 3 groups of plants with similar patterns of formation were identified: with an egg-shaped organ (C3I-PIII), a diamond-shaped shape and a pointed tip (IIV и C3III), intermediate between the first two (IIII, PII). For an average sample of trees growing near highways with AHIV, a decrease in the width of the organ was noted in comparison with the group with AH1 with the formation of a diamond-shaped pointed shape. High indicators of the quality of discrimination, identified primarily

**Саркисянц Лаура Ованесовна**

Кандидат биологических наук, Северо-Осетинская государственная медицинская академия  
laura.sarkisyants@mail.ru

**Бибеева Лариса Владимировна**

Доктор медицинских наук, Северо-Осетинская государственная медицинская академия  
larissa.2012@yandex.ru

**Цуциева Анна Леонидовна**

Кандидат биологических наук, Северо-Осетинская государственная медицинская академия  
annanedviga@mail.ru

*Аннотация.* В работе исследованы закономерности морфогенеза листовых пластинок *Betula pendula* в ценопопуляциях с различной степенью техногенной трансформированности, определяемой уровнем автомобильной нагрузки (АН). Установленный неспецифичный характер реакции данного вида-биоиндикатора на техногенный стресс [Жуйкова Т.В., Попова А.С., Мелинг Э.В., 2021], а также тот факт, что автотранспортное загрязнение является для него одним из основных [Гуськов и др., 2000; Захаров и др., 2000; Samecka-Cymerman et al., 2009], обуславливают актуальность исследований механизмов нарушения стабильности развития березы повислой на территории РСО-Алания.

Для оценки фенотипического отклика *Betula pendula* листья растений разных биотопов были исследованы методами геометрической морфометрии (ГМ) после процедур оцифровки и расстановки меток-ориентиров, отражающих расположение анатомических структур, с использованием программ серии TPS, разработанных Ф. Дж. Рольфом: tpsUtil32 и tpsDig232. Полученные матрицы координат лан্ডмарков были подвергнуты статистической обработке с применением методов многомерной статистики. В методе основных компонент определены основные направления изменчивости формы листьев разных биотопов, связанные с показателями их ширины, степени удлиненности верхушки, а также положением ориентиров, характеризующих места отхождения боковых жилок первого порядка. На основании результатов канонического анализа выделены 3 группы растений со сходными паттернами формообразования: с яйцевидной формой органа (C3I, PIII), ромбовидной формой и остроконечной верхушкой (IIV, C3III), промежуточной между первыми двумя (IIII, PII). Для усредненной выборки из деревьев, произрастающих вблизи автодорог с AHIV, отмечено уменьшение ширины органа по сравнению с группой с AH1 с формированием ромбовидной остроконечной формы. Высокие показатели качества дискриминации, выявленные, прежде всего, для ценопопуляций с AH1 и AHIV, свидетельствуют о высокой прогностической способности методов геометрической морфометрии, позволяющей реко-

for cenopopulations with AHL and AHIV, indicate a high predictive ability of geometric morphometry methods, which makes it possible to recommend their inclusion in the protocols of phytomonitoring studies on the territory of the RSO-A.

*Keywords:* geometric morphometry, *Betula pendula* Roth, leaf plate shape, automotive load classes, Procrustean coordinates, methods of multidimensional statistics, permutation test, cross-validation test.

## Введение

**В**озможность использования формы плоских билатерально-симметричных биологических объектов для оценки различий между ними продемонстрирована результатами широкого круга исследований в различных областях: систематике, биологии развития, эволюции как растительных, так и животных организмов [Klingenberg C.P., Monteiro L.R., 2005; Royer D.L., Meyerson L.A., Robertson K.M., Adams J.M., 2009; Viscosi V., Fortini P., Slice D.E., Loy A., Blasi C., 2009; Magrini S., Scoppola A., 2010; Viscosi V., Loy A., Fortini P., 2010; Klingenberg C.P., Duttke S., Whelan S., Kim M., 2012; Silva M.F.L., Andrade I.M., Mayo S.J., 2012; Galván-Hernández D.M., Lozada-García J.A., Flores-Estévez N., Galindo-González J., & Vázquez-Torres S.M., 2015; Mijnsbrugge K.V., Le Clercq R., Michiels B., 2016; Vander Mijnsbrugge K., Le Clercq R., Michiels B., 2016; Chitwood D.H., Otoni W.C., 2017; Васильев А.Г., Васильева И.А., Шкурихина А.О., 2018; Coussement J.R., Steppe K., Lootens P., Roldán-Ruiz I., De Swaef T., 2018; Ilham R., Siham O., Ghizlane T., Najib B., Mohammed B., Yasmina E.B. 2020; Cheng S., Zeng W., Wang J., Liu L., Liang H., Kou Y., Wang H., Fan D., Zhang Z., 2021; Mediouni R.M., Said S., Ilias F., Gaouar S.S.B., 2021]. При этом фокус внимания исследований смещается из области субъективного описания с использованием различных метрических и меристических косвенных признаков к точной количественной характеристике формы. Последняя при этом рассматривается не только как мера филогенетического отклика данной системы, проявляющегося фенотипической пластичностью отдельных ее модулей или, напротив, стабильностью морфогенеза, но также может быть использована для анализа биоразнообразия в пределах определенных группировок (на видовом, популяционном, экосистемном уровнях) и идентификации таксономических групп. Для решения столь широкого круга задач актуально использование нетривиальных методологических инструментов, позволяющих, с одной стороны, исключить из количественного описания морфологии формы размерные характеристики, с другой, — обеспечить достижение высокозначимой оцен-

мендовать их включение в протоколы фитомониторинговых исследований на территории РСО-А.

*Ключевые слова:* геометрическая морфометрия, *Betula pendula* Roth, форма листовой пластинки, классы автомобильной нагрузки, прокрустовы координаты, методы многомерной статистики, перестановочный тест, тест перекрестной проверки.

ки различий по форме между сравниваемыми объектами. Одним из таких методов является геометрическая морфометрия (ГМ), основанная на количественном анализе формы на основании информации о положении гомологичных анатомических ориентиров — точек-ландмарков. Достоинства методов ГМ связаны с возможностями визуализации изменений формы, а также со значительной статистической мощностью метода, основанной на использовании ковариационных матриц координат ландмарков в статистическом анализе с использованием как параметрических, так и непараметрических методов.

Интересен аспект, связанный с возможностью использования ГМ в морфогенетическом мониторинге, основанном на изучении техногенной изменчивости формы биологических систем или их отдельных модулей в качестве отклика на развитие в антропогенно-трансформированной среде [Васильев А.Г., Васильева И.А., 2009; Жуков А.В., Штирц Ю.А., Жуков С.П., 2011; Савинцева Л.С., 2015; Рахмангулов Р.С., 2017; Васильев А.Г., Васильева И.А., Шкурихина А.О., 2018; Приходько С.А., Штирц Ю.А., 2019; Приходько С.А., Штирц Ю.А., 2019]. При этом, что важно, авторы подчеркивают высокую эффективность метода в выявлении мелко-масштабных фенотипических различий между группами организмов [Viscosi V., Cardini A., 2011].

**Цель** настоящей работы заключалась в изучении возможностей внедрения методов геометрической морфометрии в фитомониторинговые исследования, основанные на выявлении флуктуаций формы листовых пластинок березы повислой, произрастающей на территориях с разной степенью техногенной нагрузки города Владикавказа Республики Северная Осетия-Алания.

Дизайн эксперимента предусматривал двухуровневую систему оценивания отклика растительных организмов на гетерогенные условия окружающей среды: с учетом пространственного и экологического аспектов.

Таблица 1. Условные обозначения и характеристики опытных участков

Название биотопа	Внутригородской район	Уровень АН (авт./час в светлое время суток)
СЗ1	Северо-Западный	Менее 50
СII	Северо-Западный	500–900
СIII	Северо-Западный	1100–1200
ПИ	Промышленный	500–900
ПИИ	Промышленный	1100–1200
ИI	Иристонский	Менее 50
ИIII	Иристонский	1100–1200
ИIV	Иристонский	2100–2400

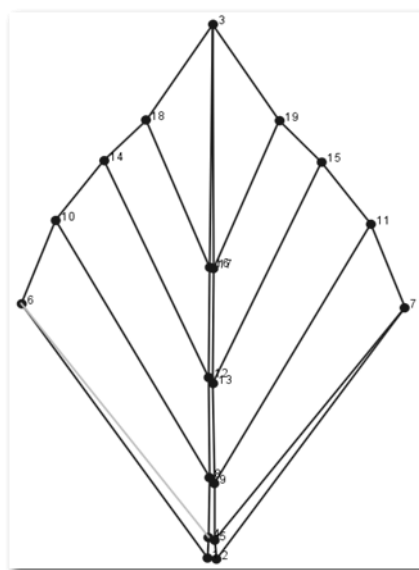


Рис. 1. Порядок расстановки меток-ландмарок (1–19) на оцифрованном изображении листовой пластинки *Betula pendula*, использованных для оценки ее изменчивости методами геометрической морфометрии

#### Материалы и методы исследования

Исследования проводились на территориях трех внутригородских районов города Владикавказ: Промышленного (П), Иристонского (И), Северо-Западного (СЗ).

Для реализации пространственного подхода в изучении межгрупповых фенотипических различий в выборке были включены листья укороченных побегов (брахибластов) деревьев, произрастающих на территории указанных районов; популяциям были присвоены обозначения в соответствии с местами сбора: П, И, СЗ.

В качестве косвенного экологического предиктора, определяющего состояние воздушного бассейна вы-

бранных территорий, использован показатель автомобильной нагрузки (АН).

Описание опытных территорий приведено в таблице 1.

Собранные листовые пластинки были отсканированы с использованием сканера Epson Perfection 2480, полученные изображения дважды оцифрованы с помощью программ tpsUtil и tpsDig2 Ф. Дж. Рольфа. Используемая в исследовании расстановка 19 гомологичных меток-ландмарок отражает расположение важных анатомических структур листа, применимых для описания изменчивости его формы (рис. 1).

Ландмарки 1 и 2 расположены в местах прикрепления черешка, 3 — отражает положение верхушки ли-

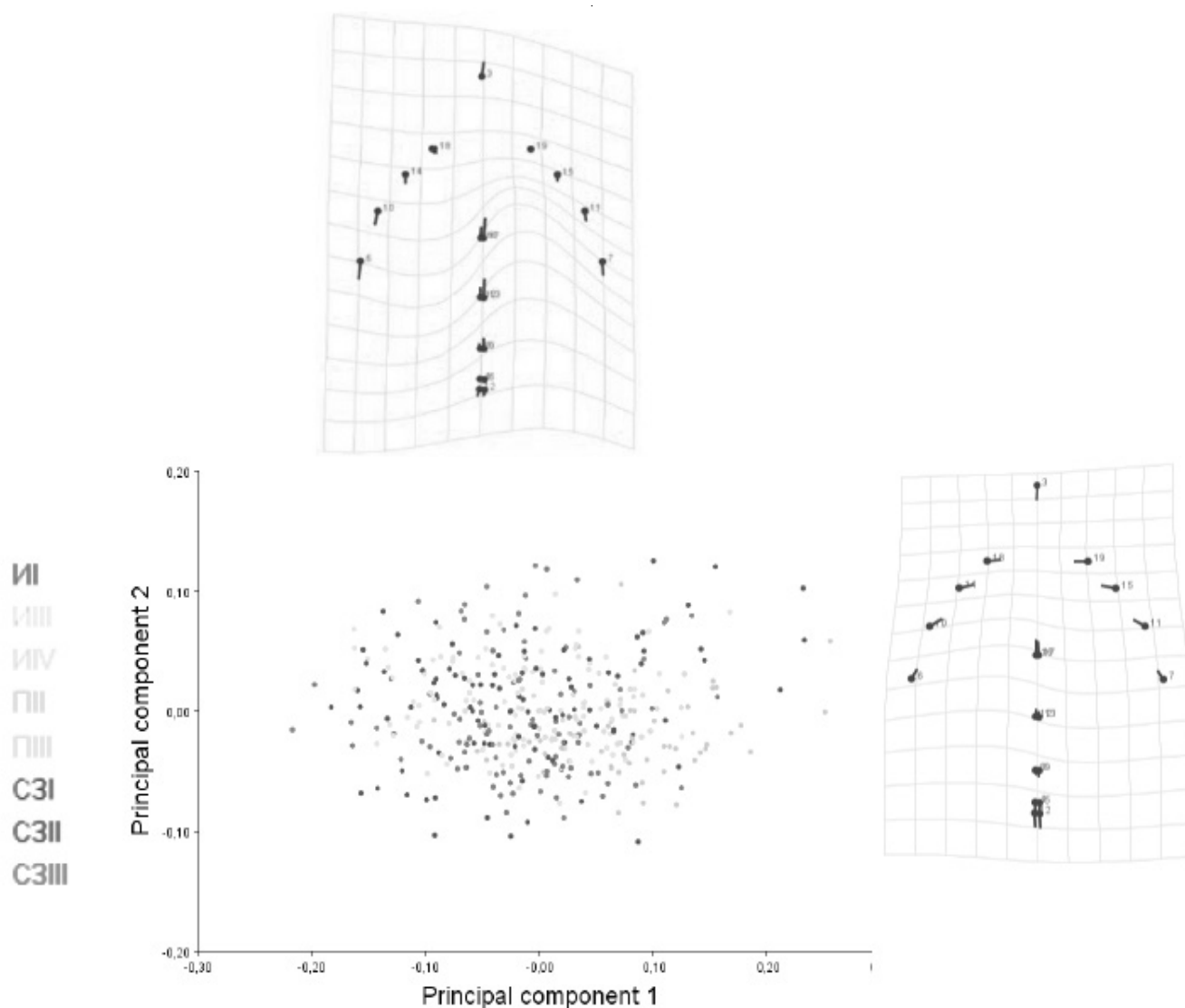


Рис. 2. Паттерны изменения формы листа березы повислой разных биотопов в морфопространстве первых двух главных компонент в методе PCA

ста, метки 4,5,8,9,12,13,16,17 характеризуют положение оснований четырех боковых жилок первого порядка, 6,7,10,11,14,15,18,19 — положение концов соответствующих жилок.

Конфигурации меток подвергались традиционной процедуре суперимпозиции с использованием генерализованного прокрустового анализа на основе обобщенных наименьших квадратов [Zelditch M.L., Swiderski D.L., Sheets H.D., Fink W.L., 2004; Klingenberg C.P., 2011; Viscosi V., Cardini A., 2011; Васильев А.Г., Васильева И.А., Шкурихина А.О., 2018]. Матрица прокрустовых координат лан্ডмарков использована для проведения стандартных методов многомерной статистики. С целью проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий по форме листьев растений исследованных мест сбора применен

непараметрический дисперсионный анализ на основе критерия Краскела-Уоллиса. Для описания основных особенностей изменения формы листовых пластинок растений разных групп использован метод основных компонент (PCA), основанный на анализе комплексных переменных (PC), позволяющих описать большую часть вариаций в выборке [Zelditch M.L., Swiderski D.L., Sheets H.D., Fink W.L., 2004; Viscosi V., Cardini A., 2011]. Межгрупповые различия паттернов изменения формы листьев березы исследованы в каноническом вариационном анализе. Точность классификации образцов оценивалась на основании данных дискриминантного анализа. При этом для оценки статистических различий средних значений множеств использованы перестановочный тест (permutation test) с 10000 повторных реплик и тест перекрестной проверки (cross-validation).

Таблица 2. Результаты определения обобщенных дистанций Махаланобиса и Прокрустовых дистанций в каноническом вариационном анализе межгрупповых различий по форме листа березы повислой\*

	С3II	С3III	С3I	ПII	ИI	ИIII	ИIV	ПIII
С3II		<0,0001/ 0,0136	<0,0001/ 0,0005	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ 0,0002	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ 0,0004	0,0035/ 0,0052
С3III	1,972/ 0,047		<0,0001/ 0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ 0,1491	<0,0001/ <0,0001
С3I	2,485/ 0,067	2,800/ 0,062		<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0045	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ 0,0101
ПII	3,793/ 0,079	3,380/ 0,072	3,790/ 0,089		<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001
ИI	2,49/ 0,064	2,331/ 0,059	2,525/ 0,045	2,944/ 0,060		<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001
ИIII	3,622/ 0,104	3,394/ 0,113	3,683/ 0,121	1,954/ 0,055	2,699/ 0,092		<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ <0,0001
ИIV	2,781/ 0,059	1,622/ 0,026	3,437/ 0,077	3,133/ 0,061	2,682/ 0,063	3,347/ 0,102		<0,0001/ <0,0001
ПIII	1,643/ 0,053	2,282/ 0,056	1,995/ 0,042	3,500/ 0,100	2,333/ 0,059	3,497/ 0,135	3,045/ 0,077	

\*Над чертой: числитель — результаты перестановочного теста при 10000 реплик для дистанций Махаланобиса между локалитетами;  
знаменатель — результаты перестановочного теста при 10000 реплик для Прокрустовых дистанций между локалитетами  
Под чертой: числитель — значения дистанций Махаланобиса;  
знаменатель — значения Прокрустовых дистанций

Указанные расчеты произведены с помощью программ TPSrelw, PAST, MorphoJ [Klingenberg С.Р. 2011].

### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в методе ANOVA, реализованном с использованием программы MorphoJ, значения критерия Краскелла-Уоллиса позволяют отвергнуть нулевую гипотезу о случайном характере отличий по форме между популяциями *Betula pendula* как отдельных мест сбора, так и объединенных по показателю AN ( $H_{ch}^2=1,46$ ,  $p<0,05$ ).

Данное обстоятельство обосновывает возможность использования ковариационных матриц координат ландшафтов в методах многомерной статистики для установления межгрупповых различий.

Так, метод PCA показал, что первые четыре компоненты обуславливают 81,71% общей дисперсии формы, при этом на долю PC1 и PC2 совокупно приходится 60,24% (рис. 2).

В области положительного экстремума первой основной компоненты находятся преимущественно значения ИIII, второго — С3III, тогда как диаграммы

рассеяния, характеризующие направленность изменений формы листьев деревьев локалитетов С3I и ИI, несколько смещены относительно остальных в сторону отрицательных значений PC2. В целом, график характеризуется значительными зонами трансгрессии между точечными диаграммами всех образцов. Данное обстоятельство, очевидно, является проявлением генетической стабильности вида, а также определяющей роли фенотипической пластичности в проявлении особенностей признака формы листа.

Отметим, что вдоль наиболее значимой компоненты PC1 происходит сужение листовой пластинки при сжатии ее в апикальной части с тенденцией к формированию менее заостренной верхушки. Паттерны формогенеза вдоль PC2 характеризуются сжатием листа в средней и базальной частях при относительной стабильности апикальной с формированием остроконечной верхушки. Изменяемость формы листовой пластинки в морфопространстве главных компонент характеризуется также вариабельностью значений ландшафтов, находящихся в местах отхождения жилок: вдоль первой компоненты — преимущественно жилок первого и четвертого порядка, вдоль второй — третьего, четвертого. Данная тенденция согласуется с результатами, полученными в программе TPSrelw: наибольший вклад в дисперсию формы ассимиляционного



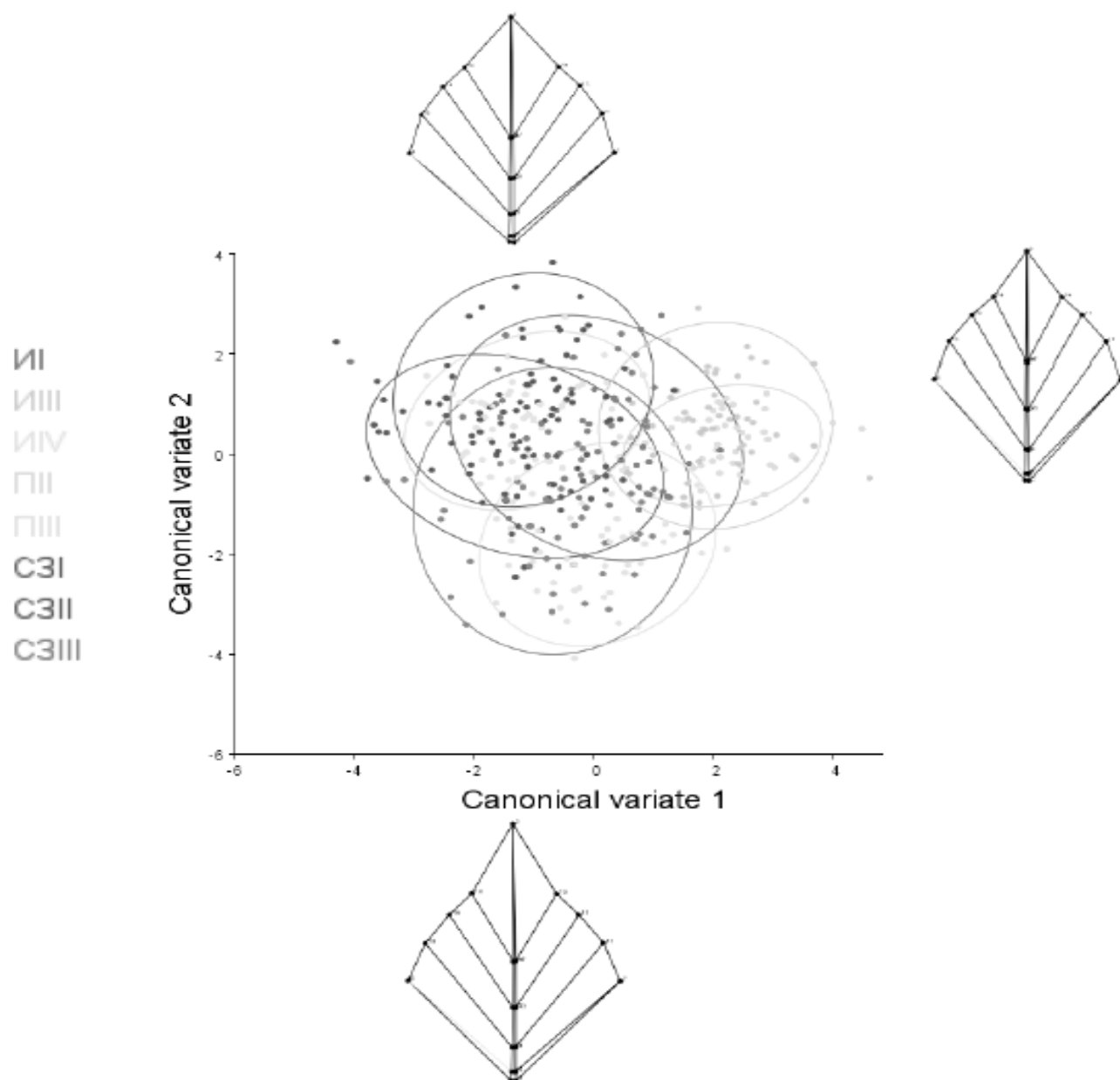


Рис. 3. Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующих форму листовой пластинки разных популяций березы повислой.

органа в основной части исследованных групп (ИИИ, СЗIII, ПИИ, ИИ, ИИИИ) отмечен для ланмарок № 16 и 17. Последнее, вероятно, является отражением экологической чувствительности жилкования, на которую указывают многие авторы (Новрузова, 1968; D'Avila Freire de Cervalh, 1976; Васильев, Гольцова, 1979).

Стоит отметить заметную вариабельность значений компоненты PC1, характеризующую точечный график биотопа СЗII; при этом наибольшей плотностью расположения точек характеризуются диаграммы рассеяния образцов ИИИ и ПИИ, что может являться отражением

противоположных онтогенетических стратегий деревьев данных популяций. Ранее нами выявлено существование различных адаптивных реакций березы повислой в условиях города Владикавказа [Саркисянц Л.О., 2019].

С целью оценки межгрупповых различий формы листа в каноническом вариационном анализе рассчитаны значения обобщенных неквадратированных расстояний Махаланобиса и Прокрустовых дистанций с проверкой значимости различий в пермутационном тесте при 10000 повторений (табл. 2).

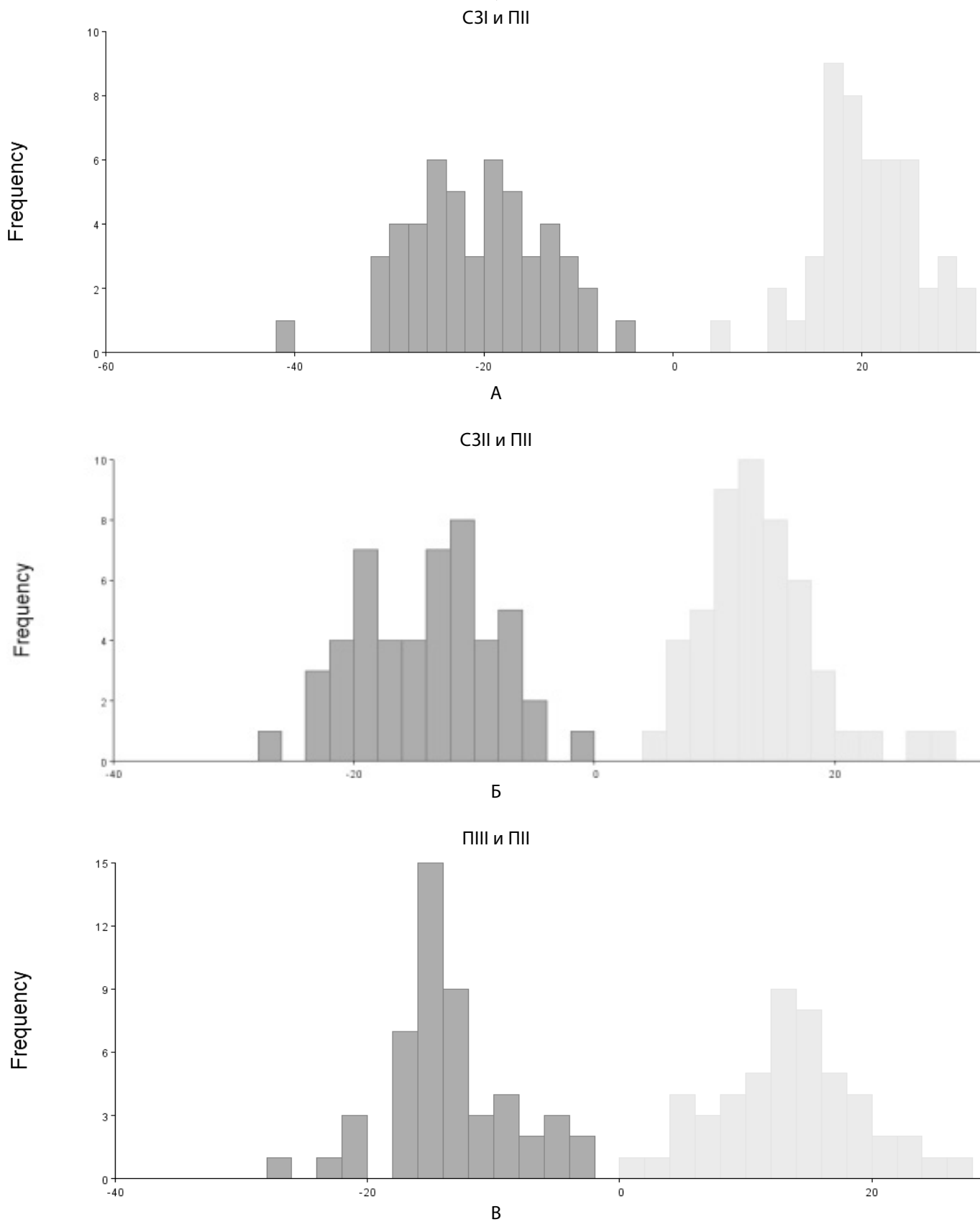


Рис. 4 (начало). Результаты дискриминантного анализа межгрупповых различий формы листа березы локалитетов с разной степенью техногенной трансформированности

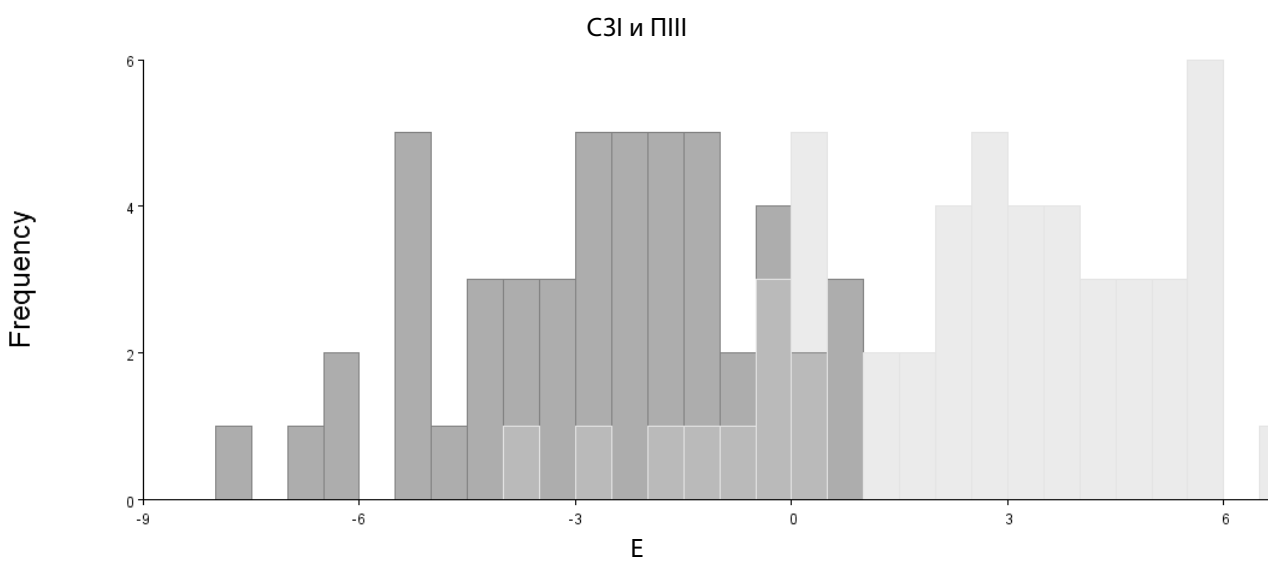
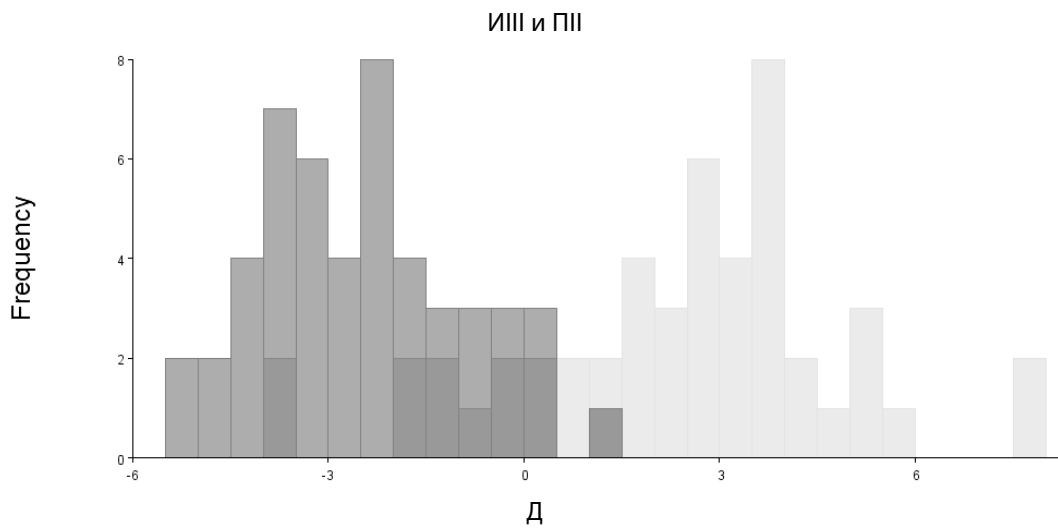
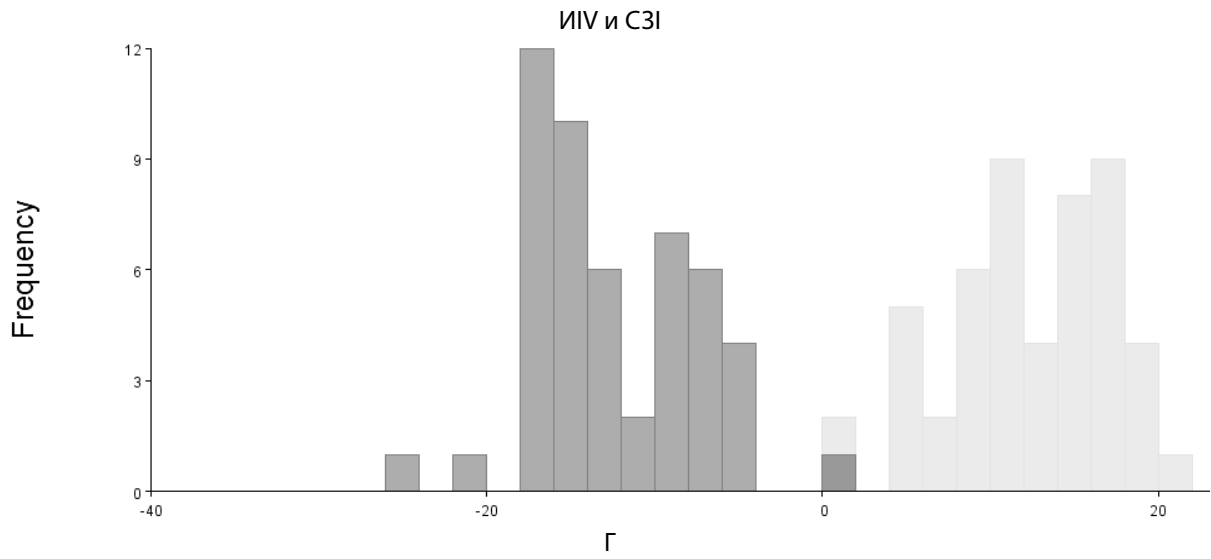


Рис. 4 (продолжение). Результаты дискриминантного анализа межгрупповых различий формы листа березы локалитетов с разной степенью техногенной трансформированности

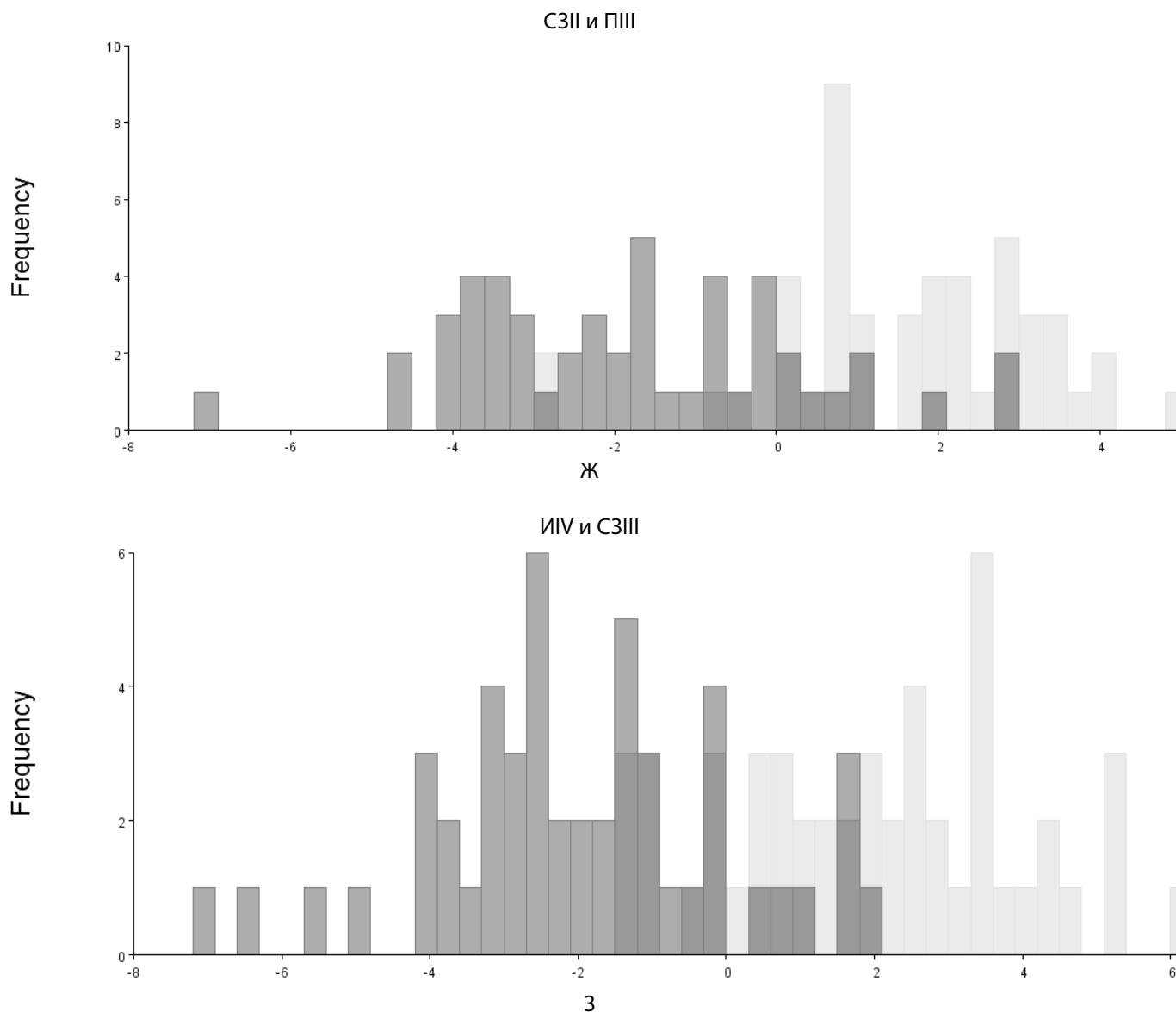


Рис. 4 (продолжение). Результаты дискриминантного анализа межгрупповых различий формы листа березы локалитетов с разной степенью техногенной трансформированности

Показано, что доля дисперсии первой канонической переменной составляет 46,10%, второй — 24,21% (рис. 3).

Эллипсоиды объединяют 95% особей выборки. Консенсусные конфигурации характеризуют основные направления изменения формы вдоль первых двух канонических переменных (CV1 и CV2)

Результаты анализа позволяют заключить, что в пространстве двух первых канонических переменных, описывающих около 70% общей дисперсии формы, удастся выделить три относительно обособленные группы. Первая включает места сбора СЗI-ПIII и ха-

рактеризуется наиболее положительными значениями CV2. Вторая в образованном морфопространстве расположена в области отрицательных значений CV2 и включает локалитеты ИIV и СЗIII. Третья группа разделяется вдоль первой канонической переменной и включает ПIII, ПII. Это позволяет предположить существование, как минимум, трех тенденций морфогенеза листа. Одна, характерная для первой группы, приводит к формированию яйцевидной формы органа с менее заостренной верхушкой и расширенной апикальной частью, вторая проявляется в ромбовидной форме с остроконечной верхушкой, третья может быть охарактеризована как промежуточная между описанными. Как видно из табл. 2, достоверность результатов

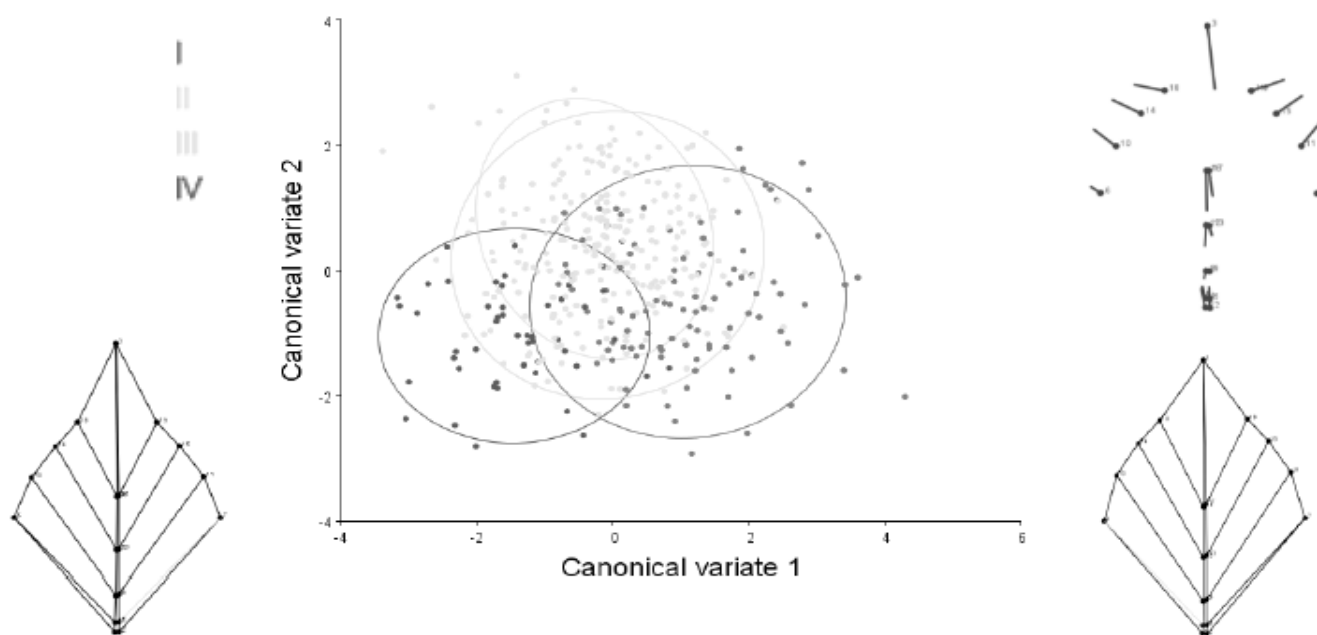


Рис. 5. Результаты канонического анализа Прокрустовых координат, характеризующих форму листовых пластинок различающихся уровнем АН популяций березы повислой.

канонического анализа по определению дистанций Махаланобиса и Прокрустовых дистанций подтверждается в большинстве перестановочных тестов. При этом выявленные в каноническом анализе закономерности межгрупповых отличий подтверждаются в другом методе многомерной статистики — дискриминантном анализе. Так, в попарном дискриминантном анализе, осуществленном в программе MorphoJ, доказаны с использованием показателя обобщенной дистанции Махаланобиса, с одной стороны, наибольшее сходство между популяциями С3II и ПIII (1,90), ИIV и С3III (1,98), ИIII и ПII (2,24), С3I и ПIII (2,29), с другой, — наибольшие различия между популяциями С3I и ПII (6,44/1035,64), С3II и ПII (5,28/696,73), ПIII и ПII (5,23/682,65), ИIV и С3I (4,97/616,98) (рис. 4).

При этом отмечается высокая точность дискриминации между выборками после теста перекрестной проверки (cross-validation).

На рис. 4 показаны гистограммы распределения значений дискриминантной функции для сравниваемых групп. Визуализированы частоты дискриминантных оценок, предсказанных с помощью перекрестной валидации.

Рисунки А-Г соответствуют результатам дискриминантного анализа пар локалитетов, характеризующихся наибольшими значениями дистанций Махаланобиса и Прокруста, рисунки Д-З, соответственно, — наимень-

шими значениями показателей близости между парами локалитетов

Наиболее высокие значения правильных отнесений при оценивании качества дискриминации с использованием программы PAST отмечены для локалитетов: ИIV (72%), ПII (90%), ИI (72%), С3I (74%). Данное обстоятельство, а также разделение между собой в морфопространстве канонических переменных образцов С3I, ИIV, ИIII (ПII), позволяют заключить, что в формировании особенностей листовых пластинок березы проявляется, прежде всего, экологический фактор, связанный с уровнем антропогенной трансформированности среды, при сравнении с пространственным аспектом.

Поэтому на следующем этапе методы многомерной статистики применялись к ковариационным матрицам прокрустовых координат выборок, сформированных по признаку АН, получивших в соответствии с этим условные обозначения АНI, АНII, АНIII, АНIV.

Результаты канонического вариационного анализа межгрупповых различий формы листовых пластинок деревьев, произрастающих в зоне влияния автомобильных дорог с разным уровнем АН, представлены на рис. 5 и в табл. 3.

Эллипсоиды объединяют 95% особей выборки. Консенсусные конфигурации соответствуют выборкам с АНI и АНIV. Показаны тенденции изменения формы

Таблица 3. Результаты определения межгруппового сходства показателей формы листа популяций *Betula pendula* на территориях с разным уровнем АН\*

	I	II	III	IV
I		<0,0001/ <0,0001	<0,0001/ 0,0005	<0,0001/ <0,0001
II	1,822/ 0,054		0,0034/ 0,2060	<0,0001/ 0,0010
III	1,511/ 0,040	1,001/ 0,019		<0,0001/ 0,0028
IV	2,616/ 0,067	2,098/ 0,045	1,965/ 0,043	

\*Над чертой: числитель — результаты перестановочного теста при 10000 реплик для дистанций Махаланобиса между локалитетами;  
знаменатель — результаты перестановочного теста при 10000 повторений для Прокрустовых дистанций между локалитетами  
Под чертой: числитель — значения обобщенных дистанций Махаланобиса  
знаменатель — значений Прокрустовых дистанций

вдоль первой, наиболее значимой, канонической переменной

Наибольшие межгрупповые различия, выраженные в значениях дистанций Махаланобиса (2,62) и Прокрустовых дистанций (0,07), выявлены между локалитетами с АНI и АНIV. График рассеяния АНIV смещен в сторону более отрицательных значений вдоль обеих канонических осей. Между местами сбора со вторым и третьим уровнями автомобильной нагрузки отмечен самый низкий уровень значимости в перестановочном тесте для значений дистанций Махаланобиса ( $p=0,0034$ ), а также отсутствие достоверности в аналогичном тесте для Прокрустовых дистанций ( $p=0,206$ ). «Облака точек» этих образцов характеризуются большим количеством совпадающих значений в морфопространстве первой и второй канонических переменных, на долю которых совокупно приходится 88% общей дисперсии формы (рис. 5).

Качество дискриминации групп, выделенных на основе значений автомобильной нагрузки, вычисленное в дискриминантном анализе в программе PAST, составляет 58,3% при доле правильных отнесений к группе АНI, равной 71%, к группе АНIV — 78%; ниже значения, полученные для групп АНII и АНIII: 62 и 41% соответственно.

Отмеченные результаты свидетельствуют, прежде всего, в пользу высокой прогностической способности метода геометрической морфометрии в выявлении тенденций изменения формы листьев деревьев территорий, характеризующихся высокой степенью техногенной трансформированности.

Основные закономерности, которыми может быть охарактеризована изменяемость листовой пластинки

березы, произрастающей на территориях с высоким уровнем АН, связаны с сужением верхней части, формированием более ромбовидной формы с удлинённой верхушкой. Ранее авторами описаны сходные тенденции вытяжения листа растений территорий, характеризующихся загрязнением почв тяжелыми металлами как от сети промышленных предприятий, так и от автотранспорта [Савинцева Л.С., 2015; Рахмангулов Р.С., 2017; Жуйкова Т.В., Попова А.С., Мелинг Э.В., 2021]. В данном аспекте особый интерес представляют результаты исследований, демонстрирующие ингибирующий эффект тяжелых металлов в отношении процессов роста, связанный с более выраженным воздействием на деление клеток маргинальных меристем по сравнению с апикальными [Василевская Н.В. и др., 2011].

Таким образом, выявленные паттерны изменения формы органа могут служить отражением фенотипического отклика растений на цитотоксическое влияние загрязнителей воздуха, в частности, углекислого газа и тяжелых металлов, прежде всего, до распускания в фазах экспоненциального роста и расширения листьев. Однако возможен и другой механизм, связанный с нарушением скорости расширения предварительно сформированных клеток, когда их деление заканчивается, что также находит подтверждение в результатах ряда ранее осуществленных исследований [Dkhar J., Pareek A., 2014; Кулик К.Н., Исаков А.С., 2021].

Кроме того, следует отметить заметную роль в морфогенезе листа процессов формирования его сосудистой системы [Chitwood D.H., Otoni W.C. 2017]. Отражением данной тенденции может служить установленный в настоящей работе высокий вклад в вариабельность формы органа меток-ландмарок (16 и 17), характеризующих места пересечения дистальных вен и средней жилки листа.

## ВЫВОДЫ

1. Дестабилизация развития вида *Betula pendula* в градиенте автотранспортного загрязнения на территории г. Владикавказа сопровождается изменениями направлений формообразовательных процессов листовых пластинок. Методами геометрической морфометрии удается установить статистически достоверное сужение листа с изменением формы от яйцевидной к ромбической с более вытянутой заостренной верхушкой на территориях с АНIV по сравнению с деревьями, испытывающими менее выраженное техногенное воздействие.
2. В пространственном аспекте на территории г. Владикавказа выделено три группы ценопопуляций, характеризующихся разными тенденция-

ми морфологических изменений формы листьев: СЗI–PIII; IIV–СЗIII; IIIII–PIII.

3. Наибольший вклад в изменимость формы листьев вносят ландромки 16 и 17, характеризующие положение на рахисе мест отхождения боковых жилок первого порядка апикальной части листа, что актуализирует исследования экологической пластичности сосудистой системы *Betula pendula*.
4. Отмечена более качественная дискриминация листьев деревьев локалитетов с пограничными значениями АН: 71% при АНI, 78% — АНIV, что позволяет рассматривать автотранспортное загрязнение в качестве экологического предиктора стабильности развития растений, а методы геометрической морфометрии рекомендовать для включения в программы экомониторинговых исследований ценопопуляций древесных растений РСО-А.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Василевская Н.В., Лукина Ю.М. Влияние техногенного загрязнения на динамику роста и мезоструктуру листьев *Betula czerepanovii* Orlova (мурманская область) // Ученые записки петрозаводского государственного университета. 2011. № 8. С. 14–18.
2. Васильев А.Г., Васильева И.А., Шкурихина А.О. Геометрическая морфометрия: от теории к практике. М: Товарищество научных изданий КМК, 2018. 471 с.
3. Васильев А.Г., Васильева И.А. Феногенетический мониторинг импактных популяций растений и животных в условиях антропогенного пресса // Научные ведомости. 2009. № 3 (58). С. 5–12.
4. Жуйкова Т.В., Попова А.С., Мелинг Э.В. Морфологическая изменчивость листьев *Betula Pendula* Roth в условиях техногенной трансформации окружающей среды // Самарский научный вестник. 2021. Т. 10, № 1. С. 65–73.
5. Жуков А.В., Штирц Ю.А., Жуков С.П. Оценка методами геометрической морфометрии морфологической изменчивости листовых пластинок *Betula Pendula* Roth в экосистемах с различной степенью антропогенной трансформации // Проблемы экологии и охраны природы техногенного региона. 2011. № 1(11). С. 128–134.
6. Кулик К.Н., Исаков А.С., Новочадов В.В. Новые возможности анализа листовых пластинок деревьев-биоиндикаторов в оценке состояния окружающей среды в условиях аридной зоны // Известия нижевожского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. 2021. № 1(61). С. 26–36.
7. Приходько С.А., Штирц Ю.А. Оценка изменчивости формы листовой пластинки *Populus nigra* L. S.L. в условиях промышленных отвалов методами геометрической морфометрии // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. 2019. Т. 28, № 2. С. 219–229.
8. Рахмангулов Р.С. Морфологическая структура и изменчивость листьев березы (*Betula* L.) на высотном градиенте и в условиях антропогенной нагрузки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2017. 18 с.
9. Савинцева Л.С. Экологический анализ адаптивных механизмов растений в урбанизированной среде: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Петрозаводск, 2015. 24 с.
10. Саркисянц Л.О. Исследование морфологического звена адаптивной реакции березы повислой (*Betula pendula*) на техногенно измененную среду обитания (на примере города Владикавказа, РСО-Алания) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 1. С. 135–140.
11. Cheng S., Zeng W., Wang J., Liu L., Liang H., Kou Y., Wang H., Fan D., Zhang Z. Species delimitation of *Asteropyrum* (Ranunculaceae) based on morphological, molecular, and ecological variation // *Frontiers in Plant Science*. 2021. No 12. P. 681864. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.681864>.
12. Chitwood D.H., Otoni W.C. Morphometric analysis of *Passiflora* leaves: the relationship between landmarks of the vasculature and elliptical Fourier descriptors of the blade // *GigaScience*. 2017. Vol 6, No 1. DOI: <https://doi.org/10.1093/gigascience/giw008>
13. Coussemant J.R., Steppe K., Lootens P., Roldán-Ruiz I., De Swaef T. A flexible geometric model for leaf shape descriptions with high accuracy // *Silva Fennica*. 2018. Vol 52, No 2. P 1–14. DOI: <https://doi.org/10.14214/sf.7740>.
14. Dkhar J., Pareek A. What determines a leaf's shape? // *EvoDevo*. 2014. Vol. 5 (47). DOI: <https://doi.org/10.1186/2041-9139-5-47>
15. Galván-Hernández D.M., Lozada-García J.A., Flores-Estévez N., Galindo-González J., & Vázquez-Torres S.M. Altitudinal gradient effect on morphometric variation and leaf symmetry of *Platanus mexicana* Moric // *Revista Chapingo Serie Ciencias Forestales y del Ambiente*. 2015. No 21(2). P. 171–183. DOI: [doi: 10.5154/r.rchsca.2014.08.034](https://doi.org/10.5154/r.rchsca.2014.08.034)
16. Ilham R., Siham O., Ghizlane T., Najib B., Mohammed B., Yasmina E.B. Phenotypic plasticity of leaf shape in selected and semi-domesticated genotypes as new tool of *Argania spinosa* L. Skeels breeding // *Acta fytotechn zootecn*. 2020. Vol. 23, No 3. P. 125–138. DOI: <https://doi.org/10.15414/afz.2020.23.03.125-138>

17. Klingenberg C.P. MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics // *Molecular Ecology Resources*. 2011. Vol. 11 (2). P. 353–357. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02924.x>.
18. Klingenberg C.P., Duttke S., Whelan S., Kim M. Developmental plasticity, morphological variation and evolvability: a multilevel analysis of morphometric integration in the shape of compound leaves // *Journal of evolutionary biology*. 2012. Vol. 25, Iss. 1. P. 115–129.
19. Klingenberg C.P., Monteiro L.R. Distances and Directions in Multidimensional Shape Spaces: Implications for Morphometric Applications // *Systematic Biology*. 2005. Vol. 54, Iss. 4. P. 678–688, DOI: <https://doi.org/10.1080/10635150590947258>
20. Magrini S., Scoppola A. Geometric morphometrics as a tool to resolve taxonomic problems: the case of
21. *Ophioglossum* species (ferns) // *Tools for identifying biodiversity: progress and problems*. 2010. P. 251–256.
22. Mediouni R.M., Said S., Ilias F., Gaouar S.S.B. Leaf Geometric morphometrics among a natural population of Norway maple (*Acer platanoides* L.) in Northern Algeria // *Genetics and Biodiversity Journal. Special issue (Aromatic and Medicinal Plants)*. 2021. Vol. 5, No. 2. P. 123–134. DOI: <https://doi.org/10.46325/gabj.v5i2.81>
23. Mijnsbrugge K.V., Le Clercq R., Michiels B. Dissection of leaf morphological traits from isolated and declined relict populations of *Ulmus laevis* reveals putative random ecotype evolution // *Plant Syst. Evol.* 2016. No 302. P. 219–229.
24. Royer D.L., Meyerson L.A., Robertson K.M., Adams J.M. Phenotypic Plasticity of leaf shape along a temperature gradient in *Acer rubrum* // *PLoS ONE*. 2009. No 4 (10). P. 7653. DOI: [doi:10.1371/journal.pone.0007653](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007653).
25. Silva M.F.L., Andrade I.M., Mayo S.J. Geometric morphometrics of leaf blade shape in *Montrichardia linifera* (Araceae) populations from the Rio Parnaíba Delta, north-east Brazil // *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2012. No 170. P. 554–572.
26. Vander Mijnsbrugge K., Le Clercq R., Michiels B. Dissection of leaf morphological traits from isolated and declined relict populations of *Ulmus laevis* reveals putative random ecotype evolution // *Plant Syst Evol.* 2016. No 302. P. 219–229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00606-015-1255-5>.
27. Viscosi V., Cardini A. Leaf Morphology, Taxonomy and Geometric Morphometrics: A Simplified Protocol for Beginners // *PLoS ONE*. 2011. No 6(10). P. 25630. DOI: [doi:10.1371/journal.pone.0025630](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025630).
28. Viscosi V., Fortini P., Slice D.E., Loy A., Blasi C. Geometric morphometric analyses of leaf variation in four oak species of the subgenus *Quercus* (Fagaceae) // *Plant Biosystems — An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*. 2009. Vol. 143, Iss. 3. P. 575–587, DOI: [10.1080/11263500902775277](https://doi.org/10.1080/11263500902775277)
29. Viscosi V., Loy A., Fortini P. Geometric morphometric analysis as a tool to explore covariation between shape and other quantitative leaf traits in European white oaks // *Tools for Identifying Biodiversity: Progress and Problems*. 2010. P. 257–261.
30. Zelditch M.L., Swiderski D.L., Sheets H.D., Fink W.L. *Geometric morphometrics for biologists: a primer*. Elsevier Academic Press, 2004. 444 p.

---

© Саркисянц Лаура Ованесовна ( [laura.sarkisyants@mail.ru](mailto:laura.sarkisyants@mail.ru) ),

Бибеева Лариса Владимировна ( [larissa.2012@yandex.ru](mailto:larissa.2012@yandex.ru) ), Цуциева Анна Леонидовна ( [annanedviga@mail.ru](mailto:annanedviga@mail.ru) ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



# ТЕТРАДА ФАЛЛО С БИТРУНКАЛЬНЫМ ОТХОЖДЕНИЕМ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И НИЗКОРАСПОЛОЖЕННОЙ АББЕРАНТНОЙ ПРАВОЙ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ АРТЕРИИ (A.LUSORIA) У БОЛЬНОЙ 7 МЕСЯЦЕВ

## TETRALOGY OF FALLOT WITH BITRUNCAL DISCHARGE OF COMMON CAROTID ARTERIES AND LOW-LYING ABERRANT RIGHT SUBCLAVIAN ARTERY (A.LUSORIA) IN A PATIENT OF 7 MONTHS

**A. Sobolev  
G. Dadabaev  
A. Karaev  
U. Atazhanov  
M. Petrosian  
S. Zubkova**

*Summary.* This article presents an extremely rare case of a combination of a low-lying lusoria artery and a bicarotid trunkus in a 7-month-old patient with a Fallot notebook. This pathology was established by elective angiocardiology. The diagnostic algorithm for determining the presence of an aberrant right subclavian artery, especially a low-lying one with a retroesophageal course, is of great practical importance in patients not only when correcting congenital heart disease in conditions of artificial circulation, but also when performing systemic pulmonary anastomoses. An incorrectly chosen side for the formation of a systemic pulmonary anastomosis can lead to the creation of a vascular ring around the trachea and esophagus, causing the development of suffocation and dysphagia. In addition, the presence of a bicarotid trunkus, along with an aberrant right subclavian artery with the growth of a child, can cause the development of dysphagia and suffocation, due to compression by the vascular bundle of the anterior wall of the trachea. The paper also presents various variants of the aberrant right subclavian artery, based on the analysis of literary sources.

*Keywords:* aberrant right subclavian artery, lusoria artery, bicarotid trunkus, pathology of the aortic arch.

**Соболев Андрей Васильевич**

*К.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ*

**Дадабаев Гуламжан Мураджанович**

*К.м.н. научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ*

**Караев Асланбек Викторович**

*К.м.н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ*

*karaev8@ya.ru*

**Атажанов Улугбек Уразбаевич**

*Врач, Федеральное государственное бюджетное учреждение научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ*

**Петросян Мери Валерьевна**

*Кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ*

**Зубкова Светлана Александровна**

*Младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ*

*Аннотация.* В данной статье представлен крайне редкий случай сочетания низкорасположенной артерии lusoria и «бикаротидного трункуса» у больной 7 месяцев с тетрадой Фалло. Данная патология была установлена при помощи плановой ангиокардиографии. Диагностический алгоритм при определении наличия абберантной правой подключичной артерии, особенно низкорасположенной имеющей ретроэзофагиальный ход, имеет большое практическое значение у пациентов не только при коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения, но и при выполнении системно-легочных анастомозов. Неправильно выбранная сторона для формирования системно-легочного анастомоза может приводит к созданию сосудистого кольца вокруг трахеи и пищевода вызывая развитие удушья и дисфагии. Кроме того, наличие бикаротидного трункуса, наряду с абберантной правой подключичной артерией



**А**номалии дуги аорты представляют собой весьма разнообразную группу. У большинства пациентов они не приводят к гемодинамическим нарушениям, часто остаются не диагностированными, когда встречаются в изолированном виде. Случайно выявленные при рентгенологическом исследовании изменения рентгенологической архитектоники сердца и прилегающих к нему структур порой служат основанием для ошибочного диагноза опухоли или врожденного порока сердца (ВПС) (1). По данным различных авторов, частота аномалий дуги аорты при всех ВПС составляет от 1 до 3.8% (2,3). Среди ВПС аномалии дуги аорты диагностируются в 20% случаев (4,5). Абберантная правая подключичная артерия или правая подключичная артерия, расположенная ретроэзофагиально, встречается от 0.5% до 2.5% случаев. Эта патология известна, как "arteria lusoria" (6). Как правило, при наличии у пациента ВПС выполняется весь спектр диагностических исследований, из-за предстоящей операции на открытом сердце. Уточненная диагностика в виде инвазивного ангиокардиографического исследования, наряду с другими компьютерными лучевыми методами, до настоящего времени остается «золотым» стандартом при составлении плана хирургической коррекции порока. Большинство аномалий дуги аорты достаточно хорошо изучены и описаны в специальной литературе, однако до настоящего времени существуют случаи крайне редко встречающиеся у пациентов с ВПС. К такому случаю относится сочетание низкорасположенной артерии lusoria и бикаротидного тункуса у больной с тетрадой Фалло диагностируемой при помощи ангиокардиографии.

Мы приводим собственное наблюдение наличия низкорасположенной абберантной правой подключичной артерии и бикаротидного тункуса у пациентки 7 месяцев с клиническим диагнозом тетрада Фалло. Больная поступила с жалобами, со слов родителей, на одышку, цианоз, снижение сопротивляемости к физической нагрузке. Из анамнеза известно, что ВПС диагностирован с рождения. Порок проявлялся с рождения одышкой и шумом в сердце. При этом отмечается нарастание артериальной гипоксемии, в связи с чем первым этапом было выполнено наложение системно-легочного анастомоза слева.

с ростом ребенка, может вызывать развитие дисфагии и удушья, из-за сдавления сосудистым пучком передней стенки трахеи. В работе, также представлены различные варианты абберантной правой подключичной артерии, основанные на анализе литературных источников.

*Ключевые слова:* абберантная правая подключичная артерия, артерия lusoria, бикаротидный тункус, патология дуги аорты.

При повторном поступлении в стационар общее состояние больной тяжелое. Рост ребенка составлял 70 см, при весе 6,7 кг, соответственно площадь поверхности тела — 0,37 м<sup>2</sup>. При объективном осмотре обращает внимание акроцианоз, периоральный, периорбитальный цианоз. По данным пульсоксиметрии насыщение капиллярной крови кислородом составляет 69%.

При аускультации легких отмечается пуэрильное дыхание, без хрипов с частотой до 42 в мин. При аускультации сердца — тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум слева от грудины с эпицентром вдоль левого края грудины и систолодиастолический шум, слева от грудины с эпицентром во 2 межреберье, частота сердечных сокращений 132 уд/мин. Пульсация на верхних и нижних конечностях отчетливая, равномерная. Артериальное давление составило 90/50 мм рт. ст. Печень расположена справа, выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см. Селезенка не пальпируется.

По данным рентгенологического исследования легочные поля без свежих инфильтративных и очаговых изменений, плевральные полости свободны. Легочный рисунок немного обеднен, деформирован. Корни легких малоструктурные, гипопластичные. Расположение и формирование сердца без особенностей. Размеры сердца увеличены, КТИ 60%. Сосудистый пучок расширен за счет тимуса. Дуга легочной артерии прикрыта тимусом. Дуга аорты левая. Диафрагма без особенностей. Печень справа. Газовый пузырь желудка слева (рис. 1).

По данным эхокардиографии левое предсердие и левый желудочек не увеличены. Размеры левого желудочка по Тейхольцу: конечный систолический размер 1.2 см, конечно-диастолический размер 2.1 см, конечный объем 3.4 мл, конечно-диастолический объем 14.4 мл, ударный объем 11.0 мл, фракция выброса 76.7%. Митральный клапан без особенностей. Аортальный клапан: створки тонкие, «верхом сидит» над дефектом межжелудочковой перегородкой, фиброзное кольцо 14 мм при возрастной норме 9 мм. Дуга и перешеек аорты не сужены. Правое предсердие и правый желудочек умеренно увеличены. Правый желудочек гипертрофирован, выводной отдел правого желудочка тубулярно сужен. Фиброзное кольцо клапана легочной



Рис. 1. Рентгенография (передне-задняя проекция). Кардиоторакальный индекс увеличен до 60%: Сосудистый пучок расширен за счет тимуса. Дуга аорты левая. Свежих очагово-инfiltrативных изменений в легких не выявлено. ВПС с гиповолемией малого круга кровообращения. Состояние после операции системно-легочного анастомоза слева.

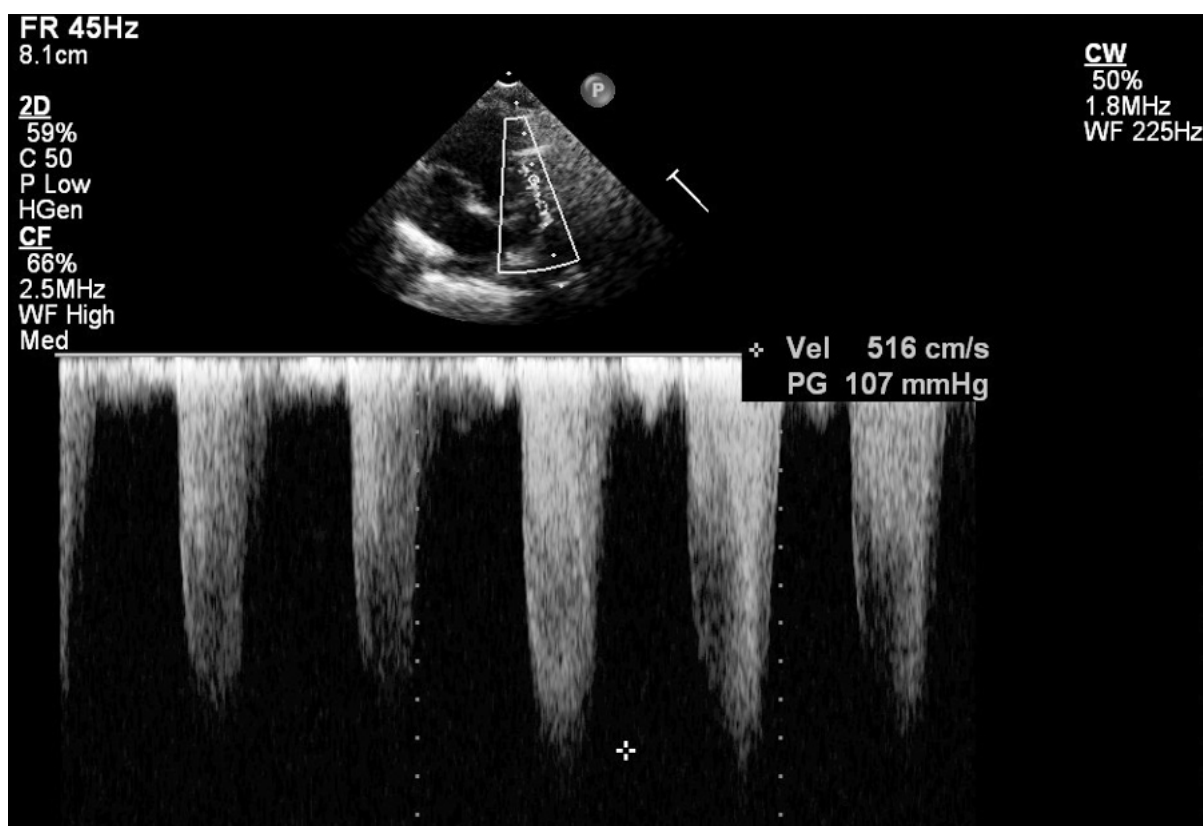


Рис. 2. Эхокардиография и цветное доплеровское сканирование. Отмечается выраженный подклапанный и клапанный стеноз между правым желудочком и легочной артерией 107 мм рт.ст.

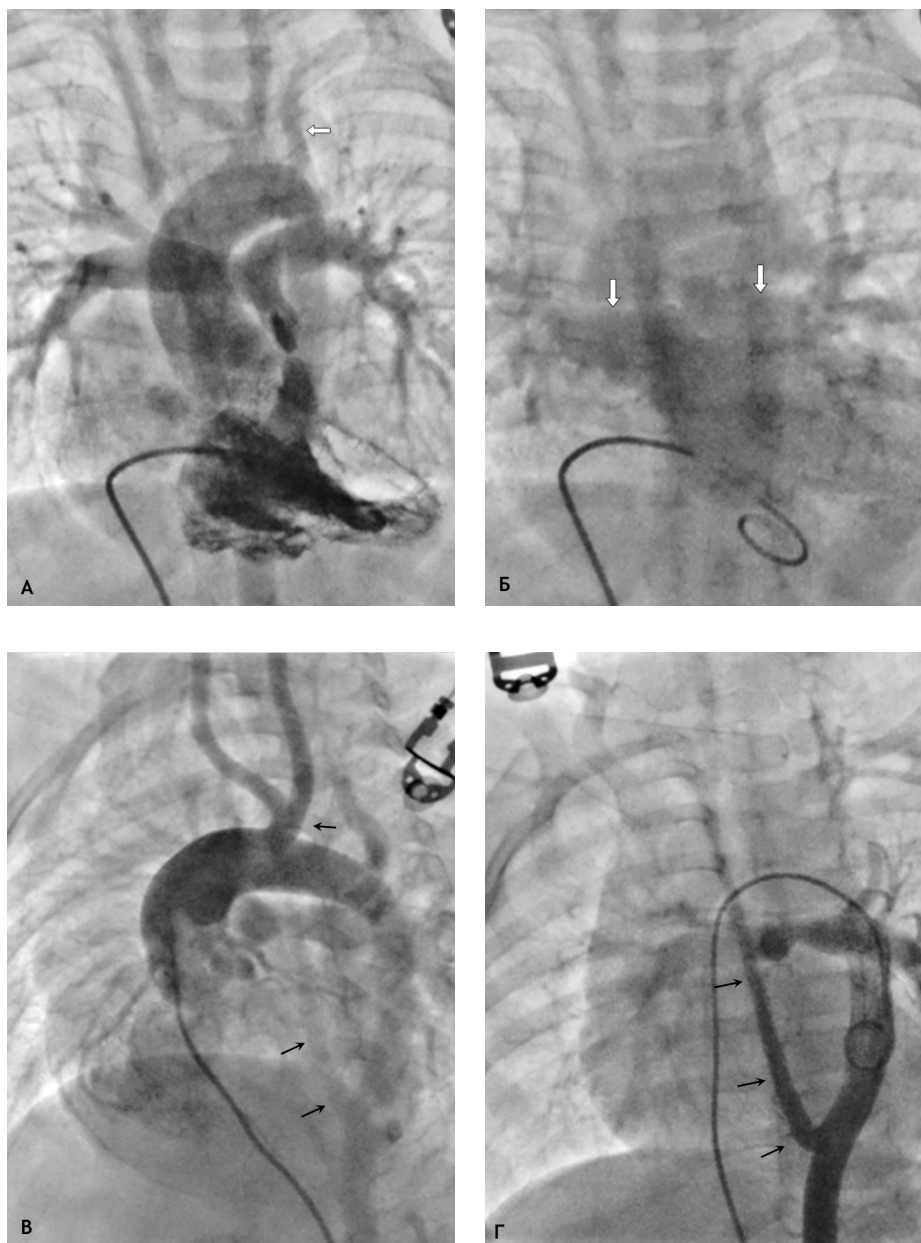


Рис. 3. А. Правая вентрикулография (проекция ствола легочной артерии). Виден резкий клапанный и тубулярный подклапанный стеноз легочной артерии. Одновременное контрастирование легочной артерии и аорты. Дуга аорты левая, правая и левая общие сонные артерии отходят одним устьем (битрункус), от нисходящего отдела грудной аорты на уровне диафрагмы отходит правая подключичная артерия (две черные стрелки), белой стрелкой обозначен системно-легочный анастомоз Gore-tex.

Б. Фаза левограммы при правой вентрикулографии (проекция легочного ствола). Легочные вены дренируются в левое предсердие (обозначены белыми стрелками). Данных за аномальный дренаж легочных вен нет.

В. Аортография из восходящего отдела аорты (передне-задняя проекция). Ангиографические данные за пересечение выходного отдела правого желудочка ветвью правой коронарной артерии отсутствуют. От дуги аорты отходит левая и правая общие сонные артерии единым устьем (битрункус) (обозначен черной стрелкой).

Г. Аортография из нисходящего отдела грудной аорты (передне-задняя проекция). Правая подключичная артерия отходит от нисходящего отдела грудной аорты последним стволом на уровне диафрагмы (обозначена черными стрелками).

артерии 7 мм при норме 10,2 мм, а градиент систолического давления 107 мм рт. ст. (рис. 2). Створки клапана ЛА удлинены, сращены по комиссурам. Размеры легочной артерии: ствол 8 мм правая — 7 мм, левая — 7 мм. Створки трикуспидального клапана подвижные, кровоток не изменен, фиброзное кольцо 17 мм при норме 16,3 мм, регургитация 1 степени. Дефект межжелудочковой перегородки расположен подаортально, при этом его размер составил 10 мм. Межпредсердный дефект диаметром 4,5 мм с артерио-венозным сбросом между предсердиями. При эхокардиографическом исследовании нельзя было исключить пересечение ветвью правой коронарной артерии выходного отдела правого желудочка, а также частичный аномальный дренаж правой верхне-долевой легочной вены в правое предсердие.

После неинвазивного исследования ребенку выполнено ангиокардиографическое исследование для оценки возможности выполнения радикальной коррекции порока. Инвазивное исследование проводилось в рентгеноперационной на ангиографическом аппарате GE по принятой в нашем Центре программе (правая вентрикулография в стандартных проекциях и аортография).

Больной под внутривенной анестезией пункционно через бедренную вену справа по методу Seldinger произведена катетеризация правых отделов сердца. Выполнена правая вентрикулография контрастным веществом «ксенетикс» (расчетная доза 2 мл/кг веса) в проекциях «легочного ствола» и боковой. При правой вентрикулографии отмечалось одновременное контрастирование ЛА и аорты через подоортальный дефект межжелудочковой перегородки. В выходном отделе правого желудочка виден тубулярный подклапанный и клапанный стеноз ЛА с умеренной гипоплазией ее ствола и кольца. Легочная артерия хорошо развита, легочно-артериальный индекс составил 396 мм<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> (132% от нормы) (рис. 3А). Из-за подозрения на частичный аномальный дренаж правых легочных вен в правое предсердие в фазу левограммы было получено контрастирование правых и левых легочных вен, которые дренировались в левое предсердие. Левый желудочек имел достаточный объем для выполнения радикальной коррекции порока (рис. 3Б). Далее через дефект межжелудочковой перегородки диагностический катетер типа «pig tail» проведен в восходящий отдел аорты и выполнена аортография. По данным аортографии правая и левая общие сонные артерии отходили общим устьем (бикаротидный трункс), вторым стволом — левая подключичная артерия и правая подключичная артерия отходила последним стволом от нисходящего отдела грудной аорты на уровне диафрагмы (низкорасположенная артерия *lusoria*). Также при аортографии

хорошо были визуализированы коронарные артерии, отходящие от соответствующих синусов, и функционирующий системно-легочный анастомоз протезом Gore-Tex слева (рис. 3В). Для оценки дополнительных источников кровоснабжения легких выполнена аортография из нисходящего отдела грудной аорты, которая и подтвердила наличие аномального отхождения правой подключичной артерии от нисходящего отдела грудной аорты на уровне диафрагмы и функционирующий системно-легочный анастомоз Gore-Tex слева (рис. 3Г).

## Обсуждение

В настоящее время наряду с появлением современных цифровых лучевых методов визуализации сердца и магистральных сосудов при диагностике ВПС, катетеризация и ангиокардиография остается достаточно востребованным в диагностическом предоперационном алгоритме. Несмотря на свою инвазивность, ангиокардиография остается «золотым стандартом» при изучении анатомо-гемодинамических показателей того или иного ВПС.

Сочетание ВПС с патологией дуги аорты представляют собой достаточно разнообразную группу. Эти изменения основаны на этапах эмбриологического развития дуги аорты. На ранних стадиях эмбриогенеза в организме человека функционируют две дуги — правая и левая. В процессе нормального эмбриогенеза, как правило, формируется левосторонняя дуга аорты с полной регрессией правой дуги дистальнее правой подключичной артерии. Если регрессия происходит между брахицефальными ветвями, то формируется левосторонняя дуга аорты с абберантной правой подключичной артерией (артерия *lusoria*). Как правило, при этой аномалии брахицефальные артерии берут начало от дуги аорты 4-мя самостоятельными стволами, такими как правая общая сонная артерия, левая общая сонная артерия, левая подключичная артерия и правая подключичная артерия, которая является последней ветвью дуги аорты и располагается позади трахеи и пищевода. Правосторонняя дуга аорты образуется в результате полной регрессии левой дуги. В зависимости от локализации регрессии формируется тот или иной тип правосторонней дуги аорты (1,7,8).

Артерия *lusoria* впервые описана Hunauld in 1735, а David Bayford первым описал случай *dysphagia lusoria* in 1794. Слово *lusoria* берет свое название от латинского выражения "*lusus naturae*," которое переводится как «игра природы» или «играющая» (6,9). В Европе на ее долю приходится 0.1–2%. Чаще всего эта аномалия встречается у женщин (55.3–58%) (6). Клиническая картина в виде компрессии соседних структур артерией *lusoria* присутствует только у 7–10% пациентов. Более

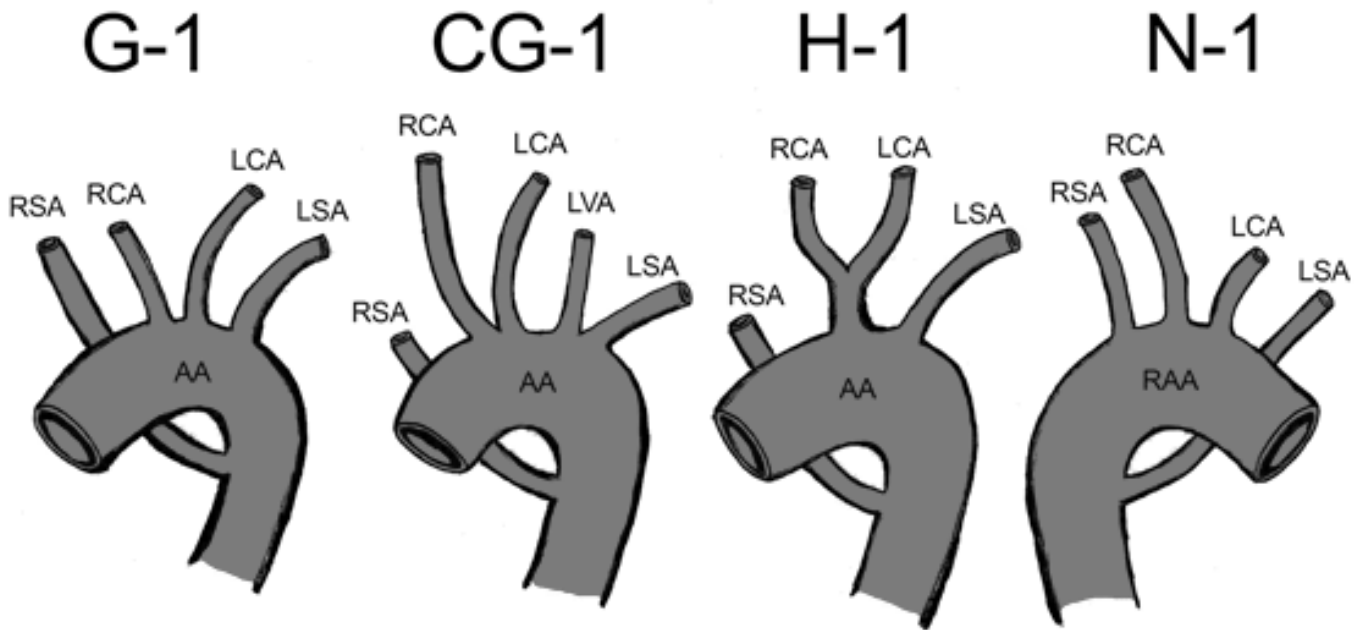


Рис. 4. Схематическое изображение аномалии правой подключичной артерии согласно классификации Adachi-Williams (11).

AA: аортальная дуга; RAA: правосторонняя аортальная дуга аорты; RSA: правая подключичная артерия; RCA: правая общая сонная артерия; LCA: левая общая сонная артерия; LVA: левая позвоночная артерия; LSA: левая подключичная артерия.

чем в 50% случаев абберантная правая подключичная артерия сочетается с другими аномалиями, такими как удвоение общей сонной артерии (19.2%), дивертикул Коммереля (14.9%), аневризма (12.8%) и правосторонняя аортальная арка (9.2%) (8,9,10). К наиболее редким вариантам отхождения правой подключичной артерии относится так называемая низкорасположенная абберантная правая подключичная артерия (1). По данным литературы, абберантная правая подключичная артерия в период с 1988 по 2013гг была обнаружена в литературе в 141 случае. Из них 15 случаев выявлены по данным секционного исследования, а 126 — при клиническом обследовании (8,9). Абберантная правая подключичная артерия отходит от левой стороны дуги аорты, проходит позади пищевода в 80%, между трахеей и пищеводом в 15%, впереди трахеи в 5% случаев и ни в одном случае не было отмечено низкорасположенной абберантной правой подключичной артерии (11). Особенно редко встречается сочетание так называемого «бикаротидного трункуса» и низкорасположенной подключичной артерии.

Из литературных источников известно несколько вариантов аномального отхождения брахиоцефальных сосудов. Классификация патологии аорты с абберантной правой подключичной артерией предложена Adachi and Williams (рис. 4) и подразумевала наличие 4 типов отхождения брахиоцефальных сосудов:

1. тип G-1: абберантная правая подключичная артерия отходит от дистальной части дуги аорты последним стволом
2. тип CG-1: абберантная правая подключичная артерия отходит от части аортальной дуги, а левая позвоночная артерия имеет непосредственное отхождение от дуги аорты
3. тип H-1: артерия lusoria также отходит от дистальной части дуги аорты или нисходящего отдела грудной аорты, наряду с наличием бикаротидного трункуса
4. тип N-1 является зеркальным отображением тип G с правосторонней дугой аорты (6,10,12).

«Бикаротидный тронкус» впервые описал в 1961 году J. Edwards. В 10% всех наблюдавшихся им аномалий дуги аорты, как правило, он не дает клинических симптомов. Однако, в редких случаях, такое отхождение общих сонных артерий могут вызывать сдавливание трахеи спереди приводя к затрудненному дыханию (13). В отдельных случаях передняя стенка трахеи может быть сдавлена аномальной левой общей сонной артерией, отходящей проксимально от дуги аорты и пересекающей среднюю линию и идущей влево. При значительном ее натяжении могут появиться симптомы сдавливания трахеи и ишемии спинного мозга большей частью, обусловленной наличием артерии lusoria (14,15).

Представленный нами случай относился к 3 типу (Н1). В нашем наблюдении у ребенка отсутствовала клиническая картина, обуславливающая сдавление трахеи.

### Заключение

Патология дуги аорты представляет собой достаточно разнообразную группу. Она может проявляться различными вариантами отхождения брахиоцефальных сосудов не только от дуги аорты, но и от нисходящего ее отдела, при этом может часто сочетаться с различными

врожденными пороками сердца. Атипично, редко встречающиеся варианты отхождения брахиоцефальных сосудов, такие как низкорасположенная абберантная правая подключичная и «бикаротидный тункус» могут провоцировать наличие несуществующих врожденных пороков сердца, особенно, по данным неивазивного исследования. В будущем у таких пациентов могут появиться признаки дисфагии или развитие аневризм. Знание вышеописанной патологии является особенно важным для специалистов лучевых методов диагностики, сердечно-сосудистых хирургов и клиницистов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Гидаспов Н.А. Врожденные аномалии дуги аорты. Диагностика, тактика лечения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 54 (4): 14–19. Проверено по ссылке: <https://tcs-journal.com/catalog/web/viewer.php>
2. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Домбровский В.И., Суханова О.П., Блинов И.М., Швырев А.А. Аномалии положения дуги аорты и ее ветвей. Фундаментальная медицина и биология. 2015,4,14–14. Проверено по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/anomalii-polozheniya-dugi-aorty-i-eyo-vetvey/viewer>
3. Fraser R. Maude Abbott and the "Atlas of Congenital Cardiac Disease" Cardiovasc Pathol. Jul-Aug 2006;15(4):233–5. doi: 10.1016/j.carpath.2006.05.006.
4. Binet J.P., Conso J.F., Losay J., Narcy P, Raynaud E J, Beaufils F. et al. Ductus arteriosus sling report of a newly recognized anomaly and its surgical correction // Thorax 1978 v 33 p 72–75 doi: 10.1136/thx.33.1.72
5. Stewart J.R., Kincaid O.W., Edwards J.E. An atlas of vascular rings and related malformations of the aortic arch system. Springfield, Charles C. Thomas, Publisher 1964 p 250. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.007617>
6. Myers PO, Fasel JH, Kalangos A, Gailloud P. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. Ann Cardiol Angeiol. 2010;59(3):147–54. Проверено по ссылке: PMID:19962688. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2009.07.008>.
7. Шаталов К.В., Турдиева Н.С. Сосудистые кольца и сосудистые петли // Детские болезни сердца и сосудов. 2015, № 2. стр 5. Проверено по ссылке: <https://chvd-journal.com/catalog/web/viewer.php>
8. Черных А.В., Якушева Н.В., Ветчинкин В.Г., Закурдаев Е.И., Косянчук Н.М. Случай абберантной правой подключичной артерии (arteria lusoria) // Журнал анатомии и гистологии 2015 т4, № 2, с. 68.
9. Polguy M, Chrzanowski Ł, Kasprzak JD, Stefańczyk L, Topol M, Majos A. The aberrant right subclavian artery (arteria lusoria): the morphological and clinical aspects of one of the most important variations: a systematic study of 141 reports. Sci World J. 2014;2014:1–6. DOI:10.1155/2014/292734. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/292734>
10. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Абберантная правая подключичная артерия (arteria lusoria): описание случая. Вестник ТГУ, 2017.т.22, вып.6,1473–77. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1473-1477
11. Leite T.F., Pires L.A., Cisne R., Babinski M.A., Chagas C.A. Clinical discussion of the arteria lusoria: a case report. J Vasc Bras. 2017 Oct-Dec; 16(4): 339–342. doi: 10.1590/1677-5449.007617
12. Natsis KI, Tsitouridis IA, Didagelos MV, Fillipidis AA, Vlasis KG, Tsikaras PD. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch in 633 angiographies: clinical significance and literature review. Surg Radiol Anat. 2009;31(5):319–23. DOI: 10.1007/s00276-008-0442-2
13. Сыромятников Д.Д., Гидаспов Н.А., Аракелян В.С. Аномалия развития дуги аорты и ее ветвей: Arteria lusoria как причина развития дыхательной недостаточности в детском возрасте. Особенности клинической картины, диагностики и хирургического лечения. Детские болезни сердца и сосудов. 2016. Т. 13. № 3. 159–162. Проверено по ссылке: <https://chvd-journal.com/catalog/web/viewer.php>
14. Gidasпов N., Arakelyan V. Arteria –lusoria as risk factor for spinal cord ischemia during operations on the thoracic aorta InterActive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2011. Т. 12. № S1. С. s72. Проверено по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21265067>
15. Mrochek A.G., Haidzel I.K., Kabak S.L., Melnichenko Y.M., Kalenchic T.I. Coexistence an aberrant right subclavian artery whith other congenital anomalies: case report and review of the literature. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41794114> Surgical and Radiologic Anatomy: journal of clinical anatomy. 2019. Т. 41. № 8. С. 963–967. DOI:10.1007/s00276-019-02206-x

© Соболев Андрей Васильевич, Дадабаев Гуламжан Мураджанович,  
Караев Асланбек Викторович ( [karaev8@ya.ru](mailto:karaev8@ya.ru) ), Атажанов Улугбек Уразбаевич,  
Петросян Мери Валерьевна, Зубкова Светлана Александровна.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ИЗМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕСНОВОДНЫХ РАЧКОВ CERIODAPHNIA DUBIA RICHARD, 1894 ПРИ ДЕЙСТВИИ НИТРАТА СВИНЦА

## CHANGES IN THE BIOLOGICAL PARAMETERS OF FRESHWATER SHELL CERIODAPHNIA DUBIA RICHARD, 1894 UNDER THE ACTION OF LEAD NITRATE

*E. Fomicheva  
V. Bolshakova*

*Summary.* The effect of lead at a concentration of 0.02 mg/l on the population indicators of Ceriodaphnia dubia depending on the age of individuals at the time of exposure to a medium with a toxicant and its effect on a number of generations of crustaceans was studied. The results of the study showed that the nature of the toxic effect, expressed in a statistically significant change in prolificacy, varies depending on the age at which the toxic effect begins on the crustaceans. When 1-day-old crustaceans are placed in a toxicant solution, a statistically significant decrease in the total number of offspring and the average number of litters per female is observed compared to the control. In the case of using mature individuals, the effect of hormesis was observed, which manifested itself in a statistically significant increase in the total number of offspring in the experiment. When studying the effect of lead on a number of generations of ceriodaphnia, an increase in the inhibitory effect was revealed, which is expressed in a statistically significant decrease in the lifespan of crustaceans and the number of offspring in subsequent generations of crustaceans.

*Keywords:* toxic effect, lead nitrate, Ceriodaphnia dubia, prolificacy, survival, heavy metals, hormesis, biotesting.

*Фомичева Елена Михайловна*

*К.б.н., доцент, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова  
fomalyona@bk.ru*

*Большакова Виктория Владимировна*

*Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова*

*Аннотация.* Исследовано действие свинца в концентрации 0,02 мг/л на популяционные показатели Ceriodaphnia dubia в зависимости от возраста особей на момент помещения в среду с токсикантом и его влияние на ряд поколений рачков. Результаты исследования показали, что характер токсического эффекта, выражающийся в статистически значимом изменении показателей плодовитости, меняется в зависимости от того, с какого возраста на рачков начинается токсическое воздействие. При помещении 1-суточных рачков в раствор токсиканта наблюдается статистически значимое уменьшение общего количества потомков и среднего количества пометов на одну самку по сравнению с контролем. В случае с использованием половозрелых особей наблюдался эффект гормезиса, проявляющийся в статистически значимом увеличении общего числа потомков в опыте. При изучении влияния свинца на ряд поколений цериодафний выявлено усиление угнетающего действия, выражающееся в статистически значимом снижении продолжительности жизни рачков и численности потомства в последующих генерациях рачков.

*Ключевые слова:* токсический эффект, нитрат свинца, Ceriodaphnia dubia, плодовитость, выживаемость, тяжелые металлы, гормезис, биотестирование.

## Введение

**П**роблема загрязнения водных объектов токсичными веществами имеет длительную историю и не теряет своей актуальности. Для решения данной проблемы или хотя бы ее минимизации, разрабатываются нормативы сбросов загрязняющих веществ в водоемы, основанные на отношении к предельно допустимым концентрациям веществ. Однако при разработке ПДК не учитываются ряд факторов, которые могут сыграть огромную роль в общем токсическом эффекте организма на антропогенное загрязнение. При оценке безопасности водной среды не учитываются возрастные и гендерные особенности реагирования на токсиканты [11]. Однако известно, что токсический эффект зачастую

имеет возрастную корреляцию [43; 34] и возрастные группы популяции одного вида могут по-разному реагировать на воздействия факторов среды [28].

Одними из приоритетных загрязнителей по-прежнему являются тяжелые металлы и, в частности, свинец, относящийся к десятку приоритетных загрязнителей по данным Всемирной организации здравоохранения. Свинец, обладая высокой биологической активностью [29], даже в концентрациях ниже ПДК может оказывать разнонаправленное действие на водные организмы [42]. К тому же токсический эффект может проявляться при значениях содержания веществ ниже нормативных значений [32], зависеть от качественных характеристик воды (жесткость, щелочность, pH и др.), присутствия



в среде других токсикантов, от вида организма, стадии его развития, физиологических и биохимических особенностях организма [15, 36, 37, 38, 40]. В ряде работ отмечается некоторое превышение содержания тяжелых металлов, в том числе свинца, в речных и подземных водах [4, 12, 21, 23], что может приводить к их накоплению в иловых отложениях и вторичному загрязнению водной толщи [3, 27].

### Цель работы

Оценить влияние ионов свинца на популяционные показатели рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894 с учетом от возраста и поколения рачков.

### Материалы и методы исследования

Исследования проводили согласно стандартным методикам на синхронизированной культуре *C. dubia* [8, 17]. Культивирование и эксперименты на рачках выполняли в контролируемых условиях в климатостате при температуре воздуха +22–24 °С с фотопериодом 16 часов освещения и 8 часов темноты.

В качестве исследуемого соединения использовали свинец азотнокислый. Для определения хронического токсического действия была выбрана исходная концентрация 0,02 мг/л, что в пересчете на ион свинца составляет 0,0125 мг Pb/л. В свою очередь, ПДК свинца азотнокислого в питьевой воде составляет 0,03 мг Pb/л, а в водах водных объектов рыбохозяйственного значения 0,01 мг/л по веществу или 0,006 мг Pb/л в пересчете на Pb [22].

Для выявления хронического токсического действия свинца рачков в возрасте не более 24 часов по одному помещали в стеклянные пузырьки с 15 мл исследуемого раствора. Один раз в двое суток проводили учет смертности и родившейся молоди в опыте и контроле, пересадку выживших самок в свежеприготовленный раствор токсиканта (опыт) и отстоянную аэрированную воду (контроль). Кормление рачков производили суспензией дрожжей и зеленых протококковых водорослей *Chlorella sp.* [8].

Первая серия экспериментов была проведена на двух возрастных группах рачков. Первая группа помещалась в токсикант сразу после рождения, вторая группа помещалась в токсикант в возрасте 5 суток, когда особи достигали половозрелости. Определение токсичности тестируемого раствора проводили в трёх повторностях, по 7 особей в каждой. Продолжительность хронического эксперимента в первой серии составила 52 суток. Оценивали выживаемость и плодовитость рачков.

Во второй серии экспериментов использовали рачков возрастом не более 24 часов, испытания проводились до гибели последней особи. Оценивали выживаемость и плодовитость материнских особей, особей 4 поколения — F1 (четвертый помет материнских особей) и особей 2 поколения — F2 (первый помет от поколения F1). Определение токсичности тестируемого раствора в материнском поколении и поколении F1 проводили в трёх повторностях, по 7 особей в каждой, в поколении F2 опыт ставился на двух повторностях по 6 особей в каждой.

Отмечали следующие показатели: выживаемость, продолжительность жизни, количество особей со сниженной и повышенной продолжительностью жизни, суммарная численность потомства, среднее число молоди и пометов на одну самку.

Результаты обрабатывали статистически с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 и Statistica 12 (USA, Statsoft. Inc.). Все полученные данные имели ненормальное распределение, поэтому для проверки значимости различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann Whitney U test), уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Нормирование содержания загрязняющих веществ в водной среде предполагает проведение хронических экспериментов с использованием разных видов гидробионтов, в том числе цериодафний, определенного возраста. В частности, в опытах с цериодафниями используются рачки возрастом не более 24 часов. Ответная реакция организма на действие экологических факторов у беспозвоночных может иметь возрастную специфику. Так, резистентность дафний к воздействию, в частности к бактериальному заражению, может меняться с возрастом и зависеть от условий среды, в которых находились материнские особи [33]. Использование особей разного возраста и ряда поколений рачков, позволяют оценить, как прямое воздействие на индивидуальном и популяционном уровнях, так и отдаленные эффекты загрязнения за счет процессов аккумуляции веществ.

Действие нитрата свинца в концентрации 0,02 мг/л с 1 суток жизни рачков не оказывало влияния на выживаемость и продолжительность жизни рачков, количество особей со сниженной (менее 22 суток) и повышенной (более 34 суток) продолжительностью жизни. Известно, что антропогенное воздействие может не влиять на выживаемость и соматическую скорость роста ветвистоусых рачков, но приводить к изменению репродуктивных показателей [9]. Выявлено статистически значимое уменьшение суммарного количества по-

томства, среднего числа родившейся молоди (на 57%) в опытной группе, что может свидетельствовать о влиянии свинца на сроки отрождения молоди и период развития эмбрионов. Несмотря на то, что общая динамика рождаемости имеет сходный характер в контрольной и опытной выборках, выявлено достоверное снижение среднего числа помётов на одну самку (на 36,6%), что свидетельствует об увеличении промежутка времени, необходимого для созревания потомства. Угнетающий эффект действия свинца вероятно обусловлен концентрированием действующего вещества-эффектора в определенных тканях и клетках [10]. При действии тяжелых металлов токсический эффект может проявляться в изменении среднего числа помётов и общего количества родившейся молоди. Возможно, это связано с увеличением длительности созревания эмбрионов, а не уменьшением их числа в помёте [1]. Известно, что тяжелые металлы влияют на репродуктивную систему, процессы наследования генетических признаков, воспроизводства потомства [31] и способны вызывать нарушения в цепи поведенческих актов в ходе размножения, что может приводить к аномалиям в эмбриональном развитии гидробионтов [1, 14, 15, 13, 20].

При помещении рачков в раствор токсиканта по достижении ими половозрелости статистически значимых отличий по выживаемости, показателям продолжительности жизни не выявлено. Однако, в отличие от первой серии экспериментов, выявлен стимулирующий эффект репродуктивной функции — достоверное увеличение среднего числа родившейся молоди на 1 самку на 82%, что свидетельствует о возможности гормезиса при действии потенциально токсичных соединений [6]. Общая динамика рождаемости имеет сходный характер в контрольной и опытной выборках. По показателю среднего числа помётов на 1 самку статистически значимых отличий не выявлено. Известно, что развитие эмбриона в выводковой камере может длиться от 1 до 4 дней, что соответственно приводит к рождению потомства через 2–4 дня [16]. Таким образом, показан стимулирующий эффект на репродуктивную функцию цериодафний при действии нитрата свинца на рачков, имеющих сформированную репродуктивную систему.

Анализ токсичности нитрата свинца только по возрастному принципу дает двойственное представление о его токсичности. Поэтому была проведена третья серия экспериментов для оценки токсичности свинца на несколько поколений. Для материнских особей отличий по показателям продолжительности жизни не выявлено. Однако обнаружено статистически значимое влияние по показателю численности потомства — снижение как общей, так и среднего числа молоди на одну самку, а также среднего числа помётов на одну самку, что под-

тверждает данные, полученные для первой серии экспериментов.

В поколении F1 отмечено достоверное снижение средней продолжительности жизни рачков, суммарного количества потомства, среднего числа молоди (на 75%) и помётов на 1 самку (на 61%) в опыте. Динамика рождаемости в контроле и опыте имела сходный характер.

Оценка показателей продолжительности жизни и плодовитости поколения F2, являющееся первым помётом поколения F1 также показала угнетающее действие нитрата свинца на популяционные показатели. Средняя продолжительность жизни достоверно снижается практически в 2 раза. Статистически значимо отличаются результаты по крайним значениям продолжительности жизни — минимальная продолжительность жизни в контрольном варианте составляла 26 суток, а в опытном — 2, максимальная продолжительность жизни в контроле — 75 суток, в опыте — 49. Более чем на 60% снижается среднее число родившейся молоди на 1 самку и практически в 2 раза уменьшается число помётов. Это свидетельствует как о требуемом большем промежутке времени на созревание потомства и репродуктивные процессы, так и о влиянии на репродуктивный потенциал.

Вероятно, в первой и второй генерации рачков проявляется токсический эффект, основанный как на прямой биоаккумуляции металла в организме матери, так и «материнском эффекте», когда качественные и количественные показатели потомства могут быть обусловлены условиями жизни материнского организма [2, 5]. Свинец имеет высокую способность к разной степени адсорбции в зависимости от условий среды, биоаккумуляции и биомагнификации [18, 30, 24, 35, 41]. Он активно влияет на биохимические процессы, энергетический баланс клетки и ее генетический аппарат, обладает способностью аккумулироваться в телах гидробионтов, обуславливает отдаленные генетические, канцерогенные, гонадо- и эмбриотоксичные последствия [7, 19, 25, 26, 29, 39, 40, 44].

Таким образом, влияние свинца на цериодафний связано с их возрастными особенностями и со степенью родства по отношению к общим предкам. Продолжительность жизни и общее количество особей в потомстве определяет сохранность вида и имеет значительную роль при оценке токсичности, т.к. от этого показателя зависит потенциальная возможность воспроизводства и сохранение численности особей в популяции. Однако решающее значение имеет продолжительность воздействия свинца на череду поколений, т.к. это приводит к еще большему снижению популяционных показателей за счет способности свинца к материальной и функциональной аккумуляции.

## Заключение

Направленность токсического эффекта действия свинца на функциональные показатели цериодафний зависит от времени начала действия токсиканта на организм, его возраста и продолжительности воздействия в ряду поколений.

Вне зависимости от начального возраста рачков, подвергавшихся воздействию токсиканта, достоверного влияния свинца на выживаемость, показатели продолжительности жизни. Однако, выявлено разнонаправленное действие свинца на плодовитость в зависимости от возраста рачков, в котором их помещают в токсикант.

При экспозиции рачков в растворе токсиканта с 1 суток жизни выявлен угнетающий токсический эффект, выражающийся в снижении численности потомства. При экспозиции рачков в токсиканте с момента половозрелости проявляется стимулирующий эффект, выражающийся в увеличении плодовитости.

При оценке функциональных показателей рачков, экспонирующихся в растворе свинца в нескольких поколениях выявлено усиление токсического эффекта для их последующих генераций. Помимо влияния на плодовитость рачков, отмечается снижение средней продолжительности жизни рачков как в первом, так и во втором поколении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова В.В. Применение метода биотестирования в анализе токсичности природных и сточных вод (на примере Нижневартковского района Тюменской области). Нижневартковск: Изд-во Нижневарт. гуманит. ун-та. 2009. 94 с.
2. Алексеев В.Р., Казанцева Т.И. Использование индивидуально-ориентированной модели для изучения роли материнского эффекта в смене типов размножения у *Cladocera* // Журнал общей биологии. 2007. Т. 68. № 3. С. 231–240.
3. Алимova Г.С., Дударева И.А., Токарева А.Ю., Земцова Е.С. Накопление свинца в нижнем течении реки Иртыш // Успехи современного естествознания. 2017. № 10. С. 54–59.
4. Валиева А.С., Харькина А.М., Коломийцев Н.В. Состояние абиотических и биотических компонент экосистем долины реки Клязьма на участке г. Пушкино — г. Владимир в условиях техногенеза // Сергеевские чтения: геоэкологические аспекты реализации национального проекта «Экология». Диалог поколений. Сборник трудов конференции. 2020. С. 355–360.
5. Вербицкий В.Б., Вербицкая Т.И., Малышева О.А. Плодовитость *Ceriodaphnia affinis* при различных температурных режимах—«отсроченная реакция» или «материнский эффект»? // Zoocenosis-2009. Біорізноманіття та роль тварин в екосистемах V Міжнародна наукова конференція. С. 42–44.
6. Гершкович Д.М. Гормезис при действии потенциально токсичных веществ в пожизненных испытаниях (на примере *Ceriodaphnia affinis* Lilljeborg): автореф. дисс. . . канд. биол. наук. Москва. 2012.
7. Голованова И.Л. Влияние тяжелых металлов на физиолого-биохимический статус рыб и водных беспозвоночных // Биология внутренних вод. 2008. № 1. С. 99–108.
8. Жмур Н.С. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости цериодафний ФР.1.39.2007.03221. М.: АКВАРОС. 2007. 56 с.
9. Задереев Е.С., Лопатина Т.С., Зотина Т.А., Зотина Т.А., Оськина Н.А., Дементьев Д.В., Петриченко М.В. Влияние гамма-облучения на покоящиеся яйца и жизненный цикл ветвистоусого рачка *Moina macriscora* // Доклады Академии наук. Федеральное государственное унитарное предприятие Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр Наука. 2016. Т. 466. № 5. С. 611–615.
10. Захаров С.М., Иванов Д.Е., Емельянова Н.В., Ларин И.Н., Чупис В.Н., Губина Т.И. Особенности влияния растворов малых и сверхмалых концентраций солей меди и свинца на выживаемость дафний (*Daphnia magna*) // Теоретическая и прикладная экология. 2009. № 3. С. 43–47.
11. Иванов Д.Е., Сулейманов Р.А., Косарев А.В., Микеров А.Н., Кошелева И.С., Валеев Т.К. Возможности применения методов биотестирования в интегральной оценке качества поверхностных источников водоснабжения населения // Медицина труда и экология человека. 2022. № 1. С. 159–176.
12. Козлов А.В., Машакин А.М., Дедык В.Е., Воронцова А.А., Акафьева Д.В., Соколов И.С., Кондрашин Б.В., Миронова Ю.И., Тарасов И.А. Эколого-гидрохимическое состояние акваторий Оки и Волги в черте городской агломерации Нижнего Новгорода по показателям катионно-анионного состава и содержания тяжелых металлов // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 172.
13. Краснова Е.Д. Последствия кратковременного воздействия высоких концентраций солей Pb (II) и Co (II) на *Daphnia magna* Straus. // Бюллетень Самарская Лука. Институт экологии Волжского бассейна РАН. 2002. № 12. С. 159–166.
14. Лопатина Т.С., Бобровская Н.П., Оськина Н.А., Задереев Е.С. Сравнительное исследование токсического воздействия никеля и кадмия на активные и покоящиеся стадии ветвистоусого рачка *Moina macriscora* // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2017. Т. 10. № 3. С. 358–372.
15. Малахов В.В., Медведева Л.А. Эмбриональное развитие двустворчатых моллюсков в норме и при действии тяжелых металлов. 1991. М.: Наука. 134 с.
16. Мануйлова Е.Ф. Ветвистоусые рачки (*Cladocera*) фауны СССР. 1964. Москва; Ленинград: Наука. 329 с.
17. Михеев Н.Н. Руководство по определению методом биотестирования токсичности вод, донных отложений, загрязняющих веществ и буровых растворов РФИА. М.: НИА-Природа. 2002. 118 с.
18. Моисеенко Т.И. Влияние геохимических факторов водной среды на биоаккумуляцию металлов в организме рыб // Геохимия. 2015. № 3. С. 222–233.
19. Новикова М.А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Явербаум П.И. Влияние хронической свинцовой интоксикации на организм человека (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 2. С. 13–16.

20. Олькова А.С. Сравнение чувствительности тест-организмов *Daphnia magna* и *Ceriodaphnia affinis* к соединениям алюминия // Успехи современного естествознания. 2015. № 11. С. 203–205.
21. Орешкин В.Н., Хрисанов В.Р. Изменчивость концентрации кадмия и свинца в воде крупной равнинной реки за 30-летний период наблюдений // Жизнь Земли. 2021. Т. 43, № 4. С. 461–471.
22. Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 13 декабря 2016 года № 552 Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения. В том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного назначения [Электронный ресурс] <https://yaaspirant.ru/wp-content/uploads/2020/07/GOST-R-7.0.5-2008-Bibliograficheskaya-ssylka-.pdf?ysclid=I9zmnuqqrz165450942> (дата обращения 02.11.2022)
23. Платонова Т.П., Пакулина А.П., Тарасенко О.В., Лобарев С.А. Содержание микроэлементов в водах левобережных притоков Амура // Проблемы экологии Верхнего Приамурья. 2013. Т. 15. С. 25–29.
24. Путилина В.С., Галицкая И.В., Юганова Т.И. Сорбционные процессы при загрязнении подземных вод тяжелыми металлами и радиоактивными элементами. Новосибирск: ГПНТБ СО РАН. 2016. 123 с. (Сер. Экология. Вып. 105.)
25. Слесарев В.И. Химия: основы химии живого. СПб.: Химиздат. 2001. 784 с.
26. Смирнов Н.Н. Современное состояние и перспективы исследований физиологии ветвистоусых ракообразных (Cladocera, Crustacea) // Зоологический журнал. 2016. Т. 95. № 7. С. 788–804.
27. Соловых Г.Н., Шостак Е.И., Осинкина Т.В. Кадмий и свинец в илах реки Урал: валовое содержание и распределение // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические науки. 2020. № 8. С. 25–30.
28. Тарасова Р.А., Шипулин С.В., Тарасова Л.И. Влияние абиотических факторов среды на популяцию *Calanipeda aquae-dulcis* // Вестник АГТУ. 2007. № 3(38). С. 29–33.
29. Титов А.Ф., Казнина Н.М., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Влияние свинца на живые организмы // Журнал общей биологии. 2020. Т. 81. № 2. С. 147–160.
30. Чуйко Е.В. Влияние содержания тяжелых металлов в донных отложениях на их биоаккумуляцию в икhtiофауне // Астраханский вестник экологического образования. 2013. № 3(25). С. 139–144.
31. Шилова Н.А. Влияние тяжёлых металлов на представителей пресноводного фито- и зоопланктона в условиях засоления: дис... канд. биол. наук: Саратов, 2014.
32. Cooper N.L., Bidwell J.R., Kumar A. Toxicity of copper, lead and zinc mixtures to *Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia carinata* // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2009. V. 72, P. 1523–1528.
33. Garbutt J.S., O'Donoghue A.J.P., McTaggart S.J., Wilson P.J., Little T.J. The development of pathogen resistance in *Daphnia magna*: implications for disease spread in age-structured populations // Journal of Experimental Biology. 2014. V. 217. № 21. P. 3929–3934.
34. Gowder S.J.T. New insights into toxicity and drug testing. BoD—Books on Demand. 2013. 254 p.
35. Lee Ju-Wook, Choi Hoon, Hwang Un-Ki, Kang ju-Chan, Kang Yue Jai, Kim Kwang Il, Kim Jun-Hwan Toxic effects of lead exposure on bioaccumulation, oxidative stress, neurotoxicity, and immune response in fish: A review // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2019. Volume 68. Pp. 101–108.
36. Li L., Sun F., Liu O., Zhao X., Song K. Development of regional water quality criteria of lead for protecting aquatic organism in Taihu Lake, China // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2021. V. 222. 112479
37. Lichao Wang, Liqun Xing, Jie Sun and Liye Yang. Combined toxicity of Cooper, Cadmium and Lead toward *Daphnia magna*: recommendation for bioassay-based whole effluent toxicity (WET) testing in China // Journal of surgical Oncology. 2020. Vol 3(6). P. 2–7.
38. Kelly A. Heys, Richard F. Shore, M. Gloria Pereira, Kevin C. Jones and Francis L. Martin. Risk assessment of environmental mixture effects // RSC Advances. 2016. Vol.16. P. 47844–47857.
39. Mager E.M., Brix K.V., Gerdes R.M. Ryan A.C., Grosell M. Effects of water chemistry on the chronic toxicity of lead to the cladoceran, *Ceriodaphnia dubia* // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2011. V. 74, P. 238–243.
40. Mager E.M., Esbaugh A.J., Brix K.V., Ryan A.C., Grosell M. Influences of water chemistry on the acute toxicity of lead to *Pimephales promelas* and *Ceriodaphnia dubia* // Comp. Biochem. Physiol. 2011. 153(1). P. 82–90.
41. Spehar R.L., Anderson R.L., Fiandt J.T. Toxicity and bioaccumulation of cadmium and lead in aquatic invertebrates // Environmental pollution. 1978. Volume 15. Issue 3. Pp. 195–208.
42. Stebbing, A.R.D. Hormesis — The stimulation of growth by low levels of inhibitors // Science of The Total Environment. 1982. № 22(3). P. 213–234.
43. Stuhlbacher A. et al. Variation in the development of cadmium resistance in *Daphnia magna* Straus; effect of temperature, nutrition, age and genotype // Environmental Pollution. 1993. V. 80. № 2. P. 153–158.
44. Tjalve H., Stahl K. Effect of 5-Chloro-7-iodo-8-hydroxy-quinoline (Clioquinol) on the Uptake and Distribution of Nickel, Zinc and Mercury in Mice // Acta Pharmacol, et toxicol. 1984. V. 55. № 1. P. 65–72.

# ИЗУЧЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МЕМБРАННОГО КОМПЛЕКСА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА

## STUDY OF THE ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE MITOCHONDRIAL ENERGY APPARATUS

**A. Tsekhomsky  
I. Kovtunovskaya**

*Summary.* Mitochondria are two-membrane organoids of eukaryotic cells of animals and some plants, fungi. They are characteristic of both autotrophs and heterotrophs. The number of mitochondria in a cell can vary significantly, depending on the type of cells. Most of them are in cells that perform the most energy-consuming functions (for example, reduction). In the cell, these organelles perform extensive functions related to the oxidation of organic substances and the synthesis of a universal energy source — adenosine triphosphate (ATP). For this reason, the entire structural organization of mitochondria is adapted to perform oxidative processes. However, the energy function is not the only characteristic of mitochondria. They also participate in the synthesis of steroids and nucleic acids, having the appropriate architectonics for this. In addition, energy can accumulate not only in the form of ATP molecules, but also be emitted into the external environment in the form of heat — thermal function. The paper will consider not only the structural features common to all mitochondria, but also some particulars characteristic of certain types of cells. As well as the evolutionary adaptations that appeared in them in the process of multiple complication. The result of the work is a detailed description of the structure of the mitochondria, which is necessary for further in-depth understanding of the specifics of the transformations that occur in these organelles.

*Keywords:* mitochondria, structure, architectonics, crystals, membrane.

**Цехомский Александр Вячеславович**  
Кубанский государственный медицинский университет  
aastartov12@mail.ru

**Ковтуновская Ирина Владимировна**  
Кубанский государственный медицинский университет  
kovtunovskaya12@mail.ru

*Аннотация.* Митохондрии являются двумембранными органоидами эукариотических клеток животных и некоторых растений, грибов. Характерны как для автотрофов, так и для гетеротрофов. Количество митохондрий в клетке может значительно отличаться, в зависимости от типа клеток. Большее их количество находится в клетках, выполняющих наиболее энергозатратные функции (например, сокращение). В клетке данные эти органеллы выполняют обширные функции, касающиеся окисления органических веществ и синтеза универсального источника энергии — аденозинтрифосфата (АТФ). По этой причине вся структурная организация митохондрий приспособлена для выполнения окислительных процессов. Однако, энергетическая функция — не единственная характерная для митохондрий. Они также участвуют в синтезе стероидов и нуклеиновых кислот, имея для этого соответствующую архитектуру. Кроме того, энергия может накапливаться не только в виде молекул АТФ, а также испускаться во внешнюю среду в виде тепла — термическая функция. В работе будут рассмотрены общие для всех митохондрий особенности строения. А также эволюционные приспособления, которые появились в них в процессе многократного усложнения. Результатом работы является подробное описание строения митохондрии, необходимое для дальнейшего глубокого понимания специфики превращений, которые протекают в этих органеллах.

*Ключевые слова:* митохондрии, структура, архитектура, кристаллы, мембрана.

## Эволюция митохондрий

**И**стория происхождения митохондрий интересна тем, что это прежде всего история о паразитических, или, вернее будет сказать, симбиотических отношениях. Если обычно паразит использует тело хозяина, как жилища, то в данном случае ситуация обстоит другим образом. Прокариоты — безъядерные клетки — в процессе эволюции развивались, и со временем стали нуждаться в большем количестве кислорода, вернее в более эффективном его использовании. Использовать кислород достаточно эффективно самостоятельно они не имели возможности ввиду отсутствия

на том этапе необходимых специфических органелл. Выход для прокариотических клеток появился благодаря существованию бактерий (прогенот). Прокариоты поглощали (фагоцитировали) бактерии, при этом не убивая их. И использовали затем в качестве окислительных центров. В свою очередь бактерии получали часть пищи, поглощаемой прокариотами. Симбиотические отношения существовали между прогенотами и прокариотами миллионы лет. В это время с помощью процесса горизонтального переноса наследственной информации (конъюгации) бактерии передали прокариотам значительную часть своего генетического материала. Так со временем появились митохондрии, утра-

тив способность к самостоятельному существованию. Несмотря на то, что митохондрии имеют собственную ДНК, они все равно используют вспомогательные белки, синтезируемые на матрице мРНК, которая в свою очередь синтезируется с помощью уже ядерной ДНК. Более 95% митохондриальных белков кодируется ядром, что объясняется бедностью генома предшественников митохондрий — прогенот.

Центральное понятие эволюции митохондрий — приобретение ими новой системы импорта белков, которая играет ключевую роль в транспорте белковых и небелковых молекул в митохондрию и из нее. Многие компоненты белковой транспортной системы присутствовали у общего прокариотического предка — LEGO. И были заимствованы митохондриями. Мы будем рассматривать эволюцию протеинового комплекса дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Этот вид дрожжей лишен митохондриального порина (который также иногда называют зависимый от напряжения анион-селективный канал). Это указывает, что связывание субстрата с вторичным рецептором Tom22 или с рецептором Tom40, по всей видимости, обеспечивало достаточную специфичность связываемых белков. Большое количество исследований показывает, что Tom20 предпочитительно распознает предварительную последовательность белков, тогда как для Tom70 предпочтительными являются митохондриальные белки-носители (MCP). Стоит отметить, что самые недавние анализы протеома митохондрий показали — импорт многих белков, в том числе и тех, что содержат предварительную последовательность, также проходят через узнавание Tom70. Кроме того, некоторых обзорах существует информация о степени связывания и видах субстратов с рецепторами АТОМ46 и АТОМ69 в митохондриальных аппаратах трипаносом. Хотя перечисленные рецепторы не проявляют свойств строгой специфичности в выборе анализируемого субстрата, все-таки некоторые предпочтения в этом у них есть. Рецепторы Tom20 и АТОМ46 отдают предпочтение гидрофильным белкам, содержащим предварительную последовательность. Рецепторы Tom20 у дрожжей и у растений имеют, по всей видимости, схожие функции и предпочтения в субстратах, хотя и представляют разные домены. Однако, растительный Tom20 имеет обратную топологию, что показывает разные эволюционные пути, начинающиеся от общего древнего предка. В то же время рецепторы АТОМ69 в митохондриях трипаносом имеет повторяющиеся домены ARMs, которые не были обнаружены у других представителей эукариот. Зеркальная ситуация наблюдается в рецепторах Tom70, АТОМ69 и ОМ64, которые имеют разные доменные структуры, но при этом схожи в предпочтениях к субстрату. Все эти различия в строении и функциях рецепторов отражают сложные эволюционные взаимодействия, происходящие

на протяжении всего филогенеза и развития структур митохондриального аппарата клеток.

### Общие для всех структуры

Рассмотрим общие типы мембранных структур для митохондрий всех тканей эукариот. Митохондрии — двумембранные полуавтономные органоиды, которые могут иметь эллиптическую, сферическую, нитевидную, палочковидную форму, она может изменяться с течением времени. Митохондрии имеют размеры от 0.2 до 2 микрометров в ширину и от 2 до 10 мкм в длину. На световой микроскопии имеют вид мелкого размера зерен и нитей.

Митохондрии, как мы уже сказали, состоят из двух мембран: внутренней и внешней, которые разделены межмембранным пространством. Наружная мембрана по своим свойствам напоминает плазмолемму, т.к. обладает высокой селективной избирательностью для молекулярных комплексов массой до 10 000 дальтон. Такая проницаемость обеспечивается большим количеством рецепторов и каналов, часть из которых были уже рассмотрены в предыдущем разделе. Рассмотрим наиболее важные, по нашему мнению, белки внешней мембраны. Наиболее значимым для переноса белков и низкомолекулярных соединений является так называемый порин, или, если озвучить его полное название — зависимый от напряжения анионный канал (VDAC). Порин имеет несколько изоформ, которые соответственно образуют различные гетеро- и гомополимеры. Основные функции порина — это перенос транспортной РНК и метаболитов через мембраны. Структура VDAC представлена белком цилиндрической, β-бочкообразной формы. Состоит из 19 антипараллельных β-пластинок, которые пронизаны порами с диаметром около 3,8 нм. По последним исследованиям можно увидеть, что N-конец порина имеет нуклеотид связывающий сайт, принимающий участие в импорте транспортной РНК. Во время исследования митохондрий пекарских дрожжей *S. cerevisiae* было обнаружено, что при возникновении мутаций в структуре генов, кодирующих VDAC, ослаблялся импорт ДНК в изолированных популяциях дрожжей. Но ослабление, однако, было частичным. Что наводит на мысль о том, как порин может действовать во время импорта не в одиночку. С ним в тандеме в импорте ДНК участвует предшественник β-субъединицы F1F0 АТФ-синтетазы. Он локализуется на внешней мембране. Говоря о пространстве между мембранами, стоит упомянуть другие переносчики ДНК: Cu-связывающий белок (CuBP). CuBP участвует в проведении электронов через первую дыхательную цепь. Мутации в гене, кодирующем CuBP, приводят к снижению уровня импорта ДНК. Следует сказать, что в импорте ДНК и других соединений помимо перечисленных рецепто-

ров принимают участие белки Om14 и 2-я субъединица, входящая в комплекс 3-ей дыхательной цепи. Qcr2 входит в состав порина. Перейдем к теме импорта ДНК через внутреннюю мембрану, который осуществляется с помощью белков семьи MCF. Если точнее, с помощью адениннуклеотидтранслоказы (ANT). АТЕ применяется митохондриями для переноса большого числа кофакторов и метаболитов, в том числе для переноса АДФ. Примечательно, что приведенные утверждения справедливы только для митохондрий растений. У животных связи между активностью ANT и импортом ДНК не обнаружено. Для дрожжей при ингибировании ANT наблюдалось частичное снижение уровня импорта ДНК. Это косвенно указывает на факт, что ANT является не единственным белком, импортирующим ДНК из цитозоля клетки. Еще один белок, используемый митохондриями для поглощения макромолекул — TFAM. Он связывается с мтДНК, а точнее с его доменом, обеспечивающим перенос в митохондрии — PTD, protein transduction domain, а также сигналом митохондриальной локализации — MTS, matrix targeting signal.

Мы много писали о конкретных белках, которые используются митохондриями для своих транспортных нужд. Теперь поговорим о двух основных механизмах, используемых митохондриальными мембранами для узнавания субстратных единиц. Первый — узнавание N-концевых сигнальных последовательностей, также называемых отщепляемыми препоследовательностями. N-концевые последовательности можно охарактеризовать большим содержанием гидрофобных фрагментов и аминокислот, заряженных положительно. При взаимодействии с митохондриальной мембраной происходит образование амфифильной  $\alpha$ -спирали. Та-

кая структура препоследовательности обеспечивает ее узнавание белками мембраны. Своим названием последовательности обязаны тем, что они располагаются на N-конце белка. Перед импортом в матрикс белок в цитоплазме связывается с рядом факторов, которые поддерживают его в развернутом состоянии (например, фактор MSF). После присоединения MSF-фактора белок образует еще более массивное соединение с Hsp90 и Hsp70. Связывание с этими шаперонами позволяет не случиться внезапному сворачиванию и агрегации белка-предшественника. Другой способ импорта белка в митохондрии не так широко используется, поэтому подробнее будет рассмотрен в других статьях данного цикла. Ранее мы сказали о существовании рецепторов группы Tom: Tom22, Tom40 и Tom70. ТОМ расшифровывается как “транслоказный комплекс наружной митохондриальной мембраны” (translocase of outer membrane). ТОМ белки состоят из больших доменов — цитозольного и трансмембранного. Кроме того, рецептор Tom22 имеет концевой С-домен, обращенный в межмембранное пространство. Белки группы ТОМ обеспечивают импорт, если не подавляющего, то большого количества белков, и активно участвуют в транспорте митохондрий.

Данная работа была посвящена лишь небольшому количеству мембранных структур и входит в масштабный цикл по изучению строения и функций энергетических станций клетки — митохондрий. В более поздних статьях мы рассмотрим вопросы импорта белка, их предгидролизного и постгидролизного преобразования, сам процесс гидролиза, а также важные патологические состояния, связанные с нарушением импорта и обработки белков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Deirdre Nolfi-Donagan, Andrea Braganza, Sruti Shiva, Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement, *Redox Biology*, Volume 37, 2020, 101674, ISSN2213–2317, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101674>.
2. Yin F, Boveris A, Cadenas E. Mitochondrial energy metabolism and redox signaling in brain aging and neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jan 10;20(2):353–71. doi: 10.1089/ars.2012.4774. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22793257; PMCID: PMC3887431.
3. Goraczyniak, R.M., and Augustyniak, H. (1991) Properties of lupin mitochondrial plasmid like DNAs and nucleotide sequence of a new minicircular DNA, *Plant Sci.*, 79, 173–179.
4. Koulintchenko, M., Konstantinov, Y., and Dietrich, A. (2003) Plant mitochondria actively import DNA via the permeability transition pore complex, *EMBO J.*, 22, 1245–1254.
5. Yehezkel, G., Abu-Hamad, S., and Shoshan-Barmatz, V. (2007) An N-terminal nucleotide-binding site in VDAC1: involvement in regulating mitochondrial function, *J. Cell. Physiol.*, 212, 551–561.
6. Keeney, P.M., Quigley, C.K., Dunham, L.D., Papageorge, C.M., Iyer, S., Thomas, R.R., Schwarz, K.M., Trimmer, P.A., Khan, S.M., Portell, F.R., Bergquist, K.E., and Bennett, J.P. Jr. (2009) Mitochondrial gene therapy augments mitochondrial physiology in a Parkinson's disease cell model, *Hum. Gene Ther.*, 20, 897–907.
7. Calvo, S.E., Clauser, K.R., and Mootha, V.K. (2016) MitoCarta2.0: an updated inventory of mammalian mitochondrial proteins, *Nucleic Acids Res.*, 44, 1251–1257.
8. Moczko, M., Bomer, U., Kubrich, M., Zufall, N., Honlinger, A., and Pfanner, N. (1997) The intermembrane space domain of mitochondrial Tom22 functions as a trans bindingsite for preproteins with N-terminal targeting sequences, *Mol. Cell. Biol.*, 17, 6574–6584.
9. Model, K., Meisinger, C., Prinz, T., Wiedemann, N., Truscott, K. N., Pfanner, N., and Ryan, M. T. (2001) Multistep assembly of the protein import channel of the mitochondrial outer membrane, *Nat. Struct. Biol.*, 8, 361–370.

10. Kutik, S., Stojanovski, D., Becker, L., Becker, T., Meinecke, M., Kruger, V., Prinz, C., Meisinger, C., Guiard, B., Wagner, R., Pfanner, N., and Wiedemann, N. (2008) Dissecting membrane insertion of mitochondrial  $\beta$ -barrel proteins, *Cell*, 132, 1011–1024.
11. Boldogh, I.R., Nowakowski, D.W., Yang, H.C., Chung, H., Karmon, S., Royes, P., and Pon, L.A. (2003) A protein complex containing Mdm10p, Mdm12p, and Mmm1p
12. Becker, T., Pfannschmidt, S., Guiard, B., Stojanovski, D., Milenkovic, D., Kutik, S., Pfanner, N., Meisinger, C., and Wiedemann, N. (2008) Biogenesis of the mitochondrial TOM complex: Mim1 promotes insertion and assembly of signal anchored receptors, *J. Biol. Chem.*, 283, 120–127.
13. Chacinska, A., Rehling, P., Guiard, B., Frazier, A.E., Schulze Specking, A., Pfanner, N., Voos, W., and Meisinger, C. (2003) Mitochondrial translocation contact sites: separation of dynamic and stabilizing elements in formation of a TOM TIM preprotein supercomplex, *EMBO J.*, 22, 537–5381.
14. Shiota, T., Mabuchi, H., Tanaka Yamano, S., Yamano, K., and Endo, T. (2011) In vivo protein interaction mapping of a mitochondrial translocator protein Tom22 at work, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 15179–15183.
15. Mokrancjac, D., Popov Celeketic, D., Hell, K., and Neupert, W. (2005) Role of Tim21 in mitochondrial translocation contact sites, *J. Biol. Chem.*, 280, 23437–23440.
16. D’Silva, P.R., Schilke, B., Hayashi, M., and Craig, E.A. (2008) Interaction of the Jprotein heterodimer, Pam18/Pam16, of the mitochondrial import motor with the translocon of the inner membrane, *Mol. Biol. Cell*, 19, 424–432.
17. Mokrancjac, D., Berg, A., Adam, A., Neupert, W., and Hell, K. (2007) Association of the Tim14 Tim16 subcomplex with the TIM23 translocase is crucial for function of the mitochondrial protein import motor, *J. Biol. Chem.*, 282, 18037–18045.
18. Gebert, M., Schrempp, S.G., Mehnert, C.S., Heiβwolf, A.K., Oeljeklaus, S., Ieva, R., Bohnert, M., von der Malsburg, K., Wiese, S., Kleinschroth, T., Hunte, C., Meyer, H.E., Haferkamp, I., Guiard, B., Warscheid, B., Pfanner, N., and van der Laan, M. (2012) Mgr2 promotes coupling of the mitochondrial presequence translocase to partner complexes, *J. Cell Biol*, 197, 595–604.
19. Gammage, P.A., Rorbach, J., Vincent, A.I., Rebar, E.J., and Minczuk, M. (2014) Mitochondrially targeted ZFNs for selective degradation of pathogenic mitochondrial genomes bearing large scale deletions or point mutations, *EMBO Mol. Med.*, 6, 458–466.
20. Van Steeg, H., Oudshoorn, P., Van Hell, B., Polman, J.E., and Grivell, L.A. (1986) Targeting efficiency of a mitochondrial presequence is dependent on the passenger protein, *EMBO J.*, 5, 3643–3650.
21. Hancock, K., and Hajduk, S. L. (1990) The mitochondrial tRNAs of *Trypanosoma brucei* are nuclear encoded, *J. Biol. Chem.*, 265, 19208–19215.
22. Tschopp, F., Charriere, F., and Schneider, A. (2011) In vivo study in *Trypanosoma brucei* links mitochondrial transfer RNA import to mitochondrial protein import, *EMBO Rep.*, 12, 825–832.
23. Delage, L., Duchene, A. M., Zaepfel, M., and Marechal Drouard, L. (2003) The anticodon and the D domain sequences are essential determinants for plant cytosolic tRNA<sup>Val</sup> import into mitochondria, *Plant J.*, 34, 623–633.
24. Entelis, N., Kieffer, S., Kolesnikova, O., Martin, R., and Tarassov, I. (1998) Structural requirement of tRNA<sup>Lys</sup> for its import into yeast mitochondria, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 2838–2843.
25. Каменский П.А. (2007) Импорт тРНК в митохондрии дрожжей: роль предшественника митохондриальной лизил тРНК синтетазы и функция импортируемой тРНК в митохондриальном матриксе, Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.
26. Орищенко К.Е., Софронова Ю.К., Чупахин Е.Г., Лунев Е.А., Мазунин И.О. (2016) Импорт нуклеазы Cas9 в митохондрии, *Гены и клетки*, 11, 100–105.
27. Tabbi Anneni I, Helies8Toussaint C, Morin D, et al. Prevention of heart failure in rats by trimetazidine treatment: a consequence of accelerated phospholipid turnover? *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 100389.
28. Lopaschuk GD. Pharmacologic rationale for trimetazidine in the treatment of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3(Suppl.1): 2186.
29. Bell GI, Kayano T, Buse GB, et al. Molecular biology of mam8 malian glucose transporters *Diabetes Care* 1990; 13: 1988208.
30. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long8chain 38ketoacyl coenzyme a thiolase. *Circ Res* 2003; 93: e3387.
31. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyru8vate and alloxan diabetes and starvation, on the uptake and meta8bolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93: 652865.
32. Rupp H, Zarain8Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz* 2002; 27: 621836.
33. El Bannani H, Bernard M, Baertz D. Changes in intracellular sodium and pH during ischemia8reperfusion are attenuated by trimetazidine: comparison between low8 and zero8flow ischemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 688896.



## ОСОБЕННОСТИ ПОСТРОЕНИЯ ШИНЫ ДАННЫХ ДЛЯ ПРОПРИЕТАРНЫХ ФОРМАТОВ ДАННЫХ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОЙ BIM ТЕХНОЛОГИИ

**Асадуллина Гульназ Сагитьяновна**

Соискатель, Уфимский университет науки  
и технологии, Уфа  
valievags@gmail.com

### PARTICULARITY OF BUILDING A DATA BUS FOR PROPRIETARY FORMATS OF DATA FOR INDUSTRIAL BIM TECHNOLOGY

**G. Asadullina**

*Summary.* This article is devoted to BIM technology in relation to construction in the industry. With the advent of digitalization in an increasing number of human activities, the task of categorizing information, processing and storing it arises, so the development of BIM technology is now experiencing the peak of its popularity. Using BIM, more and more attention is paid to the centralization of information, the boundaries between software (SW) are blurred, it is increasingly becoming unimportant what SW is used for the project, the data structure of the model being assembled becomes important. In this regard, the problem of data integration becomes especially relevant.

The article discusses the process of designing capital construction objects in industry, provides an example of data interaction in the process of developing a technological scheme, considers the problem of integrating data for an information model (IM) from software (SW) with proprietary output data formats, such as computational complexes for modeling technological process. The possibilities of collecting and processing data in a proprietary format are described on the example of the process of designing capital construction objects in industry, and the main provisions taken into account when building integration data buses are given. Practical tasks are set for the fields of artificial intelligence (AI) and machine learning (ML).

*Keywords:* information systems methodology, business process automation, data bus, data collection, proprietary format, building information modeling technology (BIM), information model (IM), design, construction, capital construction object, design stage, business process analysis, computer-aided design (CAD), software (SW), artificial intelligence (AI), ontology, machine learning (ML).

*Аннотация.* Настоящая статья посвящена BIM технологии применительно к строительству в промышленности. С приходом цифровизации во все большее количество отраслей деятельности человека, возникает задача категоризации информации, ее обработки и хранения, поэтому развитие BIM технологии сейчас переживает пик своей популярности. Применяя BIM, все большее внимание уделяется централизации информации, стираются границы между программным обеспечением, все чаще становится неважно, какой софт используют для проекта, важна становится структура данных собираемой модели. В связи с этим, проблема интеграции данных становится особо актуальной.

В статье рассматривается процесс проектирования объектов капитального строительства в промышленности, приводится пример взаимодействия данных в процессе разработки технологической схемы, рассматривается проблема интеграции данных для информационной модели (ИМ) из программного обеспечения (ПО) с проприетарными выходными форматами данных, такие как расчетные комплексы по моделированию технологического процесса. Описываются возможности сбора и обработки данных в проприетарном формате на примере процесса проектирования объектов капитального строительства в промышленности, приводятся основные положения, учитываемые при построении интеграционных шин данных. Ставятся практические задачи для сфер искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения (ML).

*Ключевые слова:* методология информационных систем, автоматизация бизнес-процессов, шина данных, сбор данных, проприетарный формат, технология информационного моделирования (BIM), информационная модель (ИМ), проектирование, строительство, объект капитального строительства, стадия проектирования, анализ бизнес-процессов, системы автоматизированного проектирования (САПР), программное обеспечение (ПО), искусственный интеллект (ИИ), онтология, машинное обучение (ML).

**И**нтеграционная шина данных — неотъемлемая часть ИМ, которая позволяет автоматически или автоматизировано осуществлять сбор информации в ИМ, распределяя данные по структуре ИМ.

Для обеспечения процесса проектирования используется различное ПО — расчетное, автоматизиро-

ванного проектирования, а также различные информационные системы документооборота и отображения информации. Сам же процесс проектирования делится на несколько подпроцессов, идущих параллельно или последовательно друг к другу, образуя сложное информационное поле взаимодействия (Рис. 1). В этом поле выделяются основные потоки данных, источник

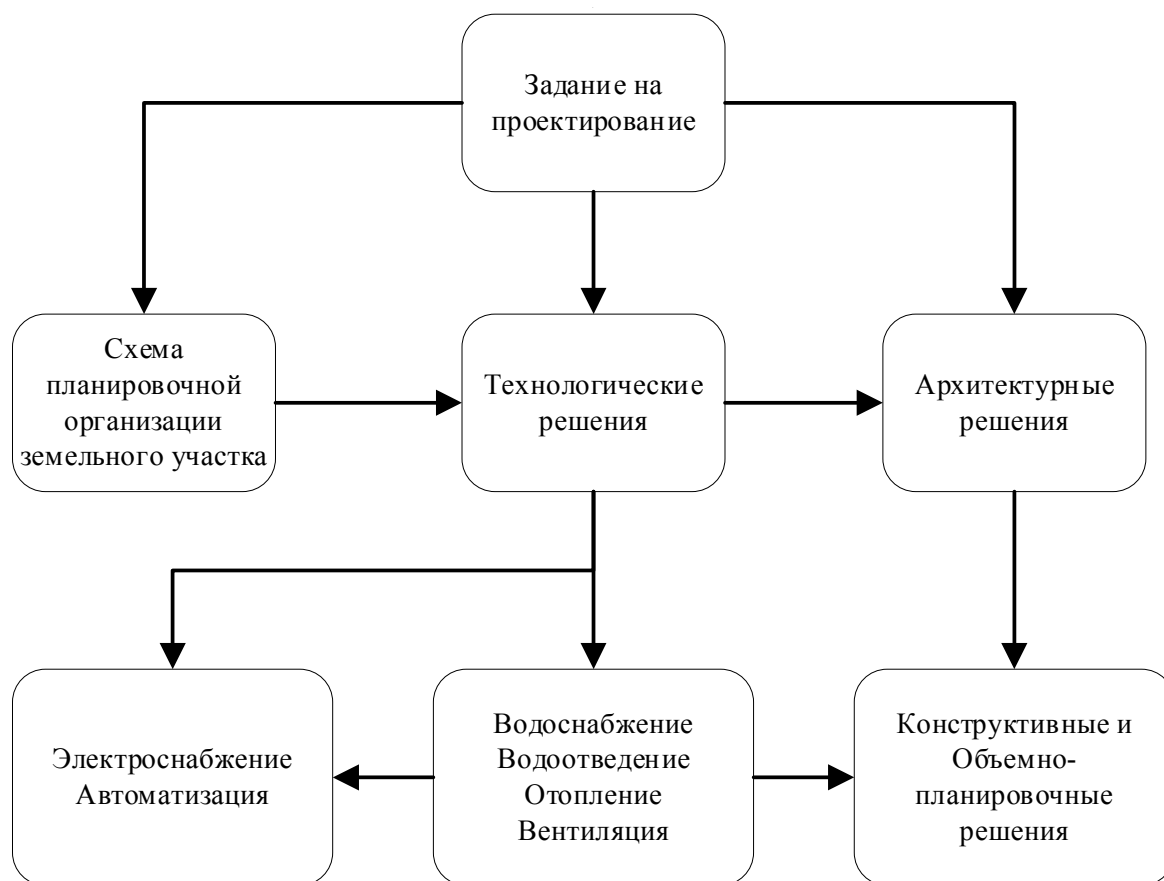


Рис. 1. Схема процесса проектирования объекта капитального строительства на стадии проектной документации

и приемник которых может иметь различные форматы и обеспечиваться различным программным обеспечением, в том числе с проприетарными форматами выходных данных, что значительно затрудняет процесс получения этих данных, их оцифровку, обработку, верифицируемость и отслеживание версионности. В данных потоках можно выделить 4 основных направления обмена данными между участниками процесса (Рис. 2).

Проблема обработки проприетарных форматов широко распространена в области расчетного ПО в области проектирования. Истоки данной проблемы лежат в особенностях появления и развития такого ПО — большинство действительно крупных, сертифицированных и эффективных программных продуктов разрабатывались коммерческими организациями в течение многих лет, они защищены коммерческой тайной и содержат в себе множество особенностей и кастомизаций стандартных подходов разработки ПО, что делает затратным, а иногда и невозможным разработку обширного API.

Рассмотрим процесс интеграции на примере обмена данными между расчетным ПО для моделирования

технологического процесса и САПР по построению технологических схем. Технологическая схема содержит в себе как атрибутивную, так и графическую, схематическую составляющую. Если с атрибутивной информацией помогает справляться банальная выгрузка в.xlsx или xml формат, то с графической составляющей есть проблема перевода информации в формат САПР. Решение данной проблемы лежит в применении ИИ для распознавания графической информации и использовании API САПР для возможности автоматического создания графических объектов и присвоения ему атрибутов.

Согласно структурной классификации паттернов интеграции различают системы централизованные, распределенные и комбинированные. Если исходить из бизнес-логики процесса проектирования промышленных объектов, комбинированный метод показывает наиболее близкий к процессу проектирования метод интеграции. В большинстве универсальных коммерческих платформах интеграции чаще используется централизованный паттерн структурной интеграции с возможностью частной кастомизации, что и затрудняет их немедленное использование и требует постоянного

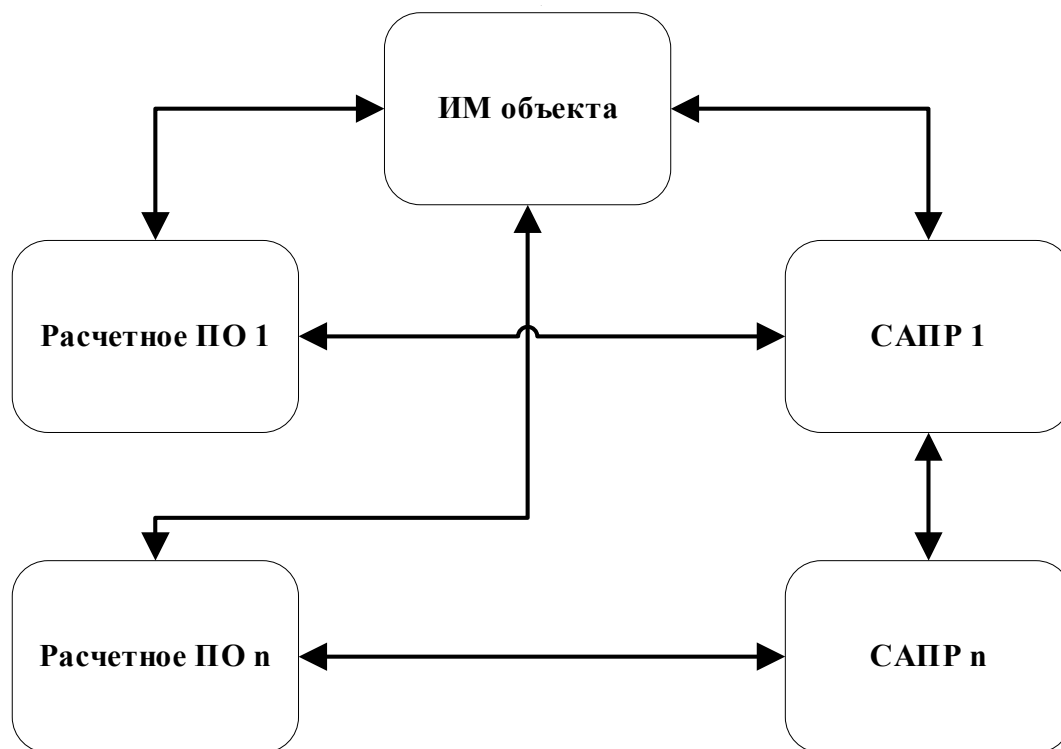


Рис. 2. Основные направления обмена данными процесса проектирования

сопровождения. На первый взгляд может показаться, что в данном случае целесообразно использование распределенного паттерна интеграции данных, без централизации этих данных в ИМ. Однако, для отслеживания версионности, структурированности и накопления этих данных, все же следует хранить сами проприетарные форматы в ИМ в классах с атрибутом формата *bulk*, к примеру, что следует учитывать при разработке онтологии ИМ. Следовательно, комбинированный паттерн интеграции показал себя наиболее эффективным. Также, централизованный вариант требовал бы совмещения графической платформы и интерфейса ИМ. В случае, если ИМ строится в том числе как *web* или мобильное приложение, данный вариант может оказаться ресурсозатратным.

Решение задачи обратного потока из САПР в расчетное ПО с проприетарными форматами в данной работе не решалось, в виду отсутствия у применяемого расчетного ПО API по вводу информации программными средствами. Данная междисциплинарная задача лежит также в области ИИ и роботизации.

Следующей особенностью обработки данных проприетарных форматов является их классификация. В данной работе разрабатывалась модель метаданных предметной области, которая была взята за онтологию ИМ объекта проектирования. Онтология ИМ строилась

на основе симбиоза различных существующих стандартов представления данных, поэтому получилась уникальной. В таких условиях объединить данные с уже существующей классификацией выходных форматов, скажем, по стандарту *ifc*, помогает мапирование данных на стороне ИМ. В случае же с проприетарными форматами есть проблема отсутствия классификации данных как таковой, приходится жестко прописывать поля, столбцы, форматы написания названий объектов в обработчике этих данных. В случае же отклонения от заданных форм отображения, обработчик даст сбой. Данная проблема вызывает к возможностям ИИ, а именно ML в случае каких-либо изменений в выходных форматах в связи со сменой версии расчетного ПО.

#### Выводы

1. Рассмотрены возможные пути обработки данных из проприетарных выходных форматов программных комплексов моделирования технологических процессов. Обозначены два вида данных для обработки — атрибутивный и графический.
2. Определена оптимальная структура интеграционной шины данных для целей сбора данных в ИМ объекта промышленного проектирования.
3. Поставлены междисциплинарные практические задачи для области ИИ и ML.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 16.02.2008 N87 (ред. от 27.05.2022) «О составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию»
2. Волков А.А., Набатов Р.А., Щекочихин О.В. Адаптивная автоматизированная система сбора и отображения информации для управления предприятием // Научно-технический вестник СПбГУ ИТМО. 2008. № 46. С 3–6.
3. Шведенко В.Н., Веселова Н.С. Моделирование информационных ресурсов предприятия при процессной организации системы управления // Программные продукты и системы. 2014. № 4. С. 260–264. doi: 10.15827/0236–235X.108.260–264
4. Шведенко В.Н., Волков А.А. Модель формирования параллельных структур в объектно-ориентированных СУБД // Программные продукты и системы. 2011. № 3. С. 3.
5. Шведенко В.Н., Щекочихин О.В., Шведенко П.В. Критерии оценки и модели информационных систем, обладающих свойством поведения // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2016. Т. 16. № 4. С. 649–654. doi: 10.17586/2226–1494–2016–16–4–649–654
6. Фатуев В.А., Сафронова М.А., Родненкова И.Ю. Концепция разработки инструментальных средств для проектирования систем поддержки принятия решений // Известия ТулГУ. Технические науки. 2012. № 12–2. С. 211–218.
7. Килина А.А., Паринов М.В., Чижов М.И. Архитектура системы поддержки принятия и контроля проектных решений // Вестник ВГТУ. 2011. № 12–2. С. 41–44.
8. Евсюткин И.В., Марков Н.Г. Выбор системы управления бизнес-процессами для нефте-газодобывающего предприятия // Молодежь и со-временные информационные технологии: сб. тр. XV Междунар. науч.-практич. конф. Томск: Д-Принт, 2018. С. 237–238.
9. Козлецов А.П., Решетников И.С. Современные способы организации обмена данными с системами управления // Информационные технологии в проектировании и производстве. 2010. № 2. С. 17–23.
10. Клопова Анастасия Владимировна Интеграционная шина предприятие // Вестник науки и образования. 2020. № 13–2 (91).
11. Темкин И.О., Конов И.С., Кубенова А.Л., Зартенова Л.Г. Построение единой архитектуры средних производственных данных в горнодобывающей компании // Программные продукты и системы. 2017. № 4.
12. Д.Н. Пуртов, И.Г. Сидоркина Архитектура разработки платформы и тестирования нейросетевых моделей для создания специализированных словарей // Программные продукты и системы. 2022. № 1.
13. Сунцов А.С., Симченко О.Л., Толкачев Ю.А., Чазов Е.Л., Самигуллина Д.Р. Анализ зрелости BIM-решений как инструмента обеспечения жизненного цикла здания // Вестник ПНИПУ. Строительство и архитектура. 2020. № 3.
14. Каган П.Б., Гудков П.К. Информационное моделирование зданий и прогнозирование проектирования с применением САПР // Вестник БГТУ имени В.Г. Шухова. 2017. № 9.
15. Зойдов Применение Кобилжон Ходжиевич, Пономарева Светлана Васильевна, Серебрянский Даниил Игоревич Стратегическое планирование и перспективы искусственных нейронных сетей в нефтегазовой отечественной промышленности // РППЭ. 2018. № 9 (95).

---

© Асадуллина Гульназ Сагитьяновна ( valievags@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

DOI 10.37882/2223–2966.2022.12.14

# АППРОКСИМАЦИЯ ТОЧЕК ПОЛИНОМИАЛЬНЫМИ ПОВЕРХНОСТЯМИ В ПАКЕТЕ WOLFRAM MATHEMATICA

## APPROXIMATION OF POINTS BY POLYNOMIAL SURFACES IN THE WOLFRAM MATHEMATICA PACKAGE

A. Ivashchenko  
D. Vavanov

*Summary.* Variants of approximation of an array of points in three-dimensional space by surfaces described by polynomial equations are considered. A practical task was set: to generate a surface from the known coordinates of points in three-dimensional space, and then use it with BIM modeling tools as a topographic surface. It is possible to approximate points in three-dimensional space with different surfaces, and since the relief of the untreated earth's surface is generally random, no restrictions are imposed on the nature of the surface, except that it must be described by the equation:  $z=f(x, y)$ . The results are analyzed in terms of the reliability of the obtained relief and the complexity of the equation.

*Keywords:* surface approximation, approximation algorithms, array processing, topographic surface, Mathematica program, Revit package.

**Иващенко Андрей Викторович**

Доцент, Московский государственный  
строительный университет  
ivashchenko\_a@inbox.ru

**Ваванов Дмитрий Алексеевич**

Преподаватель, Московский государственный  
строительный университет  
kohinor51@yandex.ru

*Аннотация.* Рассмотрены варианты аппроксимации массива точек в трехмерном пространстве поверхностями, описываемыми полиномиальными уравнениями. Ставилась практическая задача: по известным координатам точек в трехмерном пространстве сгенерировать поверхность, и затем использовать ее средствами BIM-моделирования в качестве топографической поверхности. Аппроксимировать точки в трехмерном пространстве можно разными поверхностями, а поскольку рельеф необработанной поверхности земли в общем случае имеет случайный характер, то никаких ограничений на характер поверхности не накладывается, за исключением того, что она должна описываться уравнением:  $z=f(x, y)$ . Результаты проанализированы с точки зрения достоверности полученного рельефа и сложности уравнения.

*Ключевые слова:* аппроксимация поверхности, алгоритмы аппроксимации, обработка массивов, топографическая поверхность, программа Mathematica, пакет Revit.

**О**бъекты, рассматриваемые в вычислительной геометрии, обычно задаются множествами точек в евклидовом пространстве [1, с.29].

Ставилась практическая задача: по известным координатам точек в трехмерном пространстве, заданных в общем случае случайным образом, сгенерировать поверхность, и затем использовать ее в пакете REVIT в качестве топографической поверхности. Известно, что аппроксимировать точки в трехмерном пространстве можно разными поверхностями, а поскольку рельеф необработанной поверхности земли в общем случае имеет случайный характер, то никаких ограничений на характер поверхности не накладывается, за исключением того, что она должна описываться уравнением:  $z=f(x, y)$ . Таким образом, каждой точке горизонтальной проекции поверхности должно соответствовать единственное значение высоты, и, тем самым, исключаются складчатые поверхности: гроты, пещеры, тоннели и т.п. Подобная задача может быть рассмотрена как задача минимизации функции суммы квадратов отклонений аппроксимирующей поверхности от исходных точек

при заданной степени аппроксимирующей поверхности [2, с. 427]. Порядок поверхности не зависит от системы координат, а характеризует саму поверхность [4, с. 461].

Выполнялась следующая последовательность действий при генерации топографической поверхности в REVIT: вначале по исходным данным (координатам точек в трехмерном пространстве) генерировалась поверхность и ее горизонтальные срезы, затем поверхность и полученные кривые экспортировались в формат dxf, после чего обрабатывались в AutoCAD (им придавалась соответствующая высота). На последнем этапе обработанные кривые использовались в REVIT, на их основе формировалась топографическая поверхность. В данной статье рассматривается первый этап вышеописанной процедуры.

В качестве исходных данных были приняты точки, горизонтальные проекции которых находятся в узлах сетки с целочисленными координатами  $x$  и  $y$  в прямоугольной области с координатами нижнего левого угла

Таблица 1

$y/x$	1	2	3	4	5
1	0.36	0.21	0.34	0.42	0.35
2	0.15	0.08	0.78	0.18	0.85
3	0.79	1.97	2.0	1.27	1.77
4	0.53	0.12	1.36	1.83	1.31
5	1.25	0.31	0.03	0.26	1.98

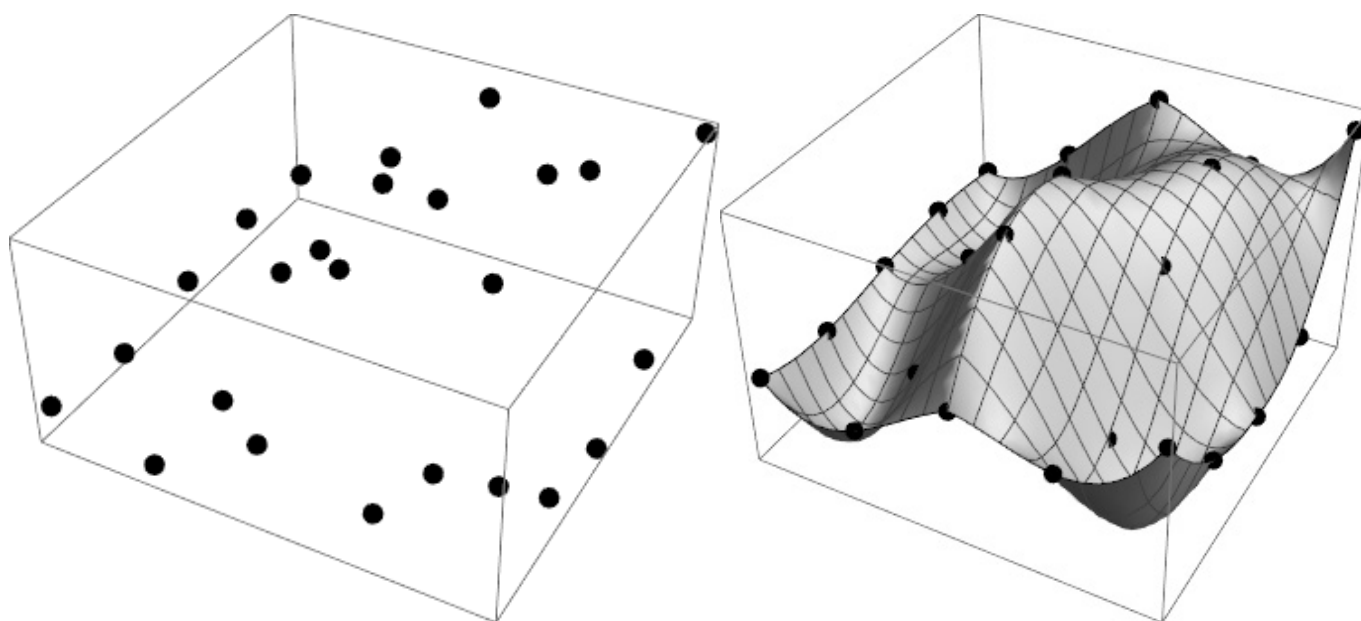


Рис. 1. Исходные точки и интерполяционная поверхность

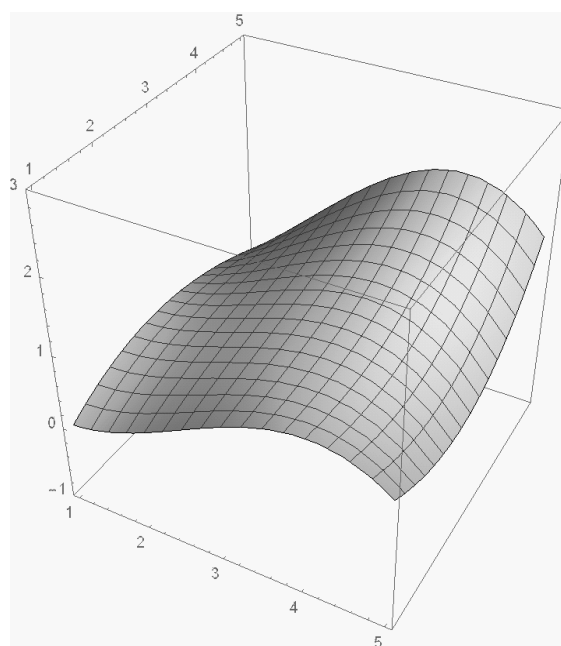


Рис. 2. Аппроксимационная поверхность третьей степени

Таблица 2

$y \setminus x$	1	2	3	4	5
1	-0,3314588	0,1780551	0,1361416	-0,0631991	-0,2559668
2	0,1741983	0,5133836	-0,0421443	0,6416148	0,0586611
3	0,0174272	-1,0421447	-0,9297156	0,0287147	-0,0928536
4	0,5412281	0,8644704	-0,2935721	-0,4488992	0,6824893
5	-0,5413988	0,0462291	-0,2935721	0,4017733	-0,53231

Таблица 3

$y \setminus x$	1	2	3	4	5
1	0,05047333	-0,03789836	0,02580811	-0,28240328	0,24347225
2	-0,15327164	0,27722128	0,02924192	0,28779424	-0,442117
3	0,10331899	-0,57801748	-0,01286627	0,49277656	-0,00708425
4	0,04026542	0,51040576	-0,22249586	-0,68543552	0,3545915
5	-0,04241215	-0,1734886	0,17837375	0,1851788	-0,15106875

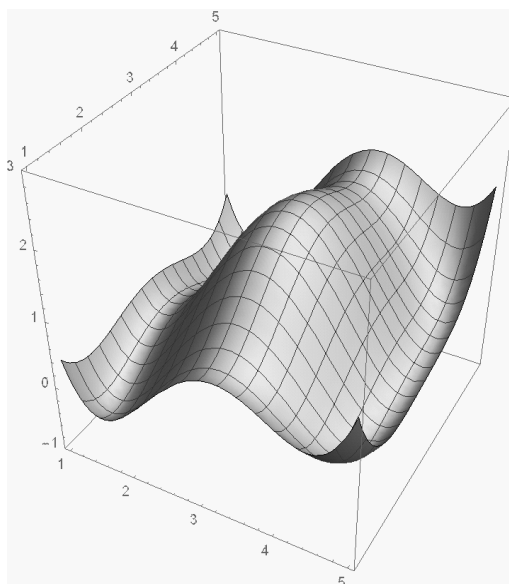


Рис. 3. Аппроксимационная поверхность четвертой степени

0,0, и правого верхнего — 5,5. Координаты  $z$  варьируются в диапазоне от 0 до 2.

В таблице 1 представлены исходные данные.

В пакете Wolfram Mathematica были написана программа вычисления коэффициентов соответствующей аппроксимирующей поверхности, и затем сгенерированы трехмерные изображения, показывающие исходные точки и проходящую через них поверхность в заданном диапазоне значений [3, с. 83]. Надо отметить, что за пределами рассматриваемого диапазона интерполяционные и аппроксимирующие поверхно-

сти могут существенно расходиться с исходным рельефом.

В качестве уравнений аппроксимационных поверхностей подбирались полиномы второй степени от переменных  $x$  и  $y$ , начиная от степени 2 и выше.

Поскольку рельеф местности холмистый, и аппроксимация плоскостью заведомо не подходила, то рассматривались уравнения со степенями от 2 до 8.

Поверхность второго порядка, описываемая уравнением:

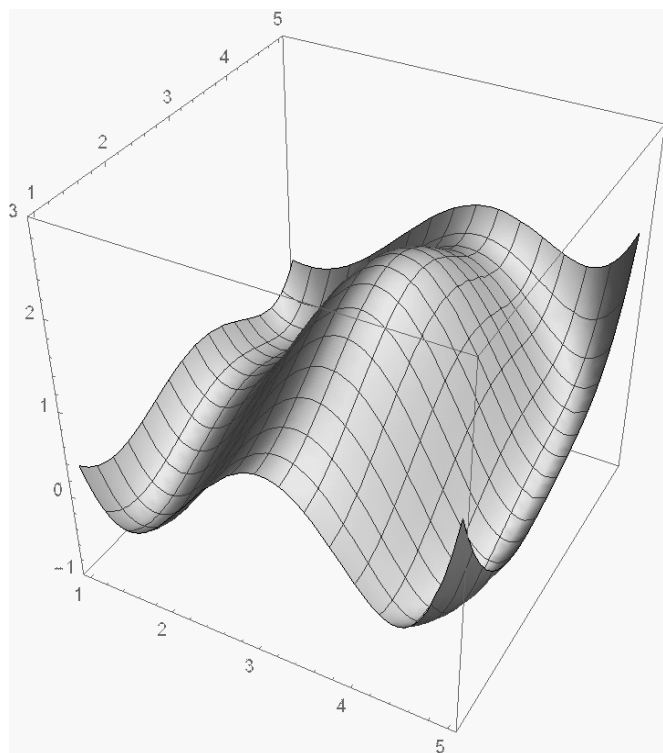


Рис. 4. Аппроксимационная поверхность пятой степени

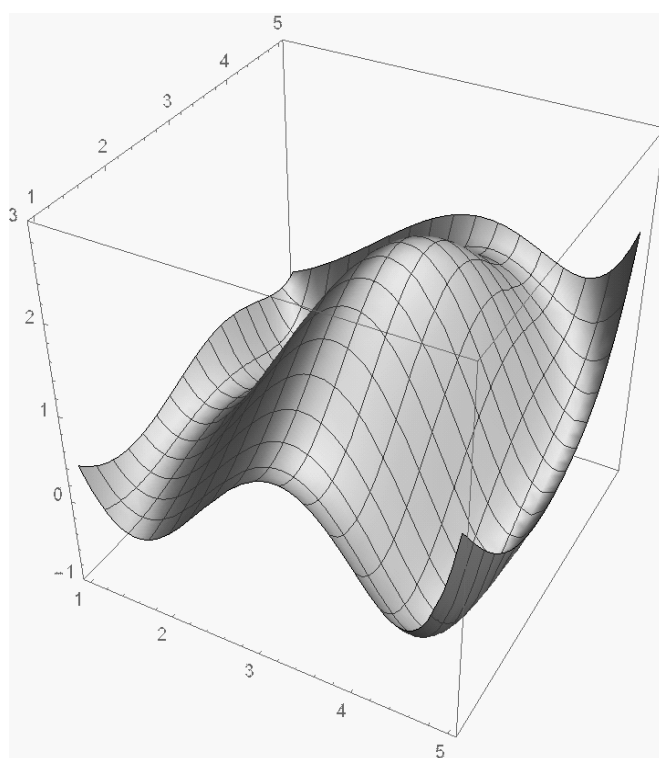


Рис. 5. Аппроксимационная поверхность шестой степени

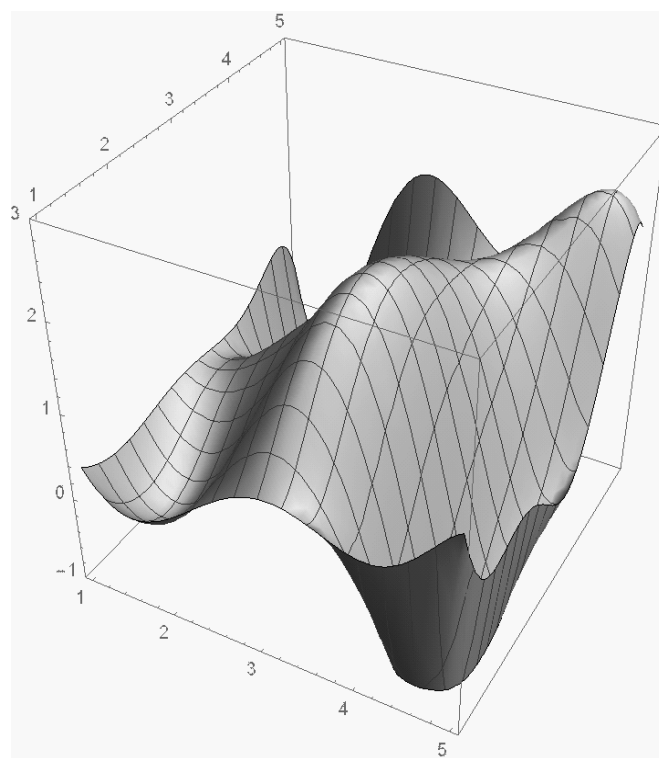
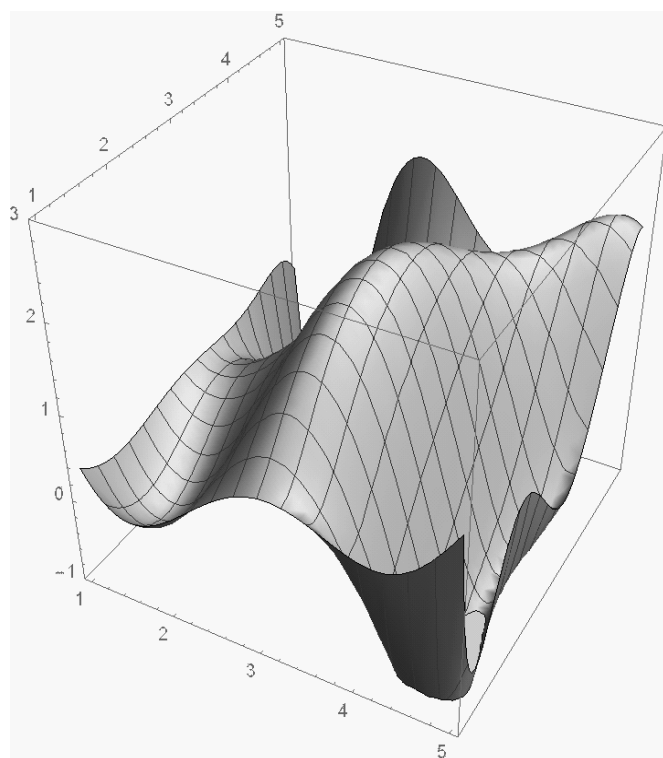


Рис. 6. Аппроксимационные поверхности седьмой и восьмой степеней.



$$z = -0.5795 + 1.03076 \cdot x - 0.168143 \cdot x^2 - 0.2317 \cdot y + 0.0421 \cdot x \cdot y + 0.043 \cdot y^2$$

слишком грубо описывает конкретный рельеф, и поэтому тоже не подходит (но надо отметить, что в отдельных случаях при подходящем рельефе может быть принята в качестве рабочей модели).

Поверхность третьего порядка описывается уравнением:

$$z = -0.5461 - 0.582467 \cdot x + 0.53 \cdot x^2 - 0.0678333 \cdot x^3 + 1.13596 \cdot y - 0.222757 \cdot x \cdot y - 0.0292143 \cdot x^2 \cdot y - 0.273071 \cdot y^2 + 0.0733571 \cdot x \cdot y^2 + 0.0106667 \cdot y^3$$

Абсолютные отклонения в узлах координат  $z$  точек поверхности от координат  $z$  исходных точек приведены в таблице 2:

Сумма квадратов отклонений по всем узловым точкам составляет  $d=5,518$ .

Поверхность четвертого порядка описывается уравнением:

$$z = 14.4576 - 18.7351 \cdot x + 10.341 \cdot x^2 - 2.36483 \cdot x^3 + 0.19625 \cdot x^4 - 8.4513 \cdot y + 2.30863 \cdot x \cdot y - 0.37348 \cdot x^2 \cdot y - 0.0193333 \cdot x^3 \cdot y + 4.2404 \cdot y^2 - 0.398408 \cdot x \cdot y^2 + 0.0863776 \cdot x^2 \cdot y^2 - 0.953833 \cdot y^3 - 0.00516667 \cdot x \cdot y^3 + 0.0816667 \cdot y^4$$

Абсолютные отклонения в узлах координат  $z$  точек поверхности от координат  $z$  исходных точек приведены в следующей таблице 3:

Сумма квадратов отклонений по всем узловым точкам составляет  $d= 2,139$

Поверхность пятого порядка описывается уравнением:

$$z = 9.95917 - 11.9974 \cdot x + 5.3402 \cdot x^2 - 0.378728 \cdot x^3 - 0.233563 \cdot x^4 + 0.0369208 \cdot x^5 - 4.64001 \cdot y +$$

$$0.632063 \cdot x \cdot y - 0.0873844 \cdot x^2 \cdot y + 0.18881 \cdot x^3 \cdot y - 0.0413333 \cdot x^4 \cdot y + 1.88411 \cdot y^2 + 0.0166395 \cdot x \cdot y^2 - 0.247908 \cdot x^2 \cdot y^2 + 0.0479762 \cdot x^3 \cdot y^2 - 0.132351 \cdot y^3 + 0.0918333 \cdot x \cdot y^3 - 0.0108333 \cdot x^2 \cdot y^3 - 0.0856244 \cdot y^4 - 0.00266667 \cdot x \cdot y^4 + 0.0116861 \cdot y^5$$

Сумма квадратов отклонений по всем узловым точкам составляет  $d=1,51$

Поверхность шестого порядка описывается уравнением:

$$z = 12.3404 - 15.4088 \cdot x + 4.93615 \cdot x^2 + 0.309821 \cdot x^3 - 0.158091 \cdot x^4 - 0.0286202 \cdot x^5 + 0.00595639 \cdot x^6 - 9.99677 \cdot y + 11.9942 \cdot x \cdot y - 4.44268 \cdot x^2 \cdot y - 0.0361778 \cdot x^3 \cdot y + 0.145788 \cdot x^4 \cdot y - 0.00826045 \cdot x^5 \cdot y + 2.68901 \cdot y^2 - 3.97562 \cdot x \cdot y^2 + 2.39112 \cdot x^2 \cdot y^2 - 0.296845 \cdot x^3 \cdot y^2 - 0.0105357 \cdot x^4 \cdot y^2 + 0.270762 \cdot y^3 - 0.162301 \cdot x \cdot y^3 - 0.220655 \cdot x^2 \cdot y^3 + 0.0523611 \cdot x^3 \cdot y^3 - 0.0646768 \cdot y^4 + 0.114157 \cdot x \cdot y^4 - 0.0217857 \cdot x^2 \cdot y^4 - 0.0157189 \cdot y^5 + 0.000926063 \cdot x \cdot y^5 + 0.00169734 \cdot y^6$$

Сумма квадратов отклонений по всем узловым точкам составляет  $d= 0,874$

Можно видеть, что с повышением степени от 3 до 6 варианты аппроксимационных поверхностей все более точно описывают рельеф, однако при дальнейшем повышении степени у них начинают появляться неожиданные «холмы» и «провалы», отсутствующие в рельефе, несмотря на то, что в узловых точках сумма квадратов отклонений уменьшается (что свидетельствует о более точном совпадении окрестностей точек в узлах с исходными данными рельефа).

## Вывод

В результате проведенного анализа видно, что степень аппроксимационной поверхности влияет как на точность ее совпадения с узловыми точками, так и на характер межузлового изменения. Для небольших массивов исходных данных целесообразно воспользоваться пятой в качестве аппроксимационного уравнения полиномом пятой или шестой степени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. Препарата, М. Шеймос. Вычислительная геометрия. М.: Изд-во Мир. 1989. 480 С.
2. С. Скиена. Алгоритмы. Руководство по разработке. СПб: Изд-во «БХВ-Петербург». 2021. 720 С.
3. Воробьев Е.М. Введение в систему «Математика». М.: Изд-во «Финансы и статистика». 1998. 262 С.
4. Кривошапко С.Н., Иванов В.Н. Энциклопедия аналитических поверхностей. М.: Изд-во «Либроком». 2019. 556 С.

# ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РАСЧЕТУ НОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВЫДАЧЕ МАТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ГРАНТОВОЙ ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫМ УЧЕНЫМ НА ПРИМЕРЕ ПРОЕКТА В ОБЛАСТИ ИНФОРМАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

PROPOSALS FOR THE CALCULATION OF NEW INDICATORS FOR THE ISSUANCE OF MATERIAL RESOURCES IN THE FRAMEWORK OF GRANT SUPPORT TO YOUNG SCIENTISTS ON THE EXAMPLE OF A PROJECT IN THE FIELD OF INFORMATION SECURITY

*E. Kuznetsova  
M. Rytov*

*Summary.* The article discusses current grant competitions in the scientific and technical field, the size and conditions of their financing. An analysis of the costs of launching an information security startup — cyberpolygon. The paper presents the methodology of launching and successful development of high-tech business for the implementation of technological entrepreneurship programs at the university. Possible solutions to the issue of combining teaching and scientific business, in case of obtaining funding, are presented.

*Keywords:* entrepreneurial competencies, entrepreneurship training in universities, technological entrepreneurship, cyberpolygon, information security.

*Кузнецова Екатерина Владимировна*

*Аспирант, ФГБОУ ВО «Брянский государственный  
технический университет»  
bi-bstu32@yandex.ru*

*Рытов Михаил Юрьевич*

*К.т.н., доцент, ФГБОУ ВО «Брянский  
государственный технический университет»  
rmy@tu-bryansk.ru*

*Аннотация.* В статье рассматриваются актуальные грантовые конкурсы в научно-технической сфере, размеры и условия их финансирования. Проведен анализ расходов на запуск стартапа по информационной безопасности — киберполигон. В работе приведена методика запуска и успешного развития наукоемкого бизнеса для реализации программ технологического предпринимательства в вузе. Представлены возможные варианты решения вопроса совмещения преподавания и научного бизнеса, в случае получения финансирования.

*Ключевые слова:* предпринимательские компетенции, обучение предпринимательству в вузах, технологическое предпринимательство, киберполигон, информационная безопасность.

## Введение

**Н**а сегодняшний день в сфере поддержки малого и среднего предпринимательства в научно-технической сфере имеется ряд грантовых конкурсов, которые проводит Фонд содействия инновациям: «Умник» для талантливых молодых инноваторов, «Старт» — для стартапов, разные предложения по поддержке действующих предприятий «Развитие», «Интернационализация», «Коммерциализация» [1]. Анализ конкурсов представлен в таблице 1.

Наукоемкий бизнес, а также технологии, которые применяются при его реализации требуют особого подхода. Ввиду этого на примере создания площадки киберполигона, с целью оттачивания навыков специ-

алистов в области информационной безопасности и проведения анализа угроз, характерных для конкретного сектора экономики, а также отработки мер и действий по выявлению и предотвращению атак, рассмотрим примерную стоимость его создания.

По данным исследования компании Positive Technologies[2] за 2019–2021 год в России было осуществлено более 1,3 млн. киберпреступлений, из них более 65 тысяч кибератак на государственные и коммерческие предприятия[3]. Общий ущерб от атак и их последствий составил более 210 млрд. рублей. Ввиду этого, такая площадка как киберполигон будет пользоваться спросом. В рамках программы СТАРТ-1 можно подать заявку и получить порядка 4 млн. рублей на ее создание, на втором этапе СТАРТ-2 до 8 млн. рублей.

Таблица 1. Краткая сравнительная характеристика конкурсов Фонда содействия инновациям для студентов, аспирантов и молодых ученых

Название конкурса	Участники	Размер гранта	Срок выполнения НИР
Умник	физические лица, от 18 до 30 лет включительно, являющиеся гражданами РФ, и ранее не побеждавшие в программе	500 000 рублей	не более 12 месяцев (2 этапа по 6 месяцев)
Студенческий стартап	физические лица, являющиеся гражданами РФ и обучающиеся в образовательных организациях ВО РФ по программам бакалавриата, специалитета, магистратуры или аспирантуры	1 000 000 рублей	12 месяцев (1 этап — 3 месяца, 2 этап — 9 месяцев)
Старт-1	Физические и юридические лица	До 4 млн. руб.	1 год
Старт-2	Юридические лица (МИП)	До 8 млн. руб. (внебюджетное софинансирование — не менее 15% суммы гранта)	1 год
Бизнес-Старт	Юридические лица (МИП)	До 12 млн. руб. (внебюджетное софинансирование — не менее 30% суммы гранта)	1 год
Развитие	Юридические лица, относящиеся к категории субъектов малого предпринимательства	Не более 20 млн. рублей (внебюджетное софинансирование — от 30% до 100%)	От 12 до 24 месяцев

Таблица 2. Расходы на заработную плату сотрудников киберполигона

Наименование должности	Зарплата за 12 месяцев	Начисления на з/п (12 месяцев)
Архитектор ПО	1 080 000	326 160
Программист	2 110 800	637 462
Программист	1 680 000	507 360
Тестировщик	600 000	181 200
Итого расходы на з/п:	7 122 982	

Для сопоставления затрат и предлагаемой грантовой суммы целесообразно описать перечень затрат. В таблице 2 представлены расходы на заработную плату минимально допустимого штата сотрудников. В таблице 3 — перечень и расходы на техническое и программное обеспечение площадки киберполигона.

Из вышеуказанных подсчетов для создания площадки киберполигона необходимо порядка 29,5 млн. рублей. Таким образом, можно сделать вывод что выдаваемые в рамках грантов суммы необходимо корректировать, либо искать заинтересованных инвесторов.

Пересмотр параметров для получения реального продукта представляется целесообразным в сторону

уменьшения количества проектов, и увеличения сумм их конечного финансирования.

### Методы

Исследовав данный вопрос, был сформулирован вывод, основанный на том, что параметрами запуска и успешного развития наукоемкого бизнеса являются следующие составляющие:

$$A = \{F, G, H, K, E\} \quad (1)$$

где  $F$  — сумма, необходимая для финансирования штата сотрудников (начисления и з/п);

$G$  — сумма, необходимая для приобретения и запуска технического и программного обеспечения;

Таблица 3. Перечень необходимого технического обеспечения и средние расходы на его приобретение

Тип средства	Примеры средств на рынке	Цена (руб.)	Средняя стоимость, руб.
Межсетевой экран	Межсетевой экран Cisco ASA5506-K9	88 500	187 000
	Межсетевой экран CISCO ASA5520- BUN- K9	200 000	
	Межсетевой экран Fortinet FortiGate 100F	272 700	
Управляемый коммутатор	Коммутатор D-Link DGS-1100-05V2/A1A	1 600	4900
	Коммутатор D-Link DGS-1100-08PD/B1B	5000	
	Коммутатор Zyxel GS1200-8HPV2	8000	
Маршрутизатор	Маршрутизатор TP-Link ER605	4 600	45 000
	Маршрутизатор Mikrotik RB2011UiAS-RM	20 500	
	Маршрутизатор Mikrotik CCR1016-12S-1S	108 000	
VPN-шлюз	Маршрутизатор D-link DI-804HV	5 000	32 000
	IVR-100. Промышленный 5-портовый шлюз безопасности 10/100/1000T VPN	32 000	
	Маршрутизатор ZYXEL ZyWALL VPN100	60 000	
Сервер	Собственная сборка на AMD EPYC	1 000 000–1 300 000	1 150 000
SIEM-система	RuSIEM	10 000 000	11 750 000
	Kaspersky KUMA	10 000 000	
	CL DATAPK	11 000 000	
	PT MaxPatrol SIEM	16 000 000	
Системы обнаружения (предотвращения) вторжений (IDS)	Континент COB	198 000	150 000
	Traffic Inspector Next Generation	6000–1 лицензия на 1 год	
Системы анализа трафика (NTA)	Kaspersky Anti Targeted Attack (KATA)	10 000 000	7 750 000
	«Гарда Монитор»	5 000 000	
	Group-IB Threat Hunting Platform (THF)	8 000 000	
	Positive Technologies Network Attack Discovery	8 000 000	
Sandbox	Kaspersky Sandbox	3000–1лицензия на 1 год	750 000
	PT Sandbox	1 000 000	
	Dr.Web vXcube	500 000	
ПО для виртуализации (vSphere или аналог)	Basic Support VMware vSphere 6 Enterprise	66 000–1лицензия на 1 год	300 000
	VMware vSphere	300 000	
PLC (программируемый логический контроллер)	ПЛК12D02	10 000	21 000
	ПЛК12A230	12 000	
	ОВЕН ПЛК 150 220.И-М	41 100	
SCADA	Круг2000	От 23 000	23 000
EDR	Kaspersky Endpoint Detection and Response	4383–1лицензия на 1 год	4400
ПО защищаемой инфраструктуры	ABC Analysis for Professional	4 319–1лицензия на 1 год	182 000
	1С: ERP Управление предприятием	Аренда — 67 633 (на год) Купить — 432 000	
	Astra Linux SE	45 500	
Минимальная средняя стоимость			22 349 300

$H$  — сумма, необходимая для упаковки и продвижения продукта;

$K$  — размер грантовой поддержки;

$E$  — условия, обязательные для успешного выполнения гранта.

В случае реализации такого проекта экономический эффект прогнозируется весомым. Обоснование прогнозируемости выглядит следующим образом

1. Количество рабочих мест.
2. Количество налогов, поступающих в бюджет от этих рабочих мест.
3. Повышение уровня информационной безопасности компаний на территории РФ.
4. Повышение уровня качества узких специалистов.

### Обсуждение

По проведенному опросу среди молодых ученых БГТУ (опрошено 54 человека) в сфере электроники и энергетики, машиностроения и информационных технологий: более 59% ответили, что сумма для старта технического наукоемкого бизнеса в их сфере составит более 40 млн. рублей, 28% ответили, что около 100 млн. рублей, 13% — хватит 20 млн. рублей.

Данная статистика подтверждает указанные выше тезисы, и кроме параметров целесообразно обратиться к истокам всей системы подготовки кадров высшей квалификации, так как в случае получения гранта коллективом молодых ученых в 100 млн. рублей — они (молодые ученые) будут вынуждены уйти на время со своих должностей — ассистентов и доцентов. ВУЗ этом случае теряет профессорско-преподавательский состав. Возможные варианты решения вопроса:

1. увеличение количества набора аспирантов и назначение их в качестве ассистентов для ведения занятий (в том числе лекций);
2. преобразование традиционного учебного процесса в мобильный — в процессы, где задействованы ученые, выполняющие грант — задействовать студентов для выполнения «подручной» научной работы — аналитические исследования, расчеты, поиск информации и так далее.

### Результаты

Таким образом комплексный подход к реализации грантов сможет дать качественный работающий результат при реализации программ технологического предпринимательства в вузе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Фонд содействия инновациям. [Электронный ресурс] — URL: <https://www.fasie.ru/> — (дата обращения 12.10.2022).
2. Актуальные киберугрозы: итоги 2021 года. Отчет об общемировых актуальных угрозах информационной безопасности, основанный на собственной экспертизе компании Positive Technologies. [Электронный ресурс] — URL: <https://www.ptsecurity.com/ru-ru/research/analytics/cybersecurity-threatscape-2021/> (дата обращения 10.10.2022).
3. Деловой портал с уникальной базой знаний TAdviser о том, как устроено государство и бизнес, а также об информационных технологиях в их работе. [Электронный ресурс] — URL: <https://www.tadviser.ru/> — (дата обращения 12.10.2022).

## УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ НА ОСНОВНЫХ ЭТАПАХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ПРОДУКЦИИ

### RISK MANAGEMENT AT THE MAIN STAGES OF THE PRODUCT LIFE CYCLE

V. Milova

*Summary.* The article deals with the problem of strategic achievement of quality goals with the help of risk management. Risk management is highlighted as a mandatory element of the management system in the international standards ISO 9000 series version 2015. The requirement under consideration in each organization is solved in its own way, using different models and methods. An approach is proposed for assessing the risk probability of a process based on Markov chains using the provisions of the theory of reliability of complex technical systems.

*Keywords:* risk management, product life cycle, quality, Markov chains.

**Милова Валентина Михайловна**

К.т.н., доцент, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения» (ГУАП)  
milovavalentina@gmail.com

*Аннотация.* В статье рассматривается проблема стратегического достижения целей в области качества с помощью менеджмента рисков. Управление рисками выделено в обязательный элемент системы менеджмента в международных стандартах ИСО серии 9000 версии 2015 года. Рассматриваемое требование в каждой организации решается по-своему, используя различные модели и методы. Предлагается подход для оценки вероятности риска процесса на основе Марковских цепей с использованием положений теории надежности сложных технических систем.

*Ключевые слова:* управление рисками, жизненный цикл продукции, качество, марковские цепи.

### Введение

Согласно ГОСТ Р 56136–2014 *жизненный цикл продукции* (ЖЦП) — это «совокупность явлений и процессов, повторяющаяся с периодичностью, определяемой временем существования типовой конструкции изделия от ее замысла до утилизации или конкретного экземпляра изделия от момента завершения его производства до утилизации [1].

Как известно, *Стадия жизненного цикла* — это «часть ЖЦ, выделяемая по признакам характерных для нее явлений, процессов (работ) и конечных результатов», выделяемая по признакам моментов контроля (контрольных рубежей), в которые предусматривается проверка характеристик проектных решений типовой конструкции и (или) физических характеристик экземпляров изделий» [2].

На стадии *разработки* выполняются проектирование конструкции изделия, изготовление и испытания опытных образцов, технологическая подготовка производства. На стадии производства выполняется непосредственное изготовление изделий.

Стадия *эксплуатации* подразумевает работы по реализации, поддержки и восстановлению качества изделия, в которое входит в общем случае использование по назначению, транспортирование и техническую эксплуатацию: хранение, техническое обслуживание и все

виды ремонта, кроме тех, которые выполняются на условиях временного вывода изделия из эксплуатации, например, капитальный ремонт.

При *утилизации* осуществляется изменение целевого назначения или уничтожение изделий по причине невозможности или нецелесообразности их дальнейшего применения по основному назначению с обеспечением возможности вторичного использования таких изделий, либо материалов, полученных при их уничтожении (разборке).

Модель жизненного цикла, являющаяся формальным описанием этапов жизненного цикла продукции, представлена в виде петли качества на рисунке 1.

Методика управления рисками на основных этапах жизненного цикла продукции, включает следующие шаги:

#### Шаг 1. Представление процесса в виде Марковской цепи

Деятельность любой организации представляет собой большое количество процессов, однако цепь Маркова можно составить для укрупненных групп процессов или для отдельно выбранных процессов. Таким образом, систему менеджмента качества можно представить, как дискретную управляемую Марковскую цепь взаимосвязанных процессов [3, 4].



Рис. 1. Жизненный цикл продукции

Модель представляет собой граф, в котором вершинами являются стадии моделируемой системы, а дуги — переходные вероятности.

### Шаг 2. Идентификация рисков

Для каждого этапа ЖЦП выявляются риски, которые могут появиться на этих этапах жизненного цикла продукции. Например, на стадии «Проектирование» могут возникнуть такие риски как: риск ошибок в конструкторской документации и риск неверных технических решений.

### Шаг 3. Определение вероятности безотказной работы

В п. 3.6.9 ГОСТ Р ИСО 9000–2015 приведен термин несоответствие (nonconformity), который определен как «невыполнение требования». Невыполнением тре-

бования могут быть простои, задержки, ошибки, дефекты и прочее, то есть то, что не позволяет организации должным образом исполнять процесс производства. Поэтому можно сделать вывод, что применительно к СМК «несоответствие» является аналогом «отказа» в технической системе.

Таким образом, можно провести аналогию между СМК и сложной технической системой, что позволяет применить положения теории надежности для перевода определения рисков в СМК из эвристического в расчетное, базирующееся на вероятностных моделях.

Нахождение вероятности безотказной работы происходит через определение интенсивность отказов  $\lambda$  и времени их появления  $t$ .

Так как все элементы системы характеризуются аналогичной среднестатистической интенсивностью оши-

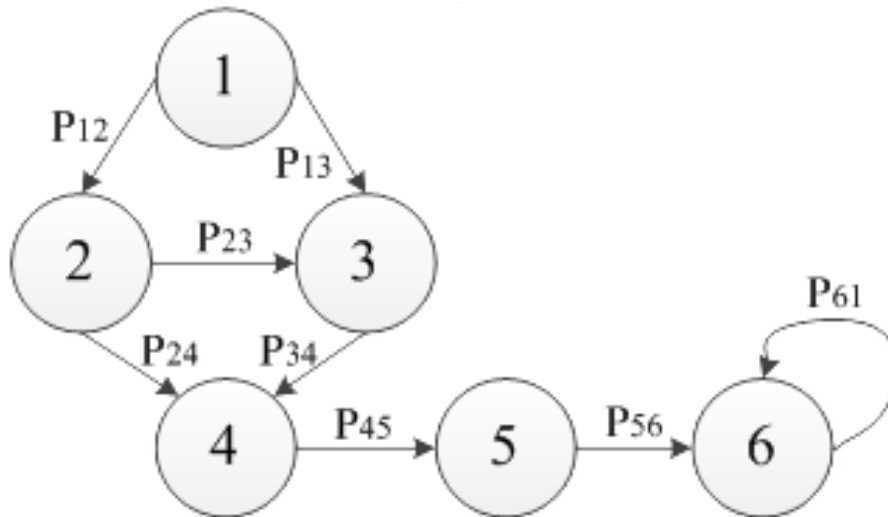


Рис. 2. Дискретная управляемая цепь Маркова

бок, то интенсивность ошибок каждого этапа является суммой интенсивностей каждой ошибки на рассматриваемом этапе.

Интенсивность ошибок рассчитывается на основе данных, полученных в результате мониторинга СМК и внутренних аудитах.

В предположении, что поток отказов представляет собой простейший поток событий, подчиняющийся стационарности, вероятность отказов будет описываться показательным законом распределения, а вероятность наступления отказа будет равна вероятности противоположного события [5]. Это позволяет определить функцию надежности  $P_{б.р.}$  как вероятность исправной работы элемента системы за время  $t$ :

$$P_{б.р.z} = e^{-\lambda_{ом.z}t_{ом.z}}, \tag{1}$$

где  $z$  — номер этапа;  $k$  — номер шага перехода, время которого нормировано.

**Шаг 4. Определение переходных вероятностей и состояний системы после каждого шага**

Так как переходная вероятность определяется как вероятность перехода из одного состояния в другое, то она определяется как вероятность безотказной работы при переходе от одного состояния к другому.

Начальная вероятность  $P_i(0)=1$ , переходные вероятности в данном случае характеризуют понижение вероятности из одного состояния в другое из-за возникновения несоответствий, вызываемых возможными ошибками.

После определения переходных вероятностей находим состояния системы после каждого шага, учитывая в сумме вероятностей только те состояния, из которых возможен непосредственный переход в данное состояние:

$$P_i(k) = \sum_j^n P_j(k-1)P_{ij}, i = 1, 2, \dots, n. \tag{2}$$

**Шаг 5. Оценка вероятности риска процесса**

После этого получаем выражение для оценки вероятности успешного завершения работы, а вероятность риска невыполнения/некачественного выполнения определяется:

$$P_{риск} = 1 - P_{успеш}. \tag{3}$$

**Шаг 6. Разработка мер по снижению риска некачественной работы процесса**

После проведенного анализа полученных результатов, определяется уровень риска процесса, а также слабые места в системе. Составляются предложения по устранению/снижению риска.

**Апробация методики и рекомендации к практическому применению**

От заказчика поступил запрос на создание Микро ПК. Необходимо просчитать вероятность риска процесса и определить процессы с наибольшей вероятностью риска.

Окончанием процесса создания продукта должно стать выполнение заказа с соблюдением всех требова-



Таблица 1. Идентификация рисков на основных этапах жизненного цикла продукции

№ п/п	Этапы ЖЦП	Возможные риски
1	Проектирование	Риск ошибок в конструкторской документации. Риск неверных технических решений.
2	Материально-техническое оснащение (МТО)	Риск закупки сырья и материалов не надлежащего качества. Риск срыва срока поставки. Риск ошибок в заказе сырья и материалов.
3	Разработка технологических процессов	Риск нарушения последовательности технологических процессов. Риск ошибок в технологической документации.
4	Технологическая подготовка производства	Риск ошибки технического обслуживания технической системы, приводящие к неправильной регулировке или калибровке технологического оборудования. Риск отсутствия необходимого технологического оснащения. Риск неправильной организации рабочих мест.
5	Производство	Риск аварий. Риск поломки оборудования. Риск сбоя оборудования. Риск нарушения условий производства (например, влияние температуры внутри цеха на процесс заливки металла в форму) Риск отступление от требований конструкторской и технологической документации
6	Контроль и испытания	Риск высоких погрешностей в оборудовании (некалиброванное оборудование). Риск использования несоответствующих средств измерения. Риск нарушения предписанной процедуры контроля.

ний заказчика, т.е. своевременное завершение производства требуемого объема продукции.

### Шаг 1. Представление процесса в виде Марковской цепи

Для данного процесса выделены основными этапы ЖЦП:

1. Проектирование
2. Материально-техническое оснащение (МТО)
3. Разработка технологических процессов
4. Технологическая подготовка производства
5. Производство
6. Контроль и испытания

Разработана дискретная управляемая цепь Маркова взаимосвязанных процессов (рисунок 2). Модель представляет собой граф, в котором вершинами являются стадии создания Микро-ПК (основные этапы ЖЦП), а дуги — переходные вероятности

### Шаг 2. Идентификация рисков

Для каждого этапа ЖЦП выявляются риски, которые могут появиться на этих этапах жизненного цикла продукции (таблица 1).

### Шаг 3. Определение вероятности безотказной работы

На основе данных, полученных из отчетов о мониторинге СМК и внутренних аудитов, рассчитывается ин-

тенсивность ошибок  $\lambda_{ou,z}$  и плановое время перехода на очередном шаге  $t_{ou,k}$  (таблица 2).

Таким образом по формуле 1 определена интенсивность ошибок на каждом этапе и по формуле 3 рассчитана вероятность безотказной работы каждого этапа жизненного цикла (таблица 3).

### Шаг 4. Определение переходных вероятностей и состояний системы после каждого шага

Переходная вероятность (вероятность безотказной работы с учетом риска) определяется по формуле 1.

$$P_{12}=P_{13}=P_{6,p.1}=0,85$$

$$P_{23}=P_{24}=P_{6,p.2}=0,17$$

$$P_{34}=P_{6,p.3}=0,85$$

$$P_{45}=P_{6,p.4}=0,63$$

$$P_{56}=P_{6,p.5}=0,95$$

$$P_{66}=P_{6,p.6}=0,98$$

Для того, чтобы система перешла из состояния  $S1$  в состояние  $S6$  необходимо выполнить 6 шагов:

- 1 переход из состояния  $S1$  в состояния  $S2$  и  $S3$ ;
- 2 переход из состояния  $S2$  в состояния  $S3$  и  $S4$ ;
- 3 переход из состояния  $S3$  в  $S4$ ;
- 4 переход из состояния  $S4$  в  $S5$ ;

Таблица 2. Интенсивность ошибок и плановое время перехода на очередном шаге

№ п/п	Этапы ЖЦП	Возможные риски	Интенсивность ошибок $\lambda$ , 1/ч	Время перехода на очередном шаге $t_{\text{ош.к}}$ , ч
1	Проектирование	Риск ошибок в конструкторской документации.	0,0001	80
		Риск неверных технических решений.	0,002	
2	Материально-техническое оснащение (МТО)	Риск закупки сырья и материалов не надлежащего качества.	0,019	40
		Риск срыва срока поставки.	0,018	
		Риск ошибок в заказе сырья и материалов.	0,007	
3	Разработка технологических процессов	Риск нарушения последовательности технологических процессов.	0,003	40
		Риск ошибок в технологической документации.	0,001	
4	Технологическая подготовка производства	Риск ошибки технического обслуживания технической системы, приводящие к неправильной регулировке или калибровке технологического оборудования.	0,0004	40
		Риск отсутствия высокоэффективного технологического оборудования.	0,011	40
		Риск неправильной организации рабочих мест.	0,0001	
5	Производство	Риск аварий.	0,0001	80
		Риск поломки оборудования.	0,0002	
		Риск сбоя оборудования.	0,0002	
		Риск нарушения условий производства (например, влияние температуры внутри цеха на процесс заливки металла в форму)	0,0001	
		Риск отступление от требований конструкторской и технологической документации	0,0001	
6	Контроль и испытания	Риск высоких погрешностей в оборудовании (некалиброванное оборудование).	0,0003	40
		Риск использования несоответствующих средств измерения.	0,0001	
		Риск нарушения предписанной процедуры контроля.	0,0002	

Таблица 3. Вероятность безотказной работы каждого этапа ЖЦП

№ п/п	Этапы ЖЦП	Интенсивность ошибок этапа $\lambda_{ош.з}$ 1/ч	Время перехода на очередном шаге, ч	Вероятность безотказной работы $P_{б.р.з}$
1	Проектирование	0,002	80	0,85
2	Материально-техническое оснащение (МТО)	0,044	40	0,17
3	Разработка технологических процессов	0,004	40	0,85
4	Технологическая подготовка производства	0,012	40	0,63
5	Производство	0,001	80	0,95
6	Контроль и испытания	0,001	40	0,98

5 переход из состояния  $S5$  в  $S6$ ;  
6 возвращение из состояния  $S6$  в  $S6$ .

Тогда, зная значения переходных вероятностей и начальной вероятности  $P_1(0)=1$ , находим состояние системы после каждого шага, учитывая в сумме вероятностей только те состояния, из которых возможен непосредственный переход в данное состояние (формула 2):

Состояние системы после шага 1:

$$P_2(1) = P_1(0) * P_{12} = 0,85$$

$$P_3(1) = P_1(0) * P_{13} = 0,85$$

Состояние системы после шага 2:

$$P_3(1) = P_3(1) + P_2(1) * P_{23} = 0,85 + 0,85 * 0,17 = 0,99$$

$$P_4(2) = P_2(1) * P_{24} = 0,85 * 0,17 = 0,15$$

Состояние системы после шага 3:

$$P_4(3) = P_4(2) + P_3(2) * P_{34} = 0,15 + 0,99 * 0,85 = 0,99$$

Состояние системы после шага 4:

$$P_5(4) = P_4(3) * P_{45} = 0,99 * 0,63 = 0,62$$

Состояние системы после шага 5:

$$P_6(5) = P_5(4) * P_{56} = 0,62 * 0,95 = 0,59$$

Состояние системы после шага 6:

$$P_6(6) = P_6(5) * P_{66} = 0,59 * 0,98 = 0,58$$

Соответственно вероятность успешного завершения процесса равна 58%.

### Шаг 5. Оценка вероятности риска процесса

Зная вероятность успешного завершения работы, найдем вероятность риска процесса:

$$P_{риск} = 1 - P_{успеш} = 1 - 0,58 = 0,42$$

Таким образом, вероятность риска невыполнения/некачественного выполнения составляет 42%. Чтобы улучшить процесс посредством снижения риска были проанализированы полученные переходные вероятности (рисунок 3), которые показали те этапы ЖЦП, на которых риск наиболее велик:

- ◆ Материально-техническое оснащение (МТО);
- ◆ Технологическая подготовка производства.

### Шаг 6. Разработка мер по снижению риска некачественной работы процесса

Чтобы снизить вероятность некачественного выполнения процесса создания Микро ПК, необходимо снизить риски на этапах материально-технического оснащения (МТО) и технологической подготовки.

Рассмотрен подробнее этап «Материально-техническое оснащение (МТО)». По данным таблицы 10 по формуле 1 рассчитана вероятность безотказной работы для каждого риска и рассчитана вероятность риска как обратная величина (таблица 4). По таблице 4 построена диаграмма (рисунок 3).

По диаграмме определены риски, которые в наибольшей степени влияют на риск данного этапа:

- ◆ Риск закупки сырья и материалов не надлежащего качества;
- ◆ Риск срыва срока поставки.

Как видно данные риски связаны непосредственно с поставщиком сырья и материалов, поэтому принято решение о смене поставщика.

Таблица 4. Вероятность риска некачественной работы с учетом риска на этапе «МТО»

Риск	Интенсивность ошибок $\lambda, 1/ч$	Время перехода на очередном шаге $t_{ош.к}, ч$	Вероятность безотказной работы	Вероятность риска некачественной работы с учетом риска
Риск закупки сырья и материалов не надлежащего качества.	0,019	40	0,47	0,53
Риск срыва срока поставки.	0,018	40	0,49	0,51
Риск ошибок в заказе сырья и материалов.	0,007	40	0,79	0,24

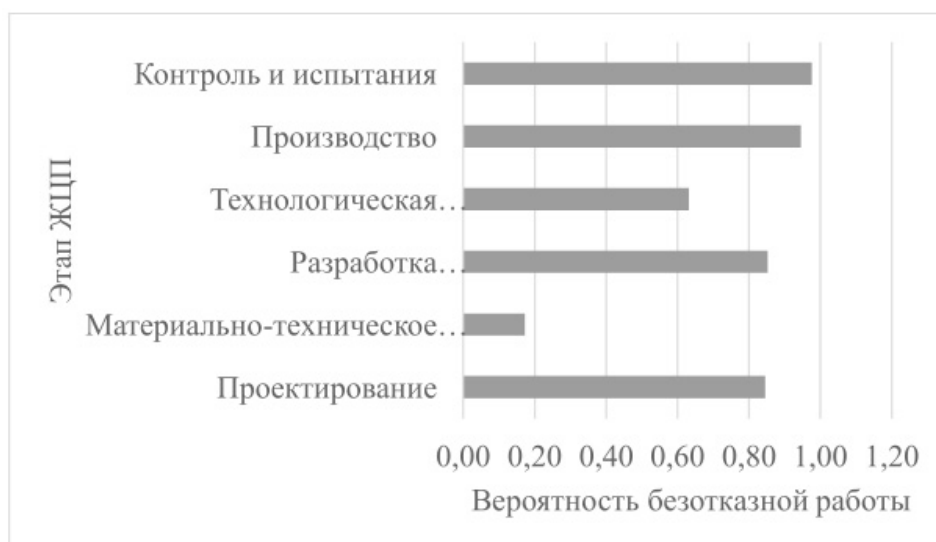


Рис. 3. Гистограмма вероятности безотказной работы каждого этапа ЖЦП

Принято решение выбрать нового поставщика с помощью одного из критериев принятия решений.

Поставщиками электронных и телекоммуникационного оборудования и его запасных частей могут быть ( $X_i$ ): ООО «Аедон», АО «Радиант-эк», АО «Республиканское общество снабжения — специализированная поставка», ООО «Технопарк-инвест»

Параметры, по которым происходит оценка поставщиков ( $S_i$ ): Надежность поставок; Качество продукции; Время исполнения заказа.

Для оценки параметров используются шкалы, представленные в таблицах 5–8. Таким образом, матрица исходных данных по результатам оценки представлена в таблице 8.

Для принятия окончательного решения требуется рассчитать критерии Вальда, Сэвиджа, Гурвица, Лапла-

са и математическое ожидание прибыли. Оценка параметров возможных поставщиков и результаты расчетов критериев показали, что наилучшим выбором будет поставщик под номером № 1– ООО «Аедон».

Так же для снижения риска процесса рассмотрен детально этап «Технологическая подготовка». Для снижения рисков данного процесса было принято решение закупки нового оборудования — автоматической установки компонентов на печатную плату в технологии поверхностного монтажа, основанные на результатах расчётов метода «Стоимость-эффективность».

Подводя итоги апробации, можно отметить, что для того чтобы избежать появления рисков ситуаций необходимо проводить проверку результатов в конце каждого этапа, наладить информационную связь между отделами и использовать предупреждающие мероприятия для снижения риска.

Таблица 5. Шкала оценки параметра «Надежность поставок»

Вероятность соблюдения сроков поставки	Балл
$95\% \leq S_1 \leq 100\%$	3
$85\% \leq S_1 \leq 94\%$	2
$75\% \leq S_1 \leq 84\%$	1
$S_1 \leq 74\%$	0

Таблица 6. Шкала оценки параметра «Качество продукции»

Процент годной полученной продукции	Балл
$95\% \leq S_2 \leq 100\%$	3
$85\% \leq S_2 \leq 94\%$	2
$75\% \leq S_2 \leq 84\%$	1
$S_2 \leq 74\%$	0

Таблица 7. Шкала оценки параметра «Время исполнения заказа»

Время исполнения заказа, дни	Балл
$10\% \leq S_3 \leq 14\%$	1
$6\% \leq S_3 \leq 9\%$	2
$5\% \leq S_3 \leq 7\%$	3
$S_3 \leq 4\%$	4

Таблица 8. Оценка поставщиков по выбранным параметрам

	$S_1$	$S_2$	$S_3$
$X_1$	3	2	4
$X_2$	2	2	2
$X_3$	2	3	3
$X_4$	2	3	2

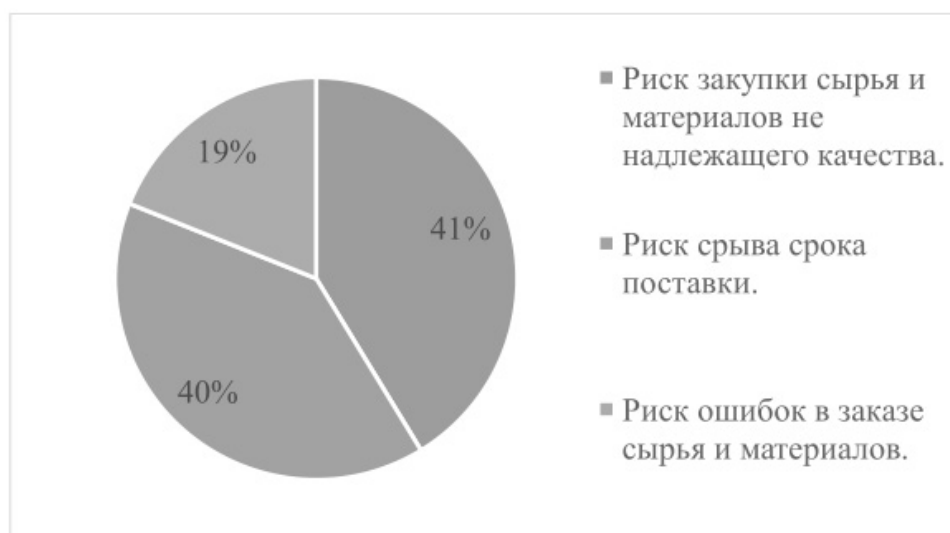


Рис. 4. Диаграмма вероятности риска некачественной работы на этапе «МТО»

## Выводы

Разработанная методика представляет собой вероятностную процессную модель СМК на основе Марковских цепей с использованием положений теории

надежности сложных технических систем, благодаря которой появляется возможность проследить возникновение рисков по цепочкам взаимосвязанных процессов и выявлять пути формирования рисков для их управления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 56136–2014. Управление жизненным циклом продукции военного назначения. Термины и определения — М.: Стандартинформ, 2016.
2. Связова, Т.Г. Управление рисками в системе менеджмента качества // Вестник московского университета, 2017. № 6. С. 143–167.
3. Шапкин А.С., Шапкин В.А. «Теория риска и моделирование рискованных ситуаций» — М.: Дашков и Ко, 2005. — 880 с.
4. Орлова, О.Ю. Подход к расчету вероятностной оценки рисков систем менеджмента качества на основе управляемых марковских цепей / Орлова О.Ю., Магер В.Е., Леонова Т.И. // Информационные технологии моделирования и управления. 2017. Т. 106. № 4. С. 256–265–0,75 п.л.
5. Лукиных, И.Г. Марковские цепи в задачах курсов прикладной математики / И.Г. Лукиных, М.Н. Подлевских, С.В. Чучалова // Математический вестник педвузов и университетов Волго-Вятского региона. — 2019. — № 21. — С. 167–174.

© Милова Валентина Михайловна ( milovavalentina@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Санкт-Петербург

## АВТОМАТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ФОРМИРОВАНИЯ СОПРОВОДИТЕЛЬНЫХ ДОКУМЕНТОВ К ПРАКТИКАМ СТУДЕНТОВ

### DEVELOPMENT OF A PROGRAM FOR CREATING PRACTICE DIRECTIONS

**E. Semenova  
V. Samokhina**

*Summary.* The article describes the creation of a software product developed in VisualStudioCommunity in C#, which allows you to optimize the preparatory stage of organizing the practice of students of the Technical Institute by reducing the time spent by a specialist in the educational and methodological department to create and prepare directions for practice by about half, and also presents a fragment of the program code and explanations to it. The result of the program execution is shown.

*Keywords:* directions for practice, development, program, software, Visual Studio, C#.

**Семенова Екатерина Олеговна**

Институт математики и информатики Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, г. Якутск  
ea.agababyan@s-vfu.ru

**Самохина Виктория Михайловна**

Доцент, Технический институт (филиал) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Нерюнгри  
vsamokhina@bk.ru

*Аннотация.* В статье описывается создание программного продукта разработанного в VisualStudioCommunity на языке C#, который позволяет оптимизировать подготовительный этап организации практики студентов Технического института за счет сокращения времени, затрачиваемого специалистом учебно-методического отдела на создание и подготовку направлений на практику примерно в два раза, а также представлен фрагмент кода программы и пояснения к нему. Показан результат выполнения программы.

*Ключевые слова:* направления на практику, разработка, программа, программный продукт, VisualStudio, C#.

**П**рактическая подготовка является обязательным элементом обучения в вузе. Процесс направления студентов на практику сопровождается сбором большого пакета документов, согласно «Положению о порядке проведения практики обучающихся СВФУ, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования» от 19.02.2019 г. [1].

Подготовка одного направления на практику занимает в среднем 10 минут. На подготовку всех направлений в 2021–2022 учебном году у специалиста учебно-методического отдела ТИ(Ф)СВФУ ушло примерно 98 часов [2].

Для оптимизации данного процесса кафедрой математики и информатики было разработано программное обеспечение, которое автоматизирует данный процесс.

Программный продукт был разработан в бесплатной и многофункциональной среде разработки — VisualStudioCommunity 2022 на языке C#.

Форма приложения (рис. 1) включает в себя следующие компоненты:

- menuStrip1 — создает меню с элементами управления;
- openFileDialog1 — используется для выбора электронной таблицы;
- dataSet1 — хранит в себе листы электронной таблицы;
- dataGridView1 — организывает данные в виде таблицы;
- toolStrip1 — панель элементов которая включает в себя toolStripLabel1 (текстовая метка) и toolStripComboBox1 (выпадающий список необходимый для выбора листов из dataSet1).

Элемент управления «Ввод данных» открывает диалоговое окно, позволяющее выбрать электронную таблицу содержащую в себе всю необходимую информацию для генерации направлений на практику. «Создание документа» запускает основной функционал программы, результатом выполнения которого выступает созданный документ MicrosoftWord со сре-

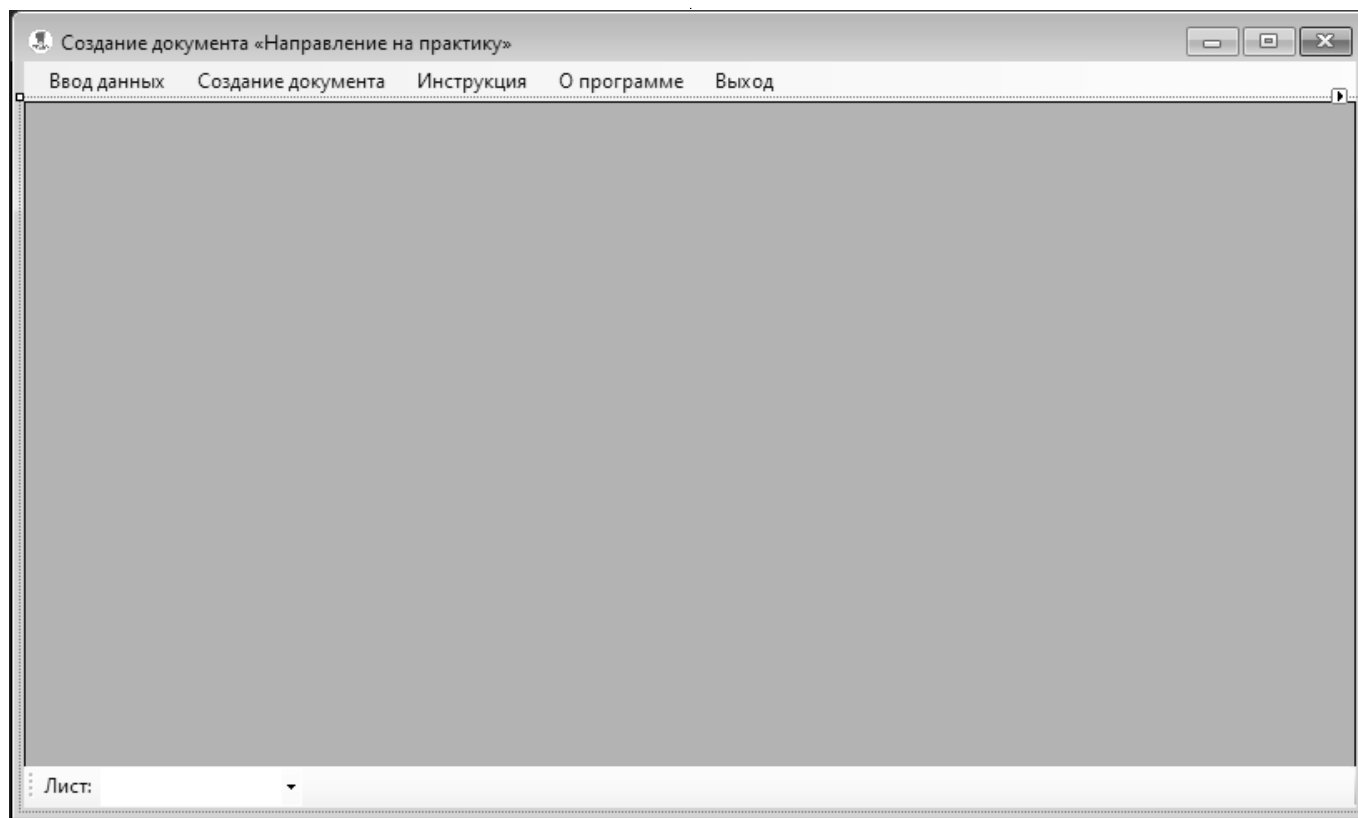


Рис 1. Форма приложения

нерированными направлениями. Элементы «Инструкция» и «О программе» представляют из себя диалоговые окна с описанием принципов работы программы и кратким описанием программного продукта. «Выход» производит закрытие программы.

Для работы с электронными таблицами была добавлена библиотека `ExcelDataReader`, позволяющая просто и быстро считывать информацию из файлов `MicrosoftExcel`. Для работы с текстовыми документами в проект была добавлена ссылка на COM-компоненты `MicrosoftOffice 15.0 ObjectLibrary` и `MicrosoftWord 15.0 ObjectLibrary`, которые позволяют взаимодействовать с классами и интерфейсами `MicrosoftWord` через библиотеку `Microsoft.Office.Interop.Word`.

Точкой входа в приложении является метод `staticvoidMain()` содержащий в себе методы:

- ◆ `Application.EnableVisualStyles()` включает визуальные стили для приложения (цвета, шрифты и другие визуальные элементы);
- ◆ `Application.SetCompatibleTextRenderingDefault(false)` отражает какой класс используется для отрисовки текста в приложении (в данном случае используется класс `TextRenderer`). `TextRenderer` предоставляет набор методов, которые можно

использовать для изменения и рисования текста в `WindowsForm`;

- ◆ `Application.Run(newForm1())` запускает приложение и отображает окно предложения (`Form1`). В коде `Form1` инициализируется «пустая» строка «`fileName`» с модификатором доступа `private` для хранения пути к файлу `MicrosoftExcel` и коллекция для хранения листов содержащихся в `MicrosoftExcel`. Далее происходит инициализация добавленных на графическую форму компонентов определенных в файле `Form1.Designer.cs` методом `InitializeComponent()` в конструкторе формы.

В открытой форме пользователь при нажатии на элемент управления в меню «Ввод данных» запускает обработчик событий, содержащий в себе блок обработки исключений — оператор `try-catch`. В блоке `try` инициализируется экземпляр класса `OpenFileDialog` для отображения диалогового окна, которое позволяет пользователю открыть необходимый файл.

Если файл был выбран, то в переменную `fileName` записывается путь к выбранному файлу, который передается в метод `OpenExcelFile`, в противном случае будет произведен вывод текста «Файл не выбран!».



```

...
for (inti = 0; i<row - 1; i++){
if (i % 2 == 0){
    Range paragraph16;
    paragraph16 = document.Range(0, 0);
    document.Paragraphs.Add(paragraph16);
    paragraph16.InsertBreak();
    paragraph16.ParagraphFormat.Alignment =
WdParagraphAlignment.wdAlignParagraphCenter;
}
else {
    Range paragraph16;
    paragraph16 = document.Range(0, 0);
    document.Paragraphs.Add(paragraph16);
    paragraph16.Text += Environment.NewLine + Environment.NewLine +
Environment.NewLine + Environment.NewLine+ Environment.NewLine +
Environment.NewLine;
    paragraph16.ParagraphFormat.Alignment =
WdParagraphAlignment.wdAlignParagraphCenter;
}
...
Range paragraph5;
paragraph5 = document.Range(0, 0);
document.Paragraphs.Add(paragraph5);
_date_order = Convert.ToString(dataGridView1.Rows[i].Cells[date_order].Value);
_date_order = _date_order.Remove((_date_order.Length - 8), 8);
_start_practice =
Convert.ToString(dataGridView1.Rows[i].Cells[start_practice].Value);
_start_practice = _start_practice.Remove((_start_practice.Length - 8), 8);
_end_practice =
Convert.ToString(dataGridView1.Rows[i].Cells[end_practice].Value);
_end_practice = _end_practice.Remove((_end_practice.Length - 8), 8);
paragraph5.Text = "Согласно приказу по Техническому институту (филиалу)
СВФУ № "
+ Convert.ToString(dataGridView1.Rows[i].Cells[number_order].Value)
+ " от " + Convert.ToString(_date_order) + " г."
+ " для прохождения "
+ Convert.ToString(dataGridView1.Rows[i].Cells[name_practice].Value)
+ " в период " + Convert.ToString(_start_practice) + " г."
+ " по " + Convert.ToString(_end_practice) + " г."
+ " направляется студент (ка)";
paragraph5.ParagraphFormat.Alignment =
WdParagraphAlignment.wdAlignParagraphLeft;
...
}

```

Рис. 2. Фрагмент кода программы

```
document.Content.FormattedText.Font.Name = "TimesNewRoman";
document.Content.FormattedText.Font.Size = 12;
document.Content.FormattedText.ParagraphFormat.SpaceAfter = 0;
document.Content.FormattedText.ParagraphFormat.SpaceBefore = 0;
app.Visible = true;
```

Рис. 3. Фрагмент кода форматирования документа

Технический институт (филиал) федерального государственного образовательного  
автономного образовательного учреждения высшего образования  
«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» в г. Нерюнгри

Направление № 1052

Согласно приказу по Техническому институту (филиалу) СВФУ № УЧ-90-ПР от  
24.06.2022 для прохождения производственной проектно-технологической практики в  
ООО "Эльгауголь" с 01.07.2022 по 15.07.2022 направляется студент(ка) Малая Юлия  
Яковлевна 4 курса направления подготовки 09.03.03 - "Прикладная информатика",  
профиль "Прикладная информатика в менеджменте"

27.07.2022 г.

Специалист УМО \_\_\_\_\_

Рис. 3. Текстовый документ с сгенерированными направлениями на практику

Метод `OpenExcelFile` открывает документ `MicrosoftExcel` и считывает из него данные. Если электронная таблица содержит в себе несколько листов, при помощи выпадающего списка пользователь может отобразить необходимый ему лист в окне приложения. По умолчанию в приложении отображается первый лист.

Если в блоке `try` возникнет непредвиденное исключение, то управление передается блоку `catch`. Он выведет сообщение описывающее текущее исключение.

После загрузки данных пользователь может приступить в генерации направлений на практику нажав на «Создание документа». Метод обрабатывающий данное событие производит программное создание документа и запись в него текстовой информации.

Для начала работы с `MicrosoftWord` в коде программы были добавлены следующие директивы:

- ◆ `using applicationWord = Microsoft.Office.Interop.Word.Application;`
- ◆ `using documentWord = Microsoft.Office.Interop.Word.Document;`
- ◆ `using Range = Microsoft.Office.Interop.Word.Range;`

Затем в теле метода были инициализированы объекты `Application` и `Document`. `Application` предоставляет большой набор методов и свойств, позволяющих программным путем управлять `MicrosoftWord`. `Document` является элементом `Documents` коллекции, которая содержит все объекты документа, открытые в `MicrosoftWord`. Все объекты `Word` имеют иерархичную структуру. Объект `Application` может содержать коллекцию `Documents` — ссылок на объекты типа `Document`, а каждый объект типа `Document` — коллекцию `Paragraphs` или ссылок на объекты типа `Paragraph` и т.д.

Строка `document = app.Documents.Add();` создает текстовый документ. После создания документа в него

записываются параграфы. Фрагмент кода программы и пояснения к нему представлены на рисунке 2.

`for (inti = 0; i<row — 1; i++)` — цикл перебирающий строки в `dataGridView1`. `if (i % 2 == 0)` — если условие выполняется, т.е. строка в `dataGridView1` оказывается четной, то происходит разрыв страницы (метод `InsertBreak()`). В противном случае происходит добавление пустых строк (`Environment.NewLine`). `Rangeparagraph5`; возвращает коллекцию `Paragraphs`, которая представляет все абзацы в указанном диапазоне. `paragraph5 = document.Range(0, 0)`; возвращает объект `Range`, представляющий непрерывную область в документе, с помощью указанных позиций исходного и завершаемого символов. `document.Paragraphs.Add(paragraph5)`; возвращает объект `Paragraph`, который представляет новый пустой абзац, добавленный в документ. `document.Convert.ToString(dataGridView1.Rows[i].Cells[date_order].Value)` присваивает значения переменной из `dataGridView`, для последующего удаления ненужных символов. `date_order.Remove(0, date_order.Length — 8, 8)`; удаляет символы «00:00:00». В `paragraph5.Text` записывается неизменяемый текст (например, согласно приказу по Техническому инсти-

титу (филиалу) СВФУ №) и переменные (например, номер приказа, дата приказа, наименование практики, даты начала и окончания практики). `paragraph5.ParagraphFormat.Alignment = WdParagraphAlignment.wdAlignParagraphLeft`; выравнивает текст по левому краю документа.

Следующий фрагмент кода (рис. 3) отвечает за общее форматирование документа.

`document.Content.FormattedText.Font.Name` присваивает ко всему документу Microsoft Word шрифт «TimesNewRoman». `document.Content.FormattedText.Font.Size` задает размер шрифта. `document.Content.FormattedText.ParagraphFormat.SpaceAfter` и `document.Content.FormattedText.ParagraphFormat.SpaceBefore` убирают отступы до и после абзацев. После записи в документ всех направлений на практику `app.Visible = true`; открывает доступный для чтения и записи документ Microsoft Word.

Результатом выполнения программы служит текстовый документ, в котором сгенерированы направления на практику (рисунок 4).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Положение о порядке проведения практики обучающихся СВФУ, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования: [Электронный ресурс] ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». URL: <https://www.s-vfu.ru> (дата обращения 12.10.2022);
2. Самохина В.М., Семенова Е.О. Развитие организационных условий формирования компетенций студентов в период практик: аспекты автоматизации // Современное педагогическое образование. — 2022. — № 10;
3. Статьи об инструментах и технологиях Майкрософт для разработчиков: [Электронный ресурс] // MicrosoftLearn. URL: <https://learn.microsoft.com> (дата обращения 12.10.2022).

# ПОДХОД К ПЛАНИРОВАНИЮ ОПЕРАТИВНОГО ПЕРЕРАЗМЕЩЕНИЯ ПОДПРОГРАММ, В МУЛЬТИКОМПЬЮТЕРАХ, С УЧЕТОМ ОТКАЗОВ МЕЖПРОЦЕССОРНЫХ СВЯЗЕЙ

**Соколова Юлия Васильевна**

К.т.н, ведущий специалист, Научно-производственное объединение им. С.А. Лавочкина, Химки  
sokolovaiuv@laspace.ru

## APPROACH TO PLANNING THE OPERATIONAL REPLACEMENT OF SUBPROGRAMS IN MULTICOMPUTERS, TAKING INTO ACCOUNT THE FAILURES OF INTERPROCESSOR COMMUNICATIONS

**Yu. Sokolova**

*Summary.* The use of computing systems to manage critical objects operating in real time is of particular relevance. The problem of failures in multiprocessor systems is considered. The issue of operational restoration of the system functioning in case of failure of one of the processors and/or processor connections by means of its reconfiguration is touched upon. An approach to scheduling the load of processors in critical multiprocessor systems is proposed, which provides an increase in the performance of multiprocessor systems and an increase in their availability factor when bypassing a faulty processor connection.

*Keywords:* multiprocessor system, scheduling, loading, high availability, assignment, method, algorithm.

*Аннотация.* Использование вычислительных систем для управления ответственными объектами, работающими в режиме реального времени, приобретает особую актуальность. Рассмотрена проблема отказов в мультипроцессорных системах. Затрагивается вопрос оперативного восстановления функционирования системы при отказе одного из процессоров и/или процессорных связей путём её реконфигурации. Предложен подход к планированию загрузки процессоров в мультипроцессорных системах критического назначения, обеспечивающего повышение производительности мультипроцессорных систем и увеличения их коэффициента готовности при обходе неисправной процессорной связи.

*Ключевые слова:* мультипроцессорная система, планирование, загрузка, высокая готовность, назначение, метод, алгоритм.

**П**овышение готовности, т.е. снижение времени простоя системы, предполагает подавление, в определенных пределах, влияния отказов и сбоев на работу системы с помощью средств контроля и коррекции ошибок, а также средств автоматического восстановления вычислительного процесса после проявления неисправности, включая аппаратную и программную избыточность, на основе которой реализуются различные варианты отказоустойчивых архитектур.

Особую актуальность приобретает использование вычислительных систем для управления ответственными объектами, работающими в режиме реального времени.

При отказе одного из процессоров и/или межпроцессорных связей, необходимо оперативно восстановить функционирование системы, т.е. её реконфигурация (отключение неисправного процессора или обход неисправной межпроцессорной связи).

Введём множество подпрограмм, которое описывается математической абстракцией — графом задач  $G \langle X, E \rangle$ , где  $X$  — множество вершин, которые соответствуют отдельным задачам, а  $E$  — множество ребер графа или, иными словами, множество связей между ними. Множество вершин  $X$  запишем в массив в соответствии с топологией мультипроцессора. Множество связей между вершинами графа  $G$  заняты значениями, определяющими объём данных (в байтах), передаваемых между соответствующими задачами. Граф  $G$  задаётся матрицей смежности  $M = \|m_{ij}\|_{N \times N}$ , где  $N = n^2 = |X|$ ,  $m_{ij}$  — объём данных, которые передаются между  $i$ -м и  $j$ -м процессорным модулем.

Мультикомпьютер описывается графом  $H = \langle P1, V \rangle$ , где множество вершин  $P1$ , соответствуют процессорным модулям, а множество ребер  $V$  соответствуют межпроцессорным связям. Разделим множество  $P1$  на два непересекающихся подмножества:  $P1 = P \cup L$ , где  $P$  — множество основных процессоров, а  $L$  —

множество запасных процессоров. Идентификаторы процессоров множества  $P$  представим в виде матрицы  $P = \|p_{ij}\|_{n \times n}$ . Множество запасных процессоров  $L$  представим в виде матрицы  $L = \|l_{ij}\|_{N \times N}$ .

Размещение пакета подпрограмм, описываемых графом  $G$ , в мультимпьютере может быть описано отображением  $\beta_s = X_s \rightarrow P$ , где  $s$  — номер варианта размещения подпрограмм  $\{x_{qk}\}$  по процессорным модулям  $\{p_{qv}\}$  ( $s = \overline{1, N!}$ ). Мощность множества отображений  $\Psi = \{\beta_s\}$  равна числу перестановок номеров задач  $\{x_{qv}\}$  в массиве  $X$ :  $|\Psi| = N!$ . Для описания множества длин  $d_{ij}$  кратчайших маршрутов передачи данных введем массив  $D = \|d_{ij}\|_{N \times N}$ , который строится, исходя из матрицы смежности, соответствующей графу  $G$ .

Пусть  $\Psi$  — множество всевозможных отображений вида  $\beta_s$ . Тогда задачу размещения [3] можно сформулировать как поиск такого отображения  $\beta^* \in \Psi$ , что

$$T_{\beta^*} = \min_{\Psi} \left\{ \max_{\beta \in \Psi} \left\{ T_{\beta}(p_{a,b}, p_{x,y}) \right\} \right\}, \quad (1)$$

где  $T_{\beta}(p_{a,b}, p_{x,y})$  — задержка при передаче данных, определяемая временем обработки принятых и/или подготовки пакета передаваемых данных между процессорными модулями  $p_{a,b}$  и  $p_{x,y}$  соответствующих отображению  $\beta$ , и вычисляемая по формуле

$$T_{\beta}(p_{a,b}, p_{x,y}) = d_{ij} \cdot m_{ij}. \quad (2)$$

Пусть массив  $\|ij\|_{N \times N}$  содержит флаги, показывающие исправность процессоров  $p_{q,v} \in P1$ :

$$z_{\alpha,\beta} = \begin{cases} 1, & \text{если } p_{q,v} \text{ неисправен;} \\ 0, & \text{если } p_{q,v} \text{ исправен,} \end{cases}$$

где  $\alpha = \overline{1, n}, \beta = \overline{1, n}$ , тогда массив  $\Theta = \|\Theta\|_{N \times N}$  содержит флаги, показывающие исправность запасных процессоров  $l_{i,j}, i = \overline{1, n}, j = \overline{1, n}$ . Учитывая

$$\Theta_{\alpha,\beta} = \begin{cases} 1, & \text{если } \Theta_{q,v} \text{ неисправен;} \\ 0, & \text{если } \Theta_{q,v} \text{ исправен,} \end{cases}$$

где  $\alpha = \overline{1, n}, \beta = \overline{1, n}$ . Пусть массив  $K = \|k_{ij}\|_{N \times N}$  содержит флаги, показывающие исправность связей межпроцессорных связей  $p_{q,v} \in P1$ :

$$k_{\alpha,\beta} = \begin{cases} 1, & \text{если } p_{q,v} \text{ неисправна;} \\ 0, & \text{если } p_{q,v} \text{ исправна,} \end{cases}$$

где  $\alpha = \overline{1, n}, \beta = \overline{1, n}$ . При условии, что в  $P = \|p_{ij}\|_{n \times n}$  отказал процессор  $p_{ij}(i = \overline{1, n}, j = \overline{1, n})$ , симво-

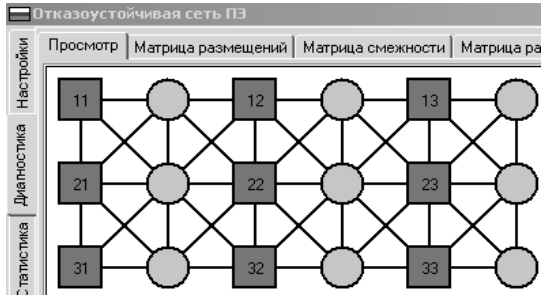
лом  $\Leftrightarrow$  обозначим поиск в  $\Theta$   $l_{s,t}$  ( $s = \overline{1, n}, t = \overline{1, n}$ ):  $(|i-s| \rightarrow \min) \& (|j-t| \rightarrow \min)$ . Процедуру выполнения реконфигурации подпрограмм в соответствии с [3] определим символом *falloc*. При отказе межпроцессорной связи по [4] применим алгоритм Дейкстры и обозначим это символом *dic*.

Предлагаемый метод отказоустойчивого перераспределения подпрограмм является продолжением идей, представленных в [2–4] и состоит из следующих этапов.

1. введём массивы: смежности, расстояний, исправности основных и запасных процессоров;
2. введем массивы: обход 1 и обход 2;
3. при отказе основного процессора в массиве запасных процессоров ищется ближайший свободный процессор;
4. если резервный процессор найден, то необходимо произвести реконфигурацию системы путём переназначения неисправного процессора на соответствующий запасной, иначе п. 2;
5. выполняем поиск свободного запасного процессора и п. 2, иначе необходима полная замена массива процессоров;
6. выполнить реконфигурацию;
7. если отказала межпроцессорная связь, то начальной точкой обхода примем процессор  $p_{q,v}$ , а конечной точкой —  $p_{q+1,v+1}$  ( $q = \overline{1, n}; v = \overline{1, n}$ );
8. применяем алгоритм Дейкстры для начальной и конечной точек обхода, и п. 9;
9. введём переменные  $x, y$ , имеющие первоначально одинаковые значения, в которых хранится объём передаваемой информации;
10. введём два динамических массива  $a[i], b[i]$ ;
11. массивам  $k[1, i] := 0; l[1, j] := 0$ ;
12. начальной точкой возьмём  $i$ -й процессор и установим ему флаг 0;
13. суммируя объём передаваемой информации, перебором ищем всевозможные пути до конечной точки обхода;
14. в массиве  $b[i]$  запоминаем найденный путь;
15.  $a := \min\{x, y\}; a[i] := b[i]$ ;
16. повторяем п. 14–16 для всех остальных путей;
17. по найденному маршруту в массив смежности прибавляется необходимое количество байтов.

С учетом вышеизложенного предложена система с учётом отказа одного из процессоров и/или межпроцессорных связей путём её реконфигурации (рис. 1а). Для системы, представленной на рис. 1а, массивы размещения, смежности, расстояний, путей и весов выглядят, как показано, соответственно, на рис. 1б–д.

Предлагаемая программная система позволяет выполнять следующие функции: задать размерность мультимпьютерной системы, частоту процессора, частоту



а) программная система

Р	1	2	3
1	ПЗ:11	ПЗ:12	ПЗ:13
2	ПЗ:21	ПЗ:22	ПЗ:23
3	ПЗ:31	ПЗ:32	ПЗ:33

б) массив смежности

D	11	12	13	21	22	23	31	32	33
11	0	5	10	16	24	26	4	3	13
12	5	0	5	11	20	22	6	2	8
13	10	5	0	6	15	17	11	7	3
21	16	11	6	0	9	11	17	13	3
22	24	20	15	9	0	2	26	21	12
23	26	22	17	11	2	0	28	23	14
31	4	6	11	17	26	28	0	5	14
32	3	2	7	13	21	23	5	0	10
33	13	8	3	3	12	14	14	10	0

в) массив расстояний

S	11	12	13	21	22	23	31	32	33
11	0	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.21
12	.21	.11	.12	.22	.22	.11	.11	.22	.12
13	.21	.11	.12	.22	.22	.12	.22	.22	.21
21	.32	.22	.22	.22	.13	.22	.32	.22	.13
22	.32	.22	.22	.22	.13	.22	.32	.22	.13
23	.32	.22	.22	.22	.13	.22	.32	.22	.13
31	.21	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.32
32	.21	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.32
33	.21	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.32

г) массив путей

S	11	12	13	21	22	23	31	32	33
11	0	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.21
12	.21	.11	.12	.22	.22	.11	.11	.22	.12
13	.21	.11	.12	.22	.22	.12	.22	.22	.21
21	.32	.22	.22	.22	.13	.22	.32	.22	.13
22	.32	.22	.22	.22	.13	.22	.32	.22	.13
23	.32	.22	.22	.22	.13	.22	.32	.22	.13
31	.21	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.32
32	.21	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.32
33	.21	.21	.21	.21	.32	.32	.21	.21	.32

д) массив весов

Рис. 1. Программная система моделирования отказоустойчивого перераспределения подпрограмм: а) вид программной системы; б) массив смежности; в) массив расстояний; г) массив путей; д) массив весов

отказов. Предполагаются следующие возможности варианты приоритета отказов: только межпроцессорные связи, только процессоры, межпроцессорные связи отказывают чаще процессоров, процессоры отказывают чаще межпроцессорных связей и одинаковый приоритет как процессоров, так и межпроцессорных связей. Программная система позволяет задавать матрицу  $W$ , оценивает время, необходимое для реконфигурации системы и показывает суммарную длину межпроцессорных связей.

Например, для мультипроцессорной системы размером  $7 \times 7$  были получены следующие результаты: с учетом необходимости пяти межпроцессорных тактов на одну на перестройку внутренних связей при тактовой частоте работы процессора 500 МГц.

В случае выбора режима отказа только межпроцессорных связей полный отказ системы наступил после 331 отказа. При этом время наработки на отказ составляет  $10^{-9}$  сек.

В режиме работы отказов только процессоров получены следующие результаты: фатальный отказ системы наступает после 40 перестановок, время наработки на отказ при этом составило  $420 \times 10^{-9}$  сек при затрате на одну замену резервным процессором в среднем  $20 \times 10^{-9}$  сек.

В режиме работы «межпроцессорные связи отказывают чаще процессоров» получены следующие результаты: полный отказ системы наступает после 140 перестроек системы, через  $840 \times 10^{-9}$  со средним временем одной перестройки  $40 \times 10^{-9}$  сек.

Режим работы «процессоры отказывают чаще межпроцессорных связей» дал следующие результаты: полный отказ системы наступает после 90-й перестройки. При этом фатальный отказ происходит через  $780 \times 10^{-9}$  со средним временем на одну перестройку  $30 \times 10^{-9}$  сек.

Вариант «процессоры и межпроцессорные связи отказывают с одинаковой частотой» дал следующие результаты: фатальный отказ наступает после 99 перестройки за время  $660 \times 10^{-9}$  сек.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что предложенный метод реконфигурации системы может быть применен к многопроцессорным системам. В случае высокой доступности (отслеживание, наблюдение, полеты и т.д.) полученное время реакции на отказ может оказаться недостаточным и необходимо применение дополнительных аппаратных средств, что является предметом дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борзов Д.Б., Басов Р.Г., Титов В.С., Соколова Ю.В. Устройство планирования загрузки процессоров в мультипроцессорных системах критического назначения // Труды МАИ, 2020. Выпуск № 115.
2. Борзов Д.Б., Соколова Ю.В. Методика перераспределения подпрограмм в отказоустойчивых мультикомпьютерах. Сборник трудов XVIII Международной научно-технической конференции «Машиностроение и техносфера XXI века. Т1». Донецк, 2011. С. 90–93.
3. Борзов Д.Б., Соколова Ю.В. Перераспределение подпрограмм в отказоустойчивых мультикомпьютерах при отказе связей. Сборник материалов X Международной конференции «Опτικο-электронные приборы и устройства в системах распознавания образов, обработки изображений и символической информации». Курск, 2010. С. 238–240.
4. Борзов Д.Б. Метод снижения коммуникационной задержки путем субоптимального размещения задач в матричных базовых блоках кластера // Телекоммуникации, 2008. № 4.
5. Левитин А.В. Глава 9. Жадные методы: Алгоритм Дейкстры // Алгоритмы: введение в разработку и анализ. М.: «Вильямс», 2006. С. 189–195.

© Соколова Юлия Васильевна (sokolovaiuv@laspace.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# СЕМАНТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ: ОБЗОР ПРОЦЕССОВ, ИНСТРУМЕНТОВ, МЕТОДОВ И ЗНАНИЙ ПРЕДМЕТНОЙ ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ЧАСТЬ 1)

## SEMANTIC MODELING OF THE SOFTWARE DEVELOPMENT DOMAIN: TOOLS, METHODS, KNOWLEDGE (PART 1)

**A. Timofeev  
I. Evdokimova  
N. Khaptakhaeva  
A. Senotrusova**

*Summary.* The article provides an overview of the methods and tools used in the software life cycle processes, according to ISO / IEC12207 related to the categories of project processes. The review is made in order to highlight the main entities and relationships used in the semantic modeling of the subject area of software development.

*Keywords:* semantic modeling, systems development life cycle, software development.

**Тимофеев Александр Николаевич**  
Генеральный директор ООО «СибДиджитал»  
tan@sibdigital.net

**Евдокимова Инга Сергеевна**  
Канд. техн. наук, доц., Восточно-Сибирский  
государственный университет технологий  
и управления  
evdinga@gmail.com

**Хаптахеева Наталья Баясхалановна**  
Канд. техн. наук, доц., Восточно-Сибирский  
государственный университет технологий  
и управления  
khapnb@gmail.com

**Сенотрусова Анастасия Александровна**  
Восточно-Сибирский государственный  
университет технологий и управления  
saa@sibdigital.net

*Аннотация.* В статье проведен обзор методов и инструментов, используемых в процессах жизненного цикла программного обеспечения (ПО), согласно ISO / IEC12207, относящихся к категориям процессов проекта. Обзор выполнен в целях выделения основных сущностей и отношений, используемых при семантическом моделировании предметной области разработки программного обеспечения.

*Ключевые слова:* семантическое моделирование, жизненный цикл программного обеспечения, разработка программного обеспечения.

## Введение

**В** настоящее время разработка программного обеспечения ведется с применением разнообразных подходов и практик, которые как правило объединяются в группы, называемые методологиями разработки программного обеспечения (Software Development Methodology, SDM) [1]. Выделяют несколько основных методологий разработки программного обеспечения.

**Каскадная модель** (waterfall model), в которой процесс разработки выглядит как поток, последовательно проходящий фазы анализа требований, проектирования, реализации, тестирования, интеграции и поддержки. Данная модель реализована в таких стандартах, как РМВОК, ГОСТ 34.601–90.

**V-Model**, являющаяся вариацией каскадной модели, в которой детализация проекта возрастает при движении слева направо, одновременно с течением време-



ни. Данная модель реализована в таких стандартах, как PRINCE2, VEE, V-Model XT.

**Гибкая методология** (agile software development), к которой в частности, относят экстремальное программирование, DSDM, Scrum, FDD, BDD и другие.

**Итеративный подход**, основанный на повторяющемся цикле PDCA, к которому могут быть отнесены Rational Unified Process, OpenUP.

**Спиральная модель**, сочетающая итеративность и этапность.

**Прочие:** RAD, DevOps, Канбан, Lean.

Многообразие методологий обуславливает необходимость определения действенных критериев выбора методологии, наиболее соответствующей задачам, ресурсам и ограничениям конкретных проектов, а также накладывает необходимость постоянного анализа инструментальных средств, используемых при реализации процессов методологии.

Совокупность процессов образует жизненный цикл разработки программного обеспечения (Software Development Life Cycle, SDLC), то есть процесс, используемый индустрией программного обеспечения для проектирования, развертывания, разработки и тестирования программного обеспечения [1].

В рамках настоящей работы процессы жизненного цикла рассматриваются в соответствии с международным стандартом ISO / IEC 12207 (в России — ГОСТ Р ИСО/МЭК 12207–2010 «Информационная технология. Системная и программная инженерия. Процессы жизненного цикла программных средств»), который определяет задачи, необходимые для разработки и поддержки программного обеспечения, и включает следующие категории процессов: процессы соглашения; процессы организационного обеспечения проекта; процессы проекта; технические процессы; процессы реализации программных средств; процессы поддержки программных средств; процессы повторного применения программных средств.

Целью настоящей работы является семантическое моделирование предметной области «Разработка программного обеспечения». Семантическое моделирование позволит понять основные сущности предметной области и отношения между ними. Предполагается, что будут исследованы концептуальные отношения — качественные и количественные в разрезе следующих понятийных сфер: абстрактное-конкретное, принадлежность, форма и содержание, процессуальность, тождество

и противоречие. При этом потребуются распределить отношения по уровням абстракции [5].

Формирование системного понимания о текущем смысле предметной области и перспективных задачах ее развития определяет актуальность работы в условиях постоянного появления и развития различных разделов компьютерной науки.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить обзор методов и инструментов, используемых в процессах жизненного цикла ПО, относящихся категориям: процессы проекта, технические процессы, процессы реализации и процессы поддержки [2].

## Процессы проекта

Существуют две категории процессов проекта. Процессы менеджмента проекта используются для планирования, выполнения, оценки, управления продвижением проекта, а также могут привлекаться в любое время жизненного цикла и на любом уровне иерархии проекта. Процессы поддержки проекта обеспечивают выполнение специализированных целей менеджмента [2]. Процессы данной группы не специфичны для области разработки программного обеспечения, однако их выходы определяют возможности выполнения процессов других категорий процессов ISO / IEC 12207.

## Процесс планирования проекта

Цель процесса планирования проекта состоит в составлении и доведении до заинтересованных сторон эффективного и выполнимого плана. Данный процесс определяет область применения менеджмента проекта и технических мероприятий, результаты процесса, проектные задачи и поставки, устанавливает графики для выполнения задач проекта, включая критерии достижения и ресурсы, необходимые для выполнения задач проекта [2].

Для распределения задач и определения графика работ используют инструменты календарно-сетевое планирования, такие как Microsoft Project (или Microsoft Project Web Application), ProjectLibre, project-open, а также информационные системы управления проектами, например Open Project или Oracle Primavera.

Как правило на данном этапе детальная декомпозиция работ не требуется, поэтому часто применяют такие подходы как построение диаграммы Ганта с указанием работ верхнего уровня, зависимостей между ними, сроков выполнения и ресурсов.

Работы верхнего уровня как правило переносят в системы управления задачами в качестве группирующих

сущностей, позволяющих в крупных проектах консолидировать информацию о ходе проекта. Например, в Redmine такие работы становятся подпроектами в рамках проектов или родительскими задачами, которые детализируются подзадачами, в Atlassian Jira — эпиками (Epic) или родительскими задачами. Использование иерархии задач может вызывать неожиданные эффекты при автоматическом определении статуса родительской задачи, при подсчете трудозатрат или фильтрации, а также трудности в случае изменения объема работ. Поэтому рациональным представляется использование отношения «Объект — свойство» [5] (дополнительное настраиваемое поле в Redmine или эпик в Atlassian Jira), чем «Целое-часть» [5] (подпроект в Redmine, родительские задачи в Redmine или Atlassian Jira).

Существуют различные эвристические рекомендации по составлению планов ИТ-проектов [11], или концептуальные рекомендации, сформулированные как максимумы, например «если хотите определить реальные сроки ИТ-проекта, то надо имеющийся срок умножить на число  $p$  или число  $e$ ».

### Оценка проекта и процесс управления

Цель оценки проекта и процесса управления заключается в определении состояния проекта и гарантии того, что проект выполняется в соответствии с планами и графиками работ в пределах бюджета и удовлетворяет техническим параметрам [2]. Для определения состояния проекта используются управленческие и технические инструменты, которые помогают установить отклонение текущего состояния проекта от плана.

Среди управленческих инструментов определения состояния проекта выделяются мониторинговые инструменты: канбан-доски, реализованные в таких инструментах, как Trello, Wrike, Asana и agile-диаграммы: сгорание задач (burndown), накопительная диаграмма потока (cumulative flow), производительность (velocity), время от появления до поставки (lead time) и другие [3]. Применяются методики по декомпозиции работ проекта на спринты или итерации.

К промежуточному уровню между управленческими и техническими инструментами относят создание минимально жизнеспособного продукта (minimum viable product, MVP), то есть продукта, обладающего минимальными, но достаточными для удовлетворения первых потребителей функциями или управление техническим долгом, то есть тем, что было запланировано и тем, что было поставлено [4]. Появление технического долга позволяет ускорить доставку функциональности продукта конечному пользователю путем решения в основном за-

дач, относящихся к обязательной сложности [4], но при этом ведет к накоплению внутренних недоработок и временных решений («костыли»).

Технические и инструменты, как правило, фокусируются на выявлении проблем в производительности отдельных разработчиков и команды в целом. Для измерения производительности вводятся различные метрики, описанные в разделе «Процесс измерений» настоящей статьи. Эффективность применения, которых до сих пор остается дискуссионной [6].

### Процесс менеджмента решений

Цель процесса менеджмента решений заключается в выборе из существующих альтернатив наиболее предпочтительного направления проектных действий. Решения, принимаемые заинтересованными сторонами, и их обоснования документируются таким образом, который позволяет проводить аудит и изучать полученный опыт [2].

Перед выработкой проектных решений необходимо рассматривать существующие альтернативы и анализировать предыдущий опыт. В качестве простейших мер используют обсуждение внутри команды, анализ ранее осуществленных проектов и обязательный поиск подобных ситуаций в сети Интернет. При решении более сложных задач организуют ведение собственной корпоративной базы знаний, формы ведения которой описаны в разделе «Процесс менеджмента информации» настоящей статьи. Ведение корпоративной базы знаний является сложной и трудозатратной задачей, сама по себе база знаний может быть нематериальным активом, имеющим собственную ценность [9], и одновременно существенно снижать трудозатраты на решение многих типовых проблем [8].

Для упрощения принятия технических решений используются такие средства, как awesome-репозитории (awesome-списки), которые содержат структурированную информацию по разнообразным вопросам и позволяют сравнить альтернативы. Среди них можно выделить имеющий более 200 000 звезд GitHub-репозиторий «awesome» (URL: <https://github.com/sindresorhus/awesome>) или специализированные «awesome-java» (URL: <https://github.com/akullpp/awesome-java>) для Java или «system-design-primer» (URL: <https://github.com/donnemartin/system-design-primer>) с актуальными примерами архитектур.

На практике принятые решения документируются, а также по возможности сохраняется история выработки решений. Документирование решений осуществляется способами, описанными в разделе «Процесс менеджмента информации» настоящей статьи.

История выработки решений может быть сохранена по-разному. Фиксируются правки и комментарии к задачам в таск-трекере, хранятся различные версии проектных документов, при необходимости ведутся аудиозаписи конференций и интервью, а также протоколируются очные собрания.

### Процесс менеджмента рисков

Цель процесса менеджмента рисков заключается в постоянном определении, анализе, обработке и мониторинге рисков [2]. Важность процесса подтверждается тем, что согласно данным The Standish Group International в 2014 году, среднее отклонение от запланированных бюджетов, сроков выполнения и качества в ИТ-проектах, разрабатываемых в западных странах, составило 89%, однако в случае разработки и внедрения организационно-методического обеспечения менеджмента рисков отклонение фактических результатов от запланированных составило 4,5% [10].

Процесс менеджмента рисков выполняется на протяжении всего жизненного цикла продукта и включает: идентификацию, анализ, состоящий из оценки вероятности и оценки влияния риска, реагирования на риски и контроля и мониторинга рисков [2].

Идентификация рисков выполняется с применением различных методов: блок-схемы принятия решений (Process Decision Program Chart, PDPC), опросов, мозговых штурмов, SWOT-анализа, проведения интервью [10].

При анализе рисков используют качественные методы анализа, например: дерево событий (Event Tree Analysis, ETA), дерево неисправностей (Fault Tree Analysis, FTA), галстук-бабочка, причинно-следственная диаграмма Исикавы (Fishbone Diagram). Для качественной оценки степени влияния и вероятности наступления рисков применяют вербально-числовую шкалу Харрингтона или классификацию Т. Мерны и Ф. Тхани (T. Merna, F. Al-Thani), включающую катастрофические, непредсказуемые, частые и несущественные риски [10].

Мероприятия по реагированию на риски разрабатываются с применением методов Уолта Диснея, разделение мышления де Боно или метода Делфи [10].

На основании практического опыта можно выделить некоторые распространенные группы рисков.

**Возникновение скрытых работ.** Скрытые работы — это работы, не включенные в план проекта. Для избежания возникновения данного риска на начальных этапах проводят сравнения с аналогами, прототипирование, детализируют требования, выполняют декомпозицию за-

дач «сверху вниз» до уровня, позволяющего достаточно легко реализовать подзадачу выбранными средствами. При реагировании на такие риски проводят приоритизацию задач на блокирующие достижение результата и такие задачи, которые могут быть реализованы частично, в виде MVP или отложены. При этом необходимо учитывать, что в таком случае возникает «технический долг» [4].

**Конфликты версий.** Данный риск проявляется в виде так называемого «ада зависимостей» (Dependency hell) или конфликтов в системах управления версиями [14]. Классические формы ада зависимостей — множество зависимостей, длинные цепочки, конфликтующие и циклические зависимости — достаточно широко описаны, как и подходы к решению данной проблемы. Однако, даже в слабосвязанной микросервисной архитектуре возникают ситуации, конфликтов версий API различных микросервисов. Для избежания этого проводят мониторинг и аудит зависимостей проекта, планируют выпуск версий компонентов и их интеграционное тестирование. Для снижения трудозатрат и рисков ошибочного разрешения конфликтов используют рабочие процессы, например, Git-flow [15], декомпозируют задачи на сопоставимые объемы, связывают их с ветками репозитория и контролируют сроки «жизни» веток: чем дольше ветка кода развивается параллельно основной, тем сложнее будет произвести их слияние. Более сложным случаем потенциальных конфликтов версий является ведение нескольких версий продукта или микросервиса.

**Конфликты конфигурации окружения.** Окружение — это компьютерная система, в которой программа или ее компонент разворачивается и выполняется. Выделяют различные классификации окружений, например: development (DEV) и production (PROD); каскад окружений deployment, testing, model, production (DEV, TEST, MODL, PROD); каскад окружений deployment, testing, acceptance, production (DTAP); Quality Control (QC) и экспериментальное окружение (EXP); окружение пользователя (USER) или локальное окружение (LOCAL). Множество окружений — это естественное состояние для программного обеспечения, избежать данные риски невозможно, вероятность и негативный эффект от их наступления, снижается с помощью подхода «конфигурация как код» (Configuration-as-code, CaC, GitOpts)[12].

**Лицензионные риски.** Данные риски подразделяются на связанные с лицензированием стороннего программного обеспечения, применяемого в проекте и связанные с передачей лицензии на создаваемое программное обеспечение.

Риски первой группы связаны с влиянием лицензии компонента на все составное производство (например, если компонент лицензирован под лицензией GNU GPL),

юрисдикцией, в которой создается программное обеспечение (например, в России существует позиция о неприемлемости ограничений лицензий GPL к производным в результате переработки произведениям [17]). Условия лицензирования отличаются в зависимости от целей использования как было с некоторыми версиями Oracle Open JDK [18] или меняются со временем, например, у Elasticsearch открытая лицензия Apache 2.0 была изменена на собственную. В настоящее время возросли риски ограничений лицензирования и поддержки в зависимости от территориальной принадлежности, например, такие ограничения налагают дистрибутивы Linux CentOS и Fedora.

К рискам второго типа относятся риски лицензирования создаваемого продукта. Например, с 2021 года действует Приказ Минцифры России от 17.12.2020 № 715, требующий при исполнении госконтрактов передавать исключительные права и исходный код созданной системы. На практике возникают ситуации, когда передаются права на составное произведение: неисключительная лицензия на платформенную часть, и исключительная на выполненные доработки. В этих случаях процесс сборки программного обеспечения (описать и воспроизвести который требует Приказ № 715) изменяется от инсталляции к инсталляции.

**Риски возникновения уязвимостей.** Под уязвимостями следует понимать недостатки в системе, используя которые можно намеренно нарушить её целостность и вызвать неправильную работу. Учитывая сложность современного программного обеспечения, данные риски являются практически неизбежными. Для снижения этих рисков обновляют зависимости с учетом таких источников информации, как Common Vulnerabilities and Exposures (CVE), National Vulnerability Database (NVD), Common Weakness Enumeration (CWE), Vulners, VulDB, ICS-CERT, Snyk, Банка данных угроз ФСТЭК, применяют стандарты Common Vulnerability Scoring System (CVSS) или ethicsfIRST [19] и автоматизированные инструменты, например dependabot для GitHub или GitLab[19]; проводят статический анализ кода с помощью таких инструментов, как SonarQube, PMD, ReSharper, JaCoCo, Codacy, FindBugs, PVS-Studio; выполняют различные виды тестирования программного обеспечения.

Для снижения вероятности и негативных эффектов от рисков, связанных с техническими процессами, такими как проектирование и кодирование можно рекомендовать по возможности использовать шаблоны проектирования и избегать или выявлять и устранять антипаттерны.

#### Процесс менеджмента конфигурации

Цель процесса менеджмента конфигурации состоит в установлении и поддержании целостности всех иден-

тифицированных выходных результатов проекта или процесса обеспечения доступа к ним любой заинтересованной стороны [2].

В рамках данного процесса в проекте должна быть определена стратегия менеджмента конфигурации и идентифицированы предметы управления конфигурацией [2]. Управление конфигурацией тесно связано с инструментами непрерывной интеграции (Continuous Integration), такими как GitLab CI, Github Actions, Jenkins, TeamCity

В настоящее время одним из наиболее популярных подходов к управлению конфигурацией является подход «конфигурация как код» (Configuration-as-code, CaC, GitOpts) [12], данный подход постулирует, что git-репозитории с конфигурацией являются единственным доверенным источником и содержат декларативно описанное состояние приложения, ожидаемое в конкретном окружении. Конфигурация как код предназначена для управления параметрами конфигурации конкретного приложения, которые отделены от кода инфраструктуры и управляются в рамках собственного процесса [12]. Среди инструментов, позволяющих реализовать данный подход, можно выделить ArgoCD, Flux, Tekton, Werf [13], а также связанные инструменты, обеспечивающие подход Инфраструктура как код (IaC) [12]: Terraform, SaltStack, Puppet, Chef.

При управлении конфигурацией используют следующие практики.

Применяют для управления конфигурацией общепринятые форматы YAML, JSON, XML, PROPERTIES и подходы, например, разделение на профили и среды, создание скриптов сборки и развертывания.

Распределяют конфигурации по средам на среду разработки, тестовую, продуктивную и др.

Вносят конфигурации в источники данных, доступные для изменения без необходимости повторной сборки приложения или перезапуска.

#### Процесс менеджмента информации

Цель процесса менеджмента информации состоит в своевременном предоставлении заинтересованным сторонам релевантной, своевременной, полной, достоверной информации в течение жизненного цикла системы. В рамках данного процесса реализуется создание, сбор, преобразование, хранение, поиск, распространение и использование информации [2].

Управление технической, проектной и пользовательской информацией может осуществляться следующими способами.

В виде wiki-страниц в таких системах как Redmine, OpenProject, полноценных wiki-движков, например, MediaWiki или DokuWiki.

В виде баз знаний, построенных как систематизированные наборы файлов, страниц или заметок OneNote или ведущихся в специализированных системах управления знаниями (Knowledge Management Systems, KMS), таких как Atlassian Confluence, Notion, Obsidian, Helpy или Documize, Gollum.

Путем хранения документов в общем доступе с помощью систем управления контентом (ECM-систем), таких как NextCloud, OwnCloud, Alfresco, SharePoint или облачных хранилищ Google Docs, Облако mail.ru.

Непосредственно в исходном коде проекта в виде markdown-файлов. Общепринятым способом является размещение файла Readme.md в git-репозитории проекта.

Проектную, организационную и информацию из приглашений хранят в системах управления контентом, например, NextCloud, OwnCloud, Alfresco, SharePoint, при этом целесообразно использовать облачные хранилища или сетевые каталоги с заданной структурой.

### Процесс измерений

Цель процесса измерений заключается в сборе, анализе и составлении отчетов о данных, относящихся к разработанным продуктам и процессам, реализованным в пределах определенного организационного подразделения, для поддержки эффективного менеджмента процессов и объективной демонстрации качества этих продуктов [2].

В рамках данного процесса идентифицируется, что и в каких единицах необходимо измерять. Как правило, измерить можно параметры процесса и параметры продукта.

В качестве метрик процесса часто используется простейшая информация об активности в GitLab или GitHub с указанием количества пушей (push) в репозитории, принятых merge request, комментариев и т.д., информация о количестве закрытых задач в Jira, Redmine или ином трекере задач.

Могут использоваться различные отчеты agile-методологии: сгорание задач (burndown), накопительная диаграмма потока (cumulative flow), производительность

(velocity), время от появления до поставки (lead time) и другие [3].

Измерение параметров продукта как правило заключается в расчете определенных метрик, например: покрытия требований, покрытия кода, цикломатической сложности. Существуют системы метрик, включающие отношение созданных и закрытых дефектов, состава релизов, коэффициент ошибок, время жизни дефектов и т.д. [6]. Для работы с данными метриками может быть использован такой инструмент как TeamMeter [6].

Указанные метрики, как правило, фиксируют текущую ситуацию и дают возможность в некоторых случаях проводить оценки «по аналогу». Для анализа причин и выявления неочевидных закономерностей используют сочетания метрик и паттерны, основанные на анализе этих метрик [7]. Для этого могут быть применены такие инструменты как CodeScene, Monocle, CodeClimate Velocity, Waydev, Pluralsight Flow, LinearB, GitClear [7].

Качество кода оценивается с помощью статических или динамических анализаторов, анализа производительности или различных видов тестирования [16]: модульного, интеграционного, функционального нагрузочного и т.д.

### Заключение

В настоящей статье описаны основные модели разработки программного обеспечения и основные процессы, дан краткий обзор инструментов, а также некоторых методов и практических приемов применяемых для решения задач, относящихся к категории процессов проекта. Подробно описаны методы и приемы работы с рисками.

Таким образом, модели разработки программного обеспечения являются родовым понятием по отношению к различным стандартам и методологиям (абстрактное-конкретное, отношение иерархии), стандартны и методологии находятся в отношении корреляции (тождество и противопоставление). Процессы являются частью стандартов (принадлежность, отношение агрегации), вместе с тем, процессы разных стандартов могут коррелировать, или быть синонимами (тождество и противопоставление).

Процессы включают классы задач и методы решения (принадлежность, отношение агрегации), которые имплементируются инструментами (объект-действие-субъект, процессуальность), то есть классами систем и конкретными системами (абстрактное-конкретное, отношение иерархии «Род-Вид»). Для категории процессов проектов можно выделить следующие основные виды систем: системы управления проектами и задачами; системы расчета метрик; системы управления знаниями;

системы управления контентом; системы управления конфигурациями.

Системы имеют свойства и применимы в конкретной среде (принадлежность, объект-свойство, объект-пространство реализации). Классы решаемых задач и формы их решения в конкретных системах описываются семантическими отношениями «Термин-способ выражения» и «Термин-способ представления».

Инструменты и методы, применяемые в процессах, описываются функциональными отношениями: про-

цесс — действие, инструмент — применение, риск — действие, риск — условие возникновения, метрики/данные — действия, метрики/данные — величины.

Таким образом, анализ категории процессов проектов приводит к выявлению ряда объектов и основных отношений между ними.

Статья является первой частью работы по анализу процессов жизненного цикла программного обеспечения. В следующей части предполагается провести обзор процессов категории «Технические процессы».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Перл И.А. Введение в методологию программной инженерии / И.А. Перл О.В. Калёнова — СПб, Изд-во ИТМО, 2019—53 с.
2. ГОСТ Р ИСО/МЭК 12207—2010 «Информационная технология. Системная и программная инженерия. Процессы жизненного цикла программных средств»
3. Метрики в Scrum и Kanban [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/post/173565/> (Дата обращения: 05.10.2022).
4. Technical Debt [Электронный ресурс]. URL: <https://martinfowler.com/bliki/TechnicalDebt.html> (Дата обращения: 05.10.2022).
5. Найханова Л.В. Технология создания методов автоматического построения онтологий с применением генетического и автоматного программирования [Текст] / Л.В. Найханова. — Улан-Удэ: Издательство БНЦ СО РАН, 2008. — 287 с.
6. Сказ про то, как мы метрики качества внедряли [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/company/tinkoff/blog/684608/> (Дата обращения: 05.10.2022).
7. Покажи мне свой Git, и я скажу, кто ты [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/company/oleg-bunin/blog/691468/> (Дата обращения: 05.10.2022).
8. Холистическое управление знаниями в IT-компаниях [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/company/oleg-bunin/blog/491884/> (Дата обращения: 08.10.2022).
9. Гаврилова, Т.А. Управление знаниями с российским акцентом: победы и поражения / Т.А. Гаврилова, А.И. Алсуфьев, Л.О. Кокоулина // Инновации. — 2017. — № 1(219). — С. 59—69. — EDN YLZLOJ.
10. Николаенко, В.С. Внедрение риск-менеджмента в IT-проекты / В.С. Николаенко // Государственное управление. Электронный вестник. — 2016. — № 54. — С. 63—88. — EDN VODSNF.
11. Об оценках сроков в разработке ПО [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/post/506486/> (Дата обращения: 10.10.2022).
12. Config as Code: What is it and how is it beneficial? [Электронный ресурс]. URL: <https://octopus.com/blog/config-as-code-what-is-it-how-is-it-beneficial> (Дата обращения: 10.10.2022).
13. GitOps — что это такое и с чем его едят? [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/company/oleg-bunin/blog/690544/> (Дата обращения: 10.10.2022).
14. Merging [Электронный ресурс]. URL: [https://web.mit.edu/gnu/doc/html/cvs\\_9.html](https://web.mit.edu/gnu/doc/html/cvs_9.html) (Дата обращения: 10.10.2022).
15. Рабочий процесс Gitflow Workflow [Электронный ресурс]. URL: <https://www.atlassian.com/ru/git/tutorials/comparing-workflows/gitflow-workflow> (Дата обращения: 11.10.2022).
16. Теория тестирования ПО просто и понятно [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/post/587620/> (Дата обращения: 12.10.2022).
17. Близнец И.А. Интеллектуальная собственность в современном мире: монография / под ред. И.А. Близнеца. — М.: Проспект, — 2016. — 672 с.
18. Introducing the Free Java License [Электронный ресурс]. URL: <https://blogs.oracle.com/java/post/free-java-license> (Дата обращения: 12.10.2022).
19. Что такое CVE и какие угрозы там хранятся? [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/company/pvs-studio/blog/678410/> (Дата обращения: 12.10.2022).

© Тимофеев Александр Николаевич ( [tan@sibdigital.net](mailto:tan@sibdigital.net) ), Евдокимова Инга Сергеевна ( [evdinga@gmail.com](mailto:evdinga@gmail.com) ),  
 Хаптахаева Наталья Баясхалановна ( [kharpb@gmail.com](mailto:kharpb@gmail.com) ), Сенотрусова Анастасия Александровна ( [saa@sibdigital.net](mailto:saa@sibdigital.net) ).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# МЕТОДИКА ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ДРОБНОЙ МОДЕЛИ

## METHOD FOR IDENTIFYING THE PARAMETERS OF A FRACTIONAL MODEL

**A. Khvorova  
V. Pirozhkov  
T. Aleroev**

*Summary.* The paper considers one of the problems of solving inverse problems of equations containing a derivative of fractional order. A number of methods for identifying parameters of fractional models arising in various problems of mechanics, oscillation theory and hydrodynamics are described. These techniques are used for the first time in such tasks and are distinguished by their ease of use, and can also be extended to solving many problems in other fields of science.

*Keywords:* fractional order differential equation, inverse problem of solving a differential equation, mathematical model of viscoelasticity, identification of a fractional order derivative parameter.

**Хворова Алла Николаевна**

Национальный исследовательский Московский государственный строительный университет,  
Москва  
attemp2016@gmail.com

**Пирожков Виктор Григорьевич**

Доцент, профессор, РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина, Москва

**Алероев Темирхан Султанович**

Доктор физико-математических наук, профессор, Национальный исследовательский Московский государственный строительный университет), Москва

*Аннотация.* В работе рассматривается одна из проблем решения обратных задач уравнений, содержащих производную дробного порядка. Излагается ряд методик идентификации параметров дробных моделей, возникающих в различных задачах механики, теории колебаний и гидродинамики. Данные методики впервые применяются в подобных задачах и отличаются своей простотой в использовании, а также могут быть распространены на решения многих задач в других областях науки.

*Ключевые слова:* дифференциальное уравнение дробного порядка, обратная задача решения дифференциального уравнения, математическая модель вязкоупругости, идентификация параметра производной дробного порядка.

**В** течение последних нескольких десятилетий уравнения дробного порядка успешно использовались для моделирования различных физических процессов.

Важно отметить, что решение как прямых, так и обратных задач для дробных дифференциальных уравнений — очень важная проблема. В настоящее время, для решения прямых задач наряду с аналитическими методами широко используются и численные методы. А вот проблема идентификации параметров дробных моделей в основном решается на теоретическом уровне (методом спектрального анализа). В работах Т. Алероева и С. Ерохина [1] предложен принципиально новый метод, где параметры модели определяются исходя из нескольких характерных точек, полученных в эксперименте, путем подстановки значений деформации в аналитические решения соответствующих задач.

Обе части этой методики неразрывно связаны — идентификация параметров осуществляется путем решения большого количества прямых задач. Все это подтверждает актуальность данного исследования.

В данной работе приводится методика идентификации для дробных моделей, возникающих в механике, в теории колебаний и в гидродинамике.

### 1. Определение параметров модели исходя из нескольких характерных точек, полученных в эксперименте, путем подстановки значений деформации в аналитические решения соответствующей задачи

В общем виде физические соотношения вязкоупругого элемента конструкции можно описать с использованием производных дробного порядка [2]:

$$\sigma(t) + \sum_{i=1}^m b_i D^{\alpha_i} \sigma(t) = E_0 \varepsilon(t) + \sum_{j=1}^n E_j D^{\beta_j} \varepsilon(t) \quad (1.1)$$

где  $\sigma(t)$  — напряжение, а  $\varepsilon(t)$  — деформация в момент времени  $t$ ,  $b_i, E_j, \alpha_i, \beta_j$  — параметры соотношений, а  $D^p$  — оператор дробного дифференцирования порядка  $p$  [2].

Формулировка уравнений движения с использованием производных дробного порядка требует задания не более пяти эмпирических параметров. Это меньше, чем обычно требуется при математическом моделировании линейного вязкоупругого тела, поскольку это соотношение согласуется с основными физическими законами рассматриваемого явления. Таким образом, метод математического моделирования, основанный на производных дробного порядка, является привлекательным для инженерных расчетов. В большинстве случаев число требуемых параметров будет даже меньше пяти.

Как показано в [2], для моделирования многих вязкоупругих материалов достаточно ограничиться соотношением

$$\sigma(t) + bD^\alpha \sigma(t) = E_0 \varepsilon(t) + E_1 D^\beta \varepsilon(t), \quad (1.2)$$

которое, при отсутствии мгновенной упругости, что характерно для большинства полимеров, сводится к более простому соотношению

$$\sigma(t) = E_1 D^\beta \varepsilon(t),$$

где  $\sigma(t)$  — напряжение, а  $\varepsilon(t)$  — деформация,  $E_1$  и  $0 < \beta < 1$  — параметры материала. Здесь оператор  $D^\beta$  — оператор дробного дифференцирования в определении Капуто [2].

Прежде всего отметим, что в математическом моделировании под идентификацией подразумевается нахождение параметров модели и ее структуры, обеспечивающей адекватное соответствие выходных данных объекта и модели при одинаковых входных воздействиях. Подход к построению модели на основе идентификации называют также экспериментальным подходом, в отличие от аналитического, когда модель определяется на основе основных законов механики, химии и т.д. В зависимости от объема исходной информации об исследуемом объекте подходы и методы идентификации можно рассматривать в широком смысле, когда неизвестна структура объекта (непараметрическая или структурная идентификация); или в узком смысле, когда стоит задача оценки параметров модели известной структуры (параметрическая идентификация).

Под идентификацией в дальнейшем будем подразумевать определение параметров моделей, предполагая, что уравнения этих моделей заранее известны.

Для соотношения (1.2) возникает важная обратная задача параметрической идентификации — определения параметра  $\beta$  по экспериментальным данным. Так как точное вычисление дробных производных от большинства даже элементарных функций невозможно, то в общем случае эта задача достаточно сложна и именно поэтому проблема определения параметров моделей остается мало изученной.

И практически не существует методов параметрической идентификации для моделей, основанных на операторах дробного дифференцирования, что служит основным препятствием проникновению идей дробного исчисления в механику, химию и т.д.

Так, в фундаментальных работах [1]- [2] параметры уравнений для стекла Corning 10 определяются путем наилучшего среднеквадратического приближения экспериментальных данных и решений, полученных в результате математического моделирования. Такой подход требует большого числа экспериментальных данных, что предполагает наличия значительных лабораторных мощностей.

В работах [3]- [6], почти одновременно для параметрической идентификации уравнения ползучести была предложена номографическая методика сравнения экспериментальной зависимости с различными модельными кривыми с известными параметрами. Этот метод, как показывает, работа автора [6] весьма трудоемок и обладает большой погрешностью, а также сопряжен с возможными ошибками. Следует отметить, что параметр  $\beta$  определенный номографической методикой автором в работе [6] приблизительно равнялся 0,65, а тот же параметр  $\beta$ , вычисленный с помощью методики, основанной на теореме существования и единственности (которая приводится автором в той же работе) равнялся 0,63, то показывает довольно существенную ошибку, которую дает номографическая методика.

Большой теоретический интерес представляет работа [5], посвященная разработке методов параметрической идентификации дробных дифференциальных операторов на основе математического моделирования в форме разностных уравнений. К недостаткам этой работы стоит отнести небольшое количество экспериментальных данных, не позволяющее в полной мере оценить эффективность предлагаемых методик. К тому же сами предлагаемые методики достаточно сложны и требуют специального программного обеспечения для работы.



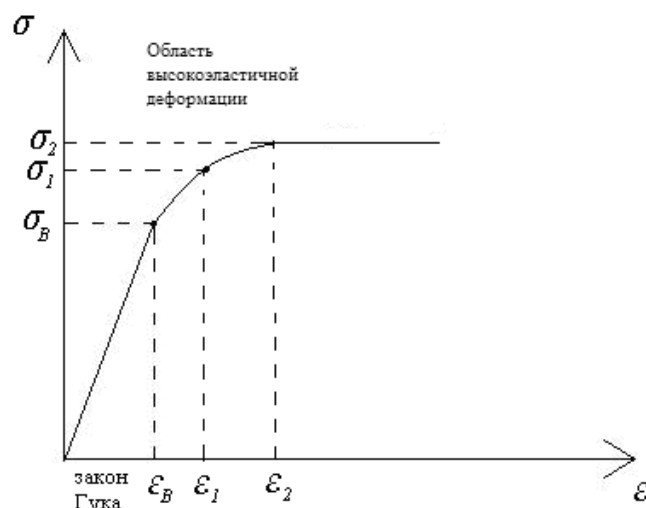


Рис. 1. Вычисление параметра вязкоупругого материала

Таким образом, возникает задача разработки новых эффективных методик параметрической идентификации моделей, описываемых при помощи дифференциальных уравнений дробного порядка. Другими словами, задачу можно сформулировать следующим образом: имея выборку экспериментальных данных процесса, описываемого при помощи дифференциального уравнения с дробной производной, необходимо определить параметры данного процесса, в частности, порядок этой дробной производной.

Задача особенно актуальна, когда у исследователя нет возможности получить дополнительные экспериментальные данные (эксперимент закончен или нет контакта с экспериментатором) и строго выполнить все стадии процесса параметрической идентификации (формирование испытательного сигнала, планирование и проведение эксперимента, определение требования к данным наблюдений и т.д.)

Проблема параметрической идентификации решалась автором в начале с помощью номографической методики. В работе [6] впервые было предложено для параметрической идентификации использовать теорему существования и единственности для уравнения (1.2), что позволило привести формулы для вычисления параметров модели.

Как было отмечено ранее, в ходе изучения напряженно-деформированного состояния полимерных пленок [7] образцы растягивались с постоянной скоростью, одновременно проводились замеры напряжения, т.е. можно записать

$$\varepsilon(t) = kt. \tag{1.3}$$

Конечно, в природе деформация  $\varepsilon(t)$  — функция далеко не линейная. Но если удастся установить параметр  $\beta$  для случая линейного нагружения, то, по теореме существования и единственности решения задачи Коши для уравнения дробного порядка можно утверждать, что этот параметр является инвариантным и не зависит от вида функции  $\varepsilon(t)$ .

Рассмотрим уравнение (1.2), если растяжение материала задается линейно (1.3). Принимая во внимание известную формулу

$$D^\beta t = \frac{t^{1-\beta}}{\Gamma(2-\beta)}, \tag{1.4}$$

получаем

$$\sigma(t) = \frac{kE_1}{\Gamma(2-\beta)} t^{1-\beta} = \frac{k^\beta E_1}{\Gamma(2-\beta)} [\varepsilon(t)]^{1-\beta} \tag{1.5}$$

Обозначив

$$A = \frac{k^\beta E_1}{\Gamma(2-\beta)} \tag{1.6}$$

можно записать

$$\sigma(t) = A[\varepsilon(t)]^{1-\beta}. \tag{1.7}$$

Таким образом, в этом случае напряжение зависит от деформации по степенному закону, что соответствует экспериментальным данным.

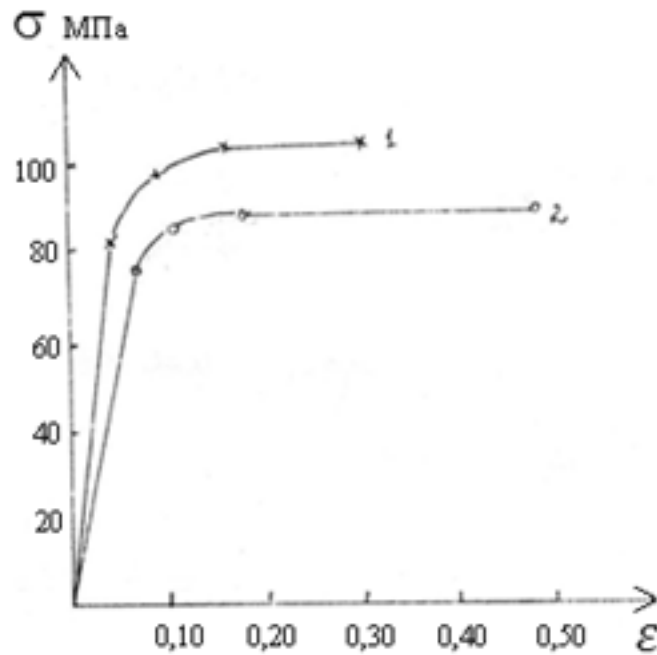


Рис. 2. Зависимость «напряжение-деформация» для образцов полимерных пленок: 1 — ТХД, 2 — диан (взяты из статьи Кехарсаевой Э.Р. Модель деформационно-прочностных характеристик хлорсодержащих полиэфиров на основе производных дробного порядка «Пластмассы» № 3,2001)

Формула (1.2) описывает деформацию материала в области высокоэластичной деформации (рисунок 1), т.е. при  $\sigma > \sigma_B$ . Соотношение (1.7) справедливо, если начало координат находится в точке предела вынужденной эластичности  $(\epsilon_B, \sigma_B)$ .

В точке вынужденной эластичности кривая напряжение-деформация становится выпуклой вверх, т.е.  $\sigma''(\epsilon) < 0$ . Имея массив исходных экспериментальных данных  $\{\sigma_i, \epsilon_i\}$ , где  $t_i = ih; \sigma_i = \sigma(t_i); \epsilon_i = kt_i$ , можно сформулировать критерий для этой точки:

$$\sigma''(t_i) \approx \frac{\sigma_{i-1} - 2\sigma_i + \sigma_{i+1}}{(kh)^2} < -\delta. \tag{1.8}$$

Пороговое значение  $\delta = 0.05$  установлено эмпирически. Наименьшее значение  $i$ , при котором выполняется условие (1.8) определяет точку вынужденной эластичности  $\epsilon_B = \epsilon_i; \sigma_B = \sigma_i$ .

Если, помимо критической точки  $(\epsilon_B, \sigma_B)$ , известны (рисунок 1) еще два результата измерений:  $(\epsilon_1, \sigma_1)$  и  $(\epsilon_2, \sigma_2)$ , то, обозначив  $\Delta\epsilon_1 = \epsilon_1 - \epsilon_B, \Delta\epsilon_2 = \epsilon_2 - \epsilon_B, \Delta\sigma_1 = \sigma_1 - \sigma_B, \Delta\sigma_2 = \sigma_2 - \sigma_B$ , можно записать систему

$$\begin{cases} \Delta\sigma_1 = A\Delta\epsilon_1^{1-\beta} \\ \Delta\sigma_2 = A\Delta\epsilon_2^{1-\beta} \end{cases} \tag{1.9}$$

Откуда получаем формулу для параметра соотношения (1.4):

$$\beta = 1 - \frac{\ln \frac{\Delta\sigma_2}{\Delta\sigma_1}}{\ln \frac{\Delta\epsilon_2}{\Delta\epsilon_1}} \tag{1.10}$$

Для примера возьмем диаграммы для двух материалов 1 — ТХД, 2 — диан.

По формуле (1.7) установлено, что для первого образца участок высокоэластичной деформации наступает при  $\epsilon_0 = 0,06, \sigma_0 = 82$ . Еще две точки возьмем  $\epsilon_1 = 0,10, \sigma_1 = 97; \epsilon_2 = 0,16, \sigma_2 = 103$ . Таким образом,  $\Delta\sigma_1 = 15, \Delta\sigma_2 = 21, \Delta\epsilon_1 = 0,04, \Delta\epsilon_2 = 0,10$ . По формуле (1.4.10) получаем  $\beta_1 = 0,63$ .

В статье [6] этот же параметр  $\beta_1$ , полученный этим же методом, был равен 0,65. Этот результат хорошо согласуется с полученным [7] путем аппроксимации экспериментальных кривых кривыми соответствующего дифференциального уравнения с дробными производными.

Для второго образца:  $\epsilon_0 = 0,08, \sigma_0 = 76$ . Еще две точки возьмем  $\epsilon_1 = 0,11, \sigma_1 = 84; \epsilon_2 = 0,18, \sigma_2 = 86$ . Таким образом,  $\Delta\sigma_1 = 8, \Delta\sigma_2 = 10, \Delta\epsilon_1 = 0,03, \Delta\epsilon_2 = 0,10$ . По формуле (1.10) получаем  $\beta_2 = 0,815$ .

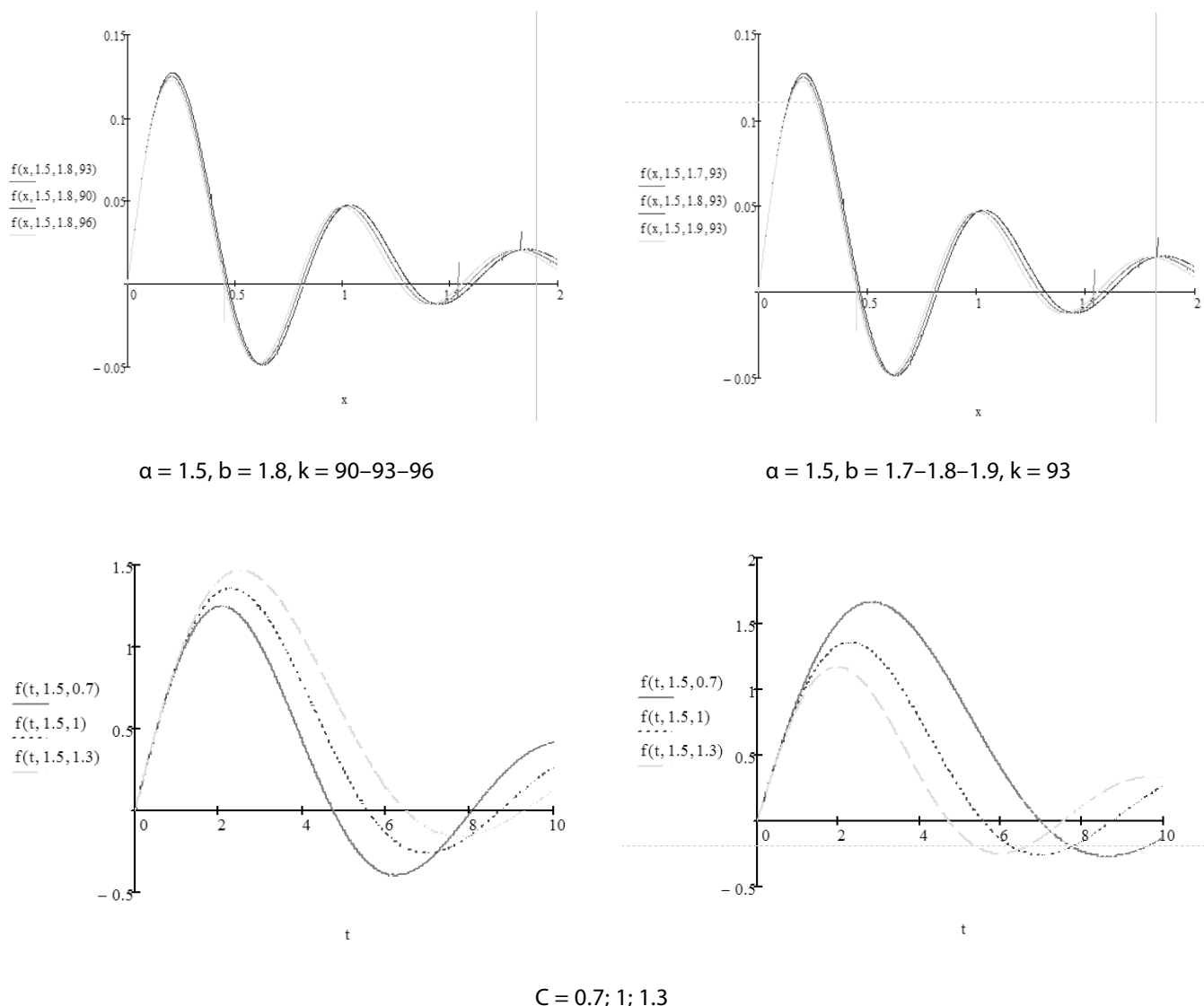


Рис. 3

**2. Метод параметрической идентификаций порядка дробной производной в уравнении Бегли-Торвика, описывающее движение гранул полимербетона**

Математическая модель изменения деформационно-прочностных характеристик полимербетона при нагружении. Исследовались образцы полимербетона на основе полиэфирной смолы (диан и дихлоангидрид — 1,1 — дихлор — 2,2 — диэтилен). Полимербетон рассматривается, как набор гранул минерального наполнителя, в вязкоупругой среде. Движение гранулы описывается уравнением (2.1), где  $b$  — модуль вязкости смолы,  $k$  — модуль жесткости смолы,  $\alpha$  — параметр вязкоупругости среды, —сила, воздействующая на полимербетон.

$$y(x)'' + bD^\alpha y(x) + ky(x) = F(x) \tag{2.1}$$

Для идентификации параметра дробного дифференцирования были построены графики решения задачи Коши

$$\begin{aligned}
 my'' + bD_{ox}^{\alpha+1} y + ky &= f(x), \\
 y(0) = 0, \quad y'(0) &= \gamma,
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

Принимая  $m=1$ , а  $\alpha=1.5$ , построим графики при различных  $b, k$  (рис. 3).

Анализ этих графиков показывает, что для определения порядка дробной производной достаточно выбрать интервал, на котором эти графики заведомо не пересекаются. Взяв любую точку из этого интерва-

Таблица 1

(0,46; 1,03)	(0,47; 1,02)	(0,48; 1,0198)	(0,49; 1,018)	(0,50; 1,0178)
(0,51; 0,93)	(0,52; 0,83)	(0,53; 0,5)	(0,54; 0,2)	(0,55; 0,18)
(0,56; -0,01)	(0,57; -0,3)	(0,58; -0,61)	(0,59; -0,93)	(0,60; -0,96)
(0,61; -0,21)	(0,62; -0,8)	(0,63; 0,21)	(0,64; 0,24)	(0,65; 0,301)
(0,66; 0,32)	(0,67; 0,38)	(0,68; 0,41)	(0,69; 0,43)	(0,70; 0,431)

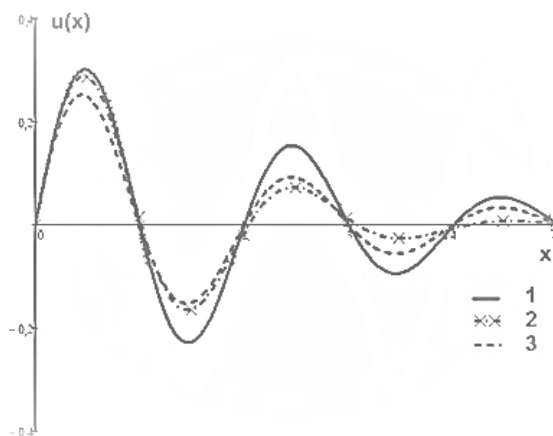


Рис. 4. Решение задачи при различных значениях  $\alpha$ .

ла, смотрим, чему равно значение решения в этой точке. И это значение сравниваем с экспериментальными данными. Экспериментальные данные в нашем случае, выглядят следующим образом (таблица 1).

Чтобы выбрать интервал, где графики соответствующих решений, заведомо не пересекаются, приведем графики решений соответствующих задач при различных значениях порядка дробного дифференцирования.

$$\alpha = 0, \alpha = 0.1, \alpha = 0.2, \dots, \alpha = 1$$

Из рисунка 4 следует, что за искомый промежуток можно взять интервал [6,3; 6,8]. Берем любую точку из этого промежутка (в частности, можно взять точку 6,5) и вычисляем значение, полученной экспериментальным путем функции, моделирующего колебания полимербетона. Очевидно, что из нашего последнего рисунка следует, что порядок дробного оператора заключен в промежутке (1,4; 1,8), что хорошо согласуется с нашими экспериментальными данными.

**3. Математическая модель идентификации параметра дробной производной и прогнозирования результатов для уравнения движения жидкости в скважине**

Еще одним методом идентификации параметра дробной производной применялся в работе [1]. Он использовался для оценки адекватности математической модели применимой к задаче разработки нефтяной скважины и представленной в виде начальной задачи Коши для дифференциального уравнения дробного порядка с переменным коэффициентом.

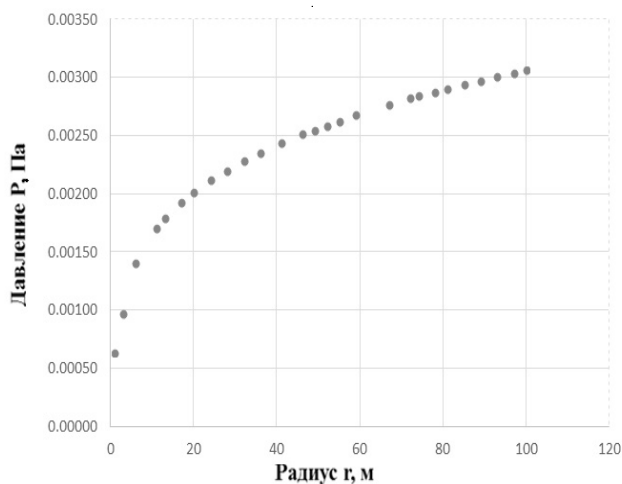
$$\left[ P'(r) D^\alpha P(r) \right]^2 = a(r) D^\alpha P + b(r), \quad 0 < \alpha < 1$$

$$P(0) = C \tag{3.1}$$

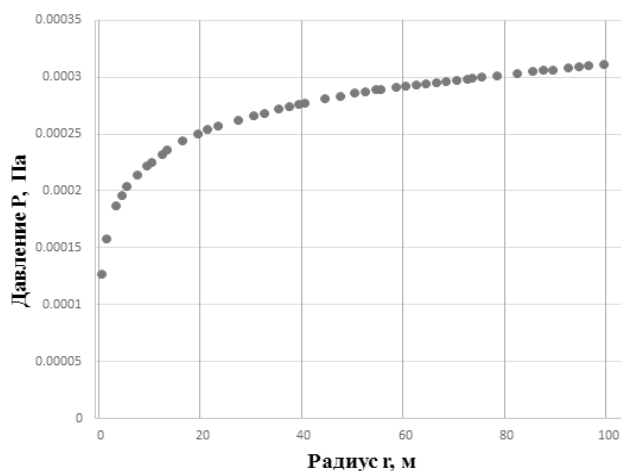
где  $P(r)$  — давление в скважине,  $\nabla P$  — градиент давления,  $\bar{v}$  — вектор скорости,  $k$  — проницаемость среды,  $v$  — модуль  $\bar{v}$ ,  $\beta$  — константа пропорциональности,  $r \in [r_c, r_k]$ ,  $r_c$  — радиус скважины,  $r_k$  — радиус контура питания.

Уравнение (3.1) описывает изменение давления в скважине при радиальном потоке жидкости с установившемся течением. Для упрощения начальное условие было принято  $P(0) = 0$ .

Каждая скважина имеет свои уникальные характеристики и свое значение  $\alpha$ . Параметр производной дробного порядка  $\alpha$  подбирается путем сопоставления данных обработки зависимости действующей толщины



Скважина № 1



Скважина № 2

Рис. 5. Эмпирические данные изменения давления P в призабойных зонах скважины № 1 и № 2.

пласта от градиента давления и решения уравнения (3.1) при различных значения  $\alpha$ .

В основе метода идентификации параметра производной лежит максимизация численного показателя качества математической модели — коэффициента детерминации ( $R^2$ ) для рассматриваемой функции. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) равен единицы при абсолютной сходимости зависимостей, полученных при решении дифференциального уравнения (3.1) и путем обработки экспериментальных данных скважины.

( $R^2$ ) определяется как:

$$R^2 = 1 - \frac{D_{ост}}{D_{общ}} \cdot \frac{n-1}{n-2}, \quad (3.2)$$

где  $n$  — количество рассматриваемых значений,  $n - 1$  — степень свободы для общей дисперсии ( $D_{общ}$ ),  $n - 2$  — степень свободы для остаточной дисперсии ( $D_{ост}$ ):

$$D_{ост} = \sum_1^n (P_{r_i}^u - P_{r_i}^э). \quad (3.3)$$

$P_{r_i}^u$  — значения давлений в точках  $r_{ij}$ , полученные при численном решении задачи (3.1),  $P_{r_i}^э$  — измерения полученное при экспериментальном исследовании скважины,  $n$  — количество данных.  $D_{общ}$  — общая дисперсия  $\bar{P}$  — среднее значение экспериментальных измерений:

Таблица 2. Расчетные значений коэффициентов детерминации

Номер скважины	Порядок производной	$D_{ост}$	$D_{общ}$	$R^2$
Скважина № 1	$\alpha = 0.653$	$8.138 \cdot 10^{-7}$	0.000524	0.99545
Скважина № 2	$\alpha = 0.762$	$7.83181 \cdot 10^{-7}$	0.000622	0.99873

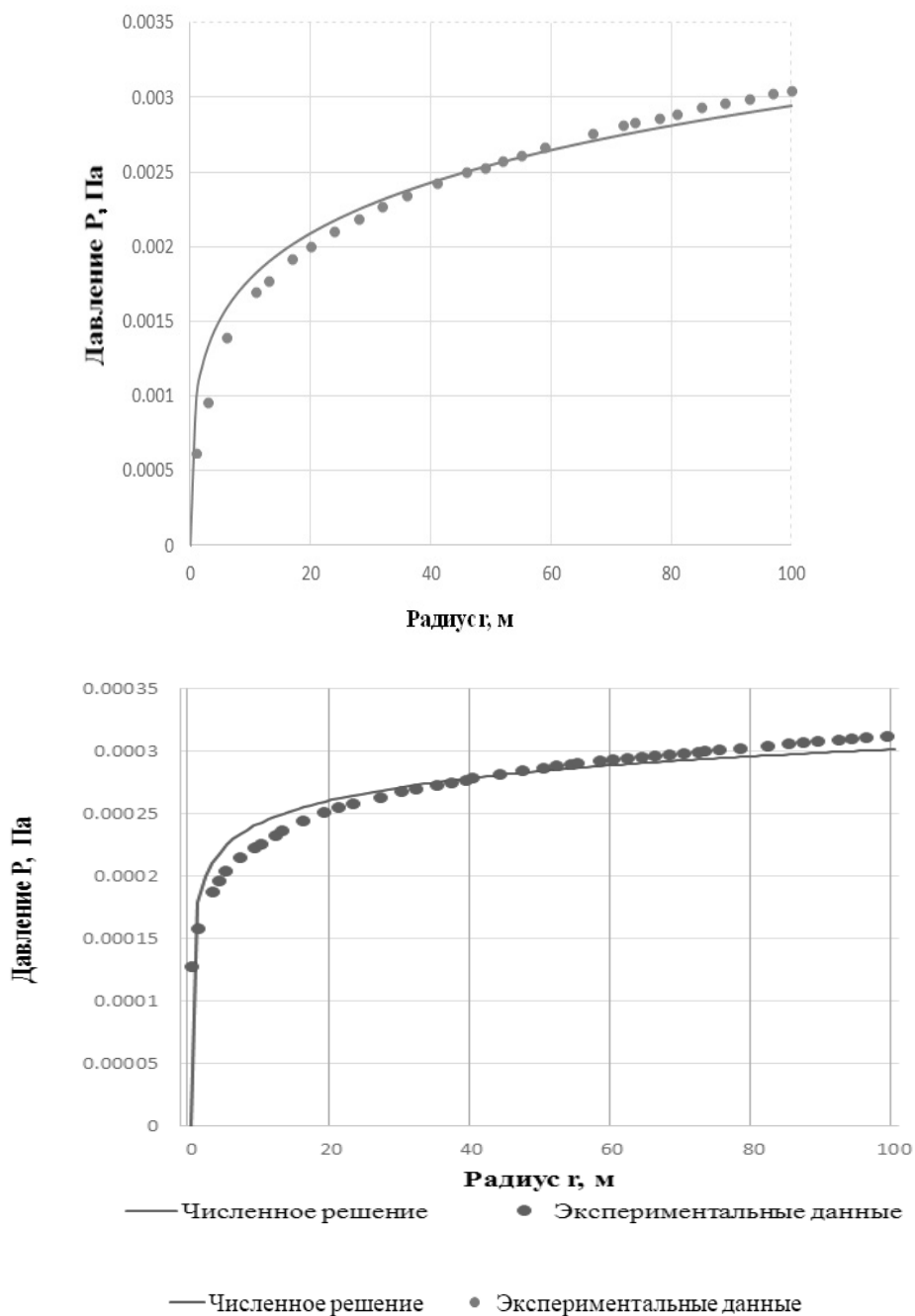


Рис. 5. Точечный график соответствует экспериментальны данным, сплошная линия соответствует результатам математической модели.

$$D_{\text{общ}} = \sum_1^n (P_{r_i}^{\alpha} - \bar{P}) \quad (3.4)$$

Для задачи идентификации параметра производной дробного порядка  $\alpha$  в работе [8] рассматривались индикаторные кривые давлений в призабойных зонах нескольких скважин полученные путем обработки экспериментальных данных. На рисунке 5 приведены зависимости результатов расчета давлений на расстоянии  $r$  от ствола скважин под номером 1 и 2.

Решая уравнение (3.1) и принимая различные значения параметра  $\alpha$  было построено ряд зависимостей. Учитывая во внимания данные, представленные на рисунке 4 был определен коэффициент детерминации для каждого решения с разными значениями  $\alpha$ . Параметр  $\alpha$  принимался такой, для которого коэффициент детерминации был ближе к 1. По результатам анализа для скважины № 1  $\alpha = 0.653$ , для скважины № 2  $\alpha = 0.762$ .

В таблице 2 приведены рассчитанные значения показателя качества модели —  $R^2$ , необходимые для идентификации параметра  $\alpha$  двух рассматриваемых скважин. Значимость коэффициента качества модели

подтверждена с помощью критерия Фишера на уровне значимости 0.05 для скважины № 1 ( $F_{кр} = 1.9472$ ;  $F_{набл} = 210.3656$  при  $k_1=26$ ,  $k_2=25$ ) и для скважины № 2 ( $F_{кр} = 1.6475$ ;  $F_{набл} = 786.4016$  при  $k_1=45$ ,  $k_2=44$ ). Отвергается основная гипотеза о незначимости показателя качества  $R^2$ :  $H_0: R^2 = 0$  и принимается конкурирующая гипотеза о значимости  $R^2$ :  $H_1: R^2 \neq 0$ . Значения расчетных параметров, в том числе и производных дробного порядка  $\alpha$  приведены в таблице 3.

Из таблицы 2 наблюдаем, что значения  $R^2$  для скважины № 1 и № 2 близки к единице, а значит построения математической модели и ее идентификация является эффективным инструментом для решения рассматриваемой задачи.

## ВЫВОДЫ

Приведенные в данной статье три метода идентификации параметра дробной производной успешно были использованы для решения практических задач в различных областях науки. Данные методы показали свою эффективность и хорошо согласуются с экспериментальными данными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин С., Алероев Т. «Параметрическая идентификация порядка дробной производной модели Бегли-Торвика», матем. моделирование, 30:7, 2018
2. Бэгли Р.Л., Торвик П. Дж. Дифференциальное исчисление, основанное на производных дробного порядка — новый подход к расчету конструкций с вязкоупругим демпфированием. Аэрокосмическая техника т. 2 № 2, 1984. — с. 84–91.
3. Ерохин С.В., Алероев Т.С., Фриштер Л.Ю. Задача Штурма-Лиувилля для уравнения осциллятора с вязкоупругим демпфированием. International Journal for Computational Civil and Structural Engineering Volume 11, Issue 3, 2015, стр. 77–81.
4. Ерохин С.В., Алероев Т.С., Фриштер Л.Ю., Колесниченко А.В. Параметрическая идентификация математической модели вязкоупругих материалов с использованием производных дробного порядка. International Journal for Computational Civil and Structural Engineering Volume 11, Issue 3, 2015, стр. 82–85.
5. Ерохин С.В. Модели ползучести и релаксации материалов с использованием производных дробного порядка. Строительная механика инженерных конструкций и сооружений. № 6. Москва. 2014. — с. 35–39.
6. Ерохин С.В. Модель деформаций вязкоупругих материалов. Труды международной научно-практической конференции «Инженерные системы — 2010». Москва, РУДН 2010. — с. 378–391.
7. Ерохин С.В., Гачаев А.М. Модель деформаций вязкоупругих материалов. Строительная механика инженерных конструкций и сооружений. № 1. Москва. 2011. — с. 36–39.
8. Алероев Т.С., Хворова А.Н. Математическая модель идентификации параметра дробной производной и прогнозирования результатов для уравнения движения жидкости в скважине. Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. серия: механика предельного состояния. 2021. № 2 (48). с. 72–79.
9. Хворова А.Н., Ерохин С.В. Математическая модель просачивания жидкости в трещиноватом слое. Научно-технический вестник Поволжья. 2020. № 1. с. 138–141.

© Хворова Алла Николаевна ( attempt2016@gmail.com ),

Пирожков Виктор Григорьевич, Алероев Темирхан Султанович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# СПОСОБ ГРАФИЧЕСКОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ТУШЕНИИ ПОЖАРА

## METHOD OF GRAPHICAL INTERPRETATION OF MANAGEMENT INFORMATION DURING FIRE EXTINGUISHING

**M. Shevtsov  
A. Denisov  
A. Voloshenko  
S. Lebedev**

*Summary.* A method is presented for describing information flows in a fire by means of graphical interpretation of the work cycles of firefighting participants by constructing an incidence matrix. The actions of fire and rescue units at the place of the call to extinguish the fire and interact with life support services have been formalized. The work is a continuation of the authors' research based on the example of building an automaton with store memory described in earlier works.

*Keywords:* incident matrix, decision-making, graph, fire extinguishing manager, management information flows, fire and rescue units, life support services.

**Шевцов Максим Викторович**

Кандидат технических наук, Академия ГПС МЧС  
России

shevtsovmv@mail.ru

**Денисов Алексей Николаевич**

Доктор технических наук, профессор, Академия ГПС  
МЧС России

**Волошенко Алексей Анатольевич**

Академия ГПС МЧС России

**Лебедев Сергей Павлович**

Главное управление МЧС России по Ростовской  
области

*Аннотация.* Представлен способ описания потоков информации на пожаре посредством графической интерпретации тактов работы участников пожаротушения путем построения матрицы инцидентности. Формализованы действия пожарно-спасательных подразделений на месте вызова по тушению очага возгорания и взаимодействия со службами жизнеобеспечения. Работа является продолжением исследований авторов, основанных на примере построения автомата с магазинной памятью, описанных в более ранних работах.

*Ключевые слова:* матрица инцидентности, принятие решений, граф, руководитель тушения пожара, потоки управленческой информации, пожарно-спасательные подразделения, службы жизнеобеспечения.

**И**нформация в современном мире представляет собой важнейший ресурс, являющийся элементом потенциала практически любой организационной системы, предполагающий его эффективное применение для достижения поставленных целей [1].

Графы являются существенным элементом математических моделей в самых разнообразных областях науки и практики. Они помогают наглядно представить взаимоотношения между объектами и событиями в сложных системах [1].

Теоретико-графовые модели имеют широкое применение в математическом и инфографическом моделировании различных процессов и явлений. Особенную популярность они приобрели при решении задач управления социально-экономическими системами. Это обусловливается, во-первых, тем фактом, что графы представляют собой простейший вид структур, имеющих широкий спектр прикладных задач, а во-вторых, являются их интуитивной геометрической интерпретацией [2]. Математическая интерпретация процессов,

связанных с тушением пожаров и спасением людей, зачастую включает графические изображения различных состояний и переходов. В вопросах количественного и качественного описания управленческой информации также всё большую актуальность приобретают задачи разработки матрично-графовых моделей и алгоритмов, отображающих основные закономерности процедур взаимодействия всех должностных лиц при ликвидации пожара.

В ранних работах [3, 4] был предложен разработанный авторами алгоритм, сформированный на основе построения автомата с магазинной памятью, отображающий потоки управленческой информации, возникающие на месте вызова между пожарно-спасательными коллективами и иными участниками процесса пожаротушения, а также наглядный способ представления данного алгоритма в виде оперограммы процесса формализации потоков информации на пожаре.

С учетом открывшихся перспектив и желанием авторов продолжить указанные исследования [3, 4, 5, 6],







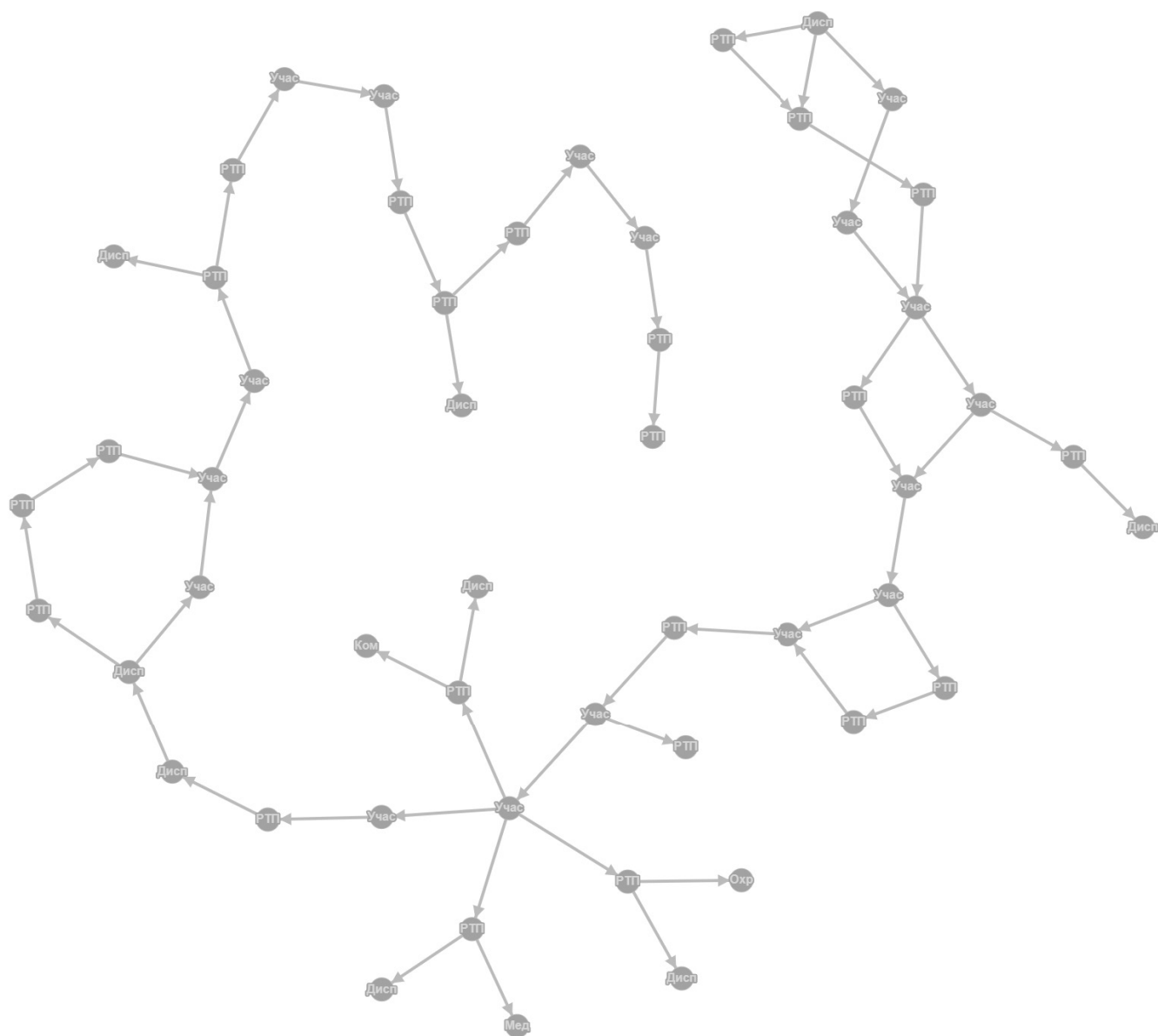


Рис. 1. Взаимодействие потоков управленческой информации на пожаре ранга № 1, представленное в виде ориентированного графа.

Условные обозначения:

РТП — вершина графа, характеризующая прием или передачу информации РТП;

Учас — вершина графа, характеризующая прием или передачу информации участниками пожаротушения;

Дисп — вершина графа, характеризующая прием или передачу информации диспетчером ПСЧ;

Охр — вершина графа, характеризующая прием или передачу информации службами охраны общественного порядка;

Мед — вершина графа, характеризующая прием или передачу информации бригадами медицинской помощи;

Ком — вершина графа, характеризующая прием или передачу информации коммунальными и аварийными службами.

в настоящей статье будет рассмотрена модель построения информационных потоков на месте вызова пожарного подразделения с помощью теории графов. Вследствие этого в ней будет представлен вариант создания графа потоков управленческой информации с использованием одной из форм его построения — матрицы инцидентности [7].

Различные методы построения упорядоченных связей ребер и дуг графов, являющимися двухэлементными подмножествами множества его вершин, позволяют проводить исследования с использованием функций матрицы инцидентности.

Это дает все основания предполагать, что совокупность всего комплекса задач, стоящих перед участниками пожаротушения, предопределяются элементами множеств, которые формируют отношения между ними (взаимосвязь вершин и ребер ориентированного графа).

Ребра графов являются не более чем двухэлементными подмножествами множества его вершин, а в дугах (ориентированных ребрах) эти вершины упорядочены, что отражается в матрице инцидентности графа приписыванием им чисел  $\pm 1$  — квадратных корней из единицы, имеющих нулевую сумму [8].

Так как ориентированный граф представляет собой совокупность множества вершин (строки матрицы) и множества направленных ребер (столбцы матрицы), преобразуем такты работы участников пожаротушения, описанные в работах [3, 4], в виде матрицы инцидентности. Элемент матрицы равен  $-1$ , когда вершина графа является началом его ребра, и равен  $1$  в том случае, когда вершина является концом ребра данного графа. Нулевой показатель в матричной строке обозначает, что дуга и вершина графа неинцидентны по отношению друг к другу.

Результаты данных теоретических измышлений позволили авторам попробовать воплотить в жизнь один из вариантов построения ориентированного графа, своей структурной целостностью повторяющий взаимосвязь тактов работы пожарно-спасательного коллектива и представителей служб жизнеобеспечения непосредственно на месте вызова. В основе данной конструкции положен алгоритм, описанный в работах [3, 4], а в качестве инструментария использовался один из доступных программных продуктов с графическим интерфейсом, позволяющим визуализировать процессы, основанные на матричном представлении графов. В качестве примера, матрица инцидентности в целях описания одного из наиболее типовых сценариев пожара ранга № 1 [3] может быть представлена в следующем виде.

На основании представленной матрицы инцидентности граф потоков управленческой информации будет выглядеть как на рис. 1:

Матричная модель проектирования графов потоков информации на пожаре позволяет определить:

- ◆ общую схему потоков информации;
- ◆ взаимосвязь элементов системы управления при выполнении задач пожаротушения;
- ◆ количество компонентов системы управления;
- ◆ оптимальное соотношение выполняемых оперативно-тактических действий и их исполнителей;
- ◆ порядок формирования конечного результата при осуществлении мероприятий по ликвидации огня и спасению людей и имущества;
- ◆ степень реагирования участников пожаротушения на внешние угрозы и опасности.

Структура графа и порядок его взаимосвязей могут являться одной из форм оценивания процедур принятия решений и количественных показателей управленческой информации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева, Т.С. Представление информационных потоков с помощью теории графов / Т.С. Николаева // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. — 2008. — № 51. — С. 108–111. — EDN JVVWIZT.
2. Черненький В.М., Гапанюк Ю.Е., Ревунков Г.И., Терехов В.И., Каганов Ю.Т. Метаграфовый подход для описания гибридных интеллектуальных информационных систем // Прикладная информатика. Т. 12. № 3 (69). М.: Изд-во Моск. фин.-пром. ун-та «Синергия», 2017. С 57–79.
3. Шевцов, М.В. Разработка алгоритма описания потоков информации между участниками пожаротушения методом контекстно-свободных грамматик / М.В. Шевцов, В.А. Онов // Научно-аналитический журнал Вестник Санкт-Петербургского университета Государственной противопожарной службы МЧС России. — 2021. — № 3. — С. 106–115.
4. Шевцов М.В. Применение графоаналитического метода в вопросах анализа потоков информации на месте вызова / Шевцов М.В., Денисов А.Н., Горбачёв И.Н. // Материалы VIII Международной научно-практической конференции «Пожаротушение: проблемы, технологии, инновации» в 2 ч. Ч. 1. — М.: Академия ГПС МЧС России. — 2022. — С. 233–237.
5. Шевцов М.В. Интегральная оценка руководства тушением пожара с использованием экспертной информации / Шевцов М.В., Денисов А.Н., Горбачёв И.Н. // Материалы VIII Международной научно-практической конференции «Пожаротушение: проблемы, технологии, инновации» в 2 ч. Ч. 1. — М.: Академия ГПС МЧС России. — 2022. — С. 237–242.

6. Денисов А.Н. и др. Метод оперативного управления пожарными подразделениями / Денисов А.Н., Журавлев Н.М., Захаревский В.Б., Шевцов М.В. // Проблемы управления безопасностью сложных систем: Труды XVII международной конференции. Москва, декабрь 2009 г. / Под ред. Н.И. Архиповой, В.В. Кульбы. М.: РГГУ.— 2009.— С. 323–327.
7. Бурков В.Н., Заложнев А.Ю., Новиков Д.А. Теория графов в управлении организационными системами. — М.: СИНТЕГ, 2001. — 124 с.
8. Блюмин С.Л. Оргиперграфы: матричные представления // Управление большими системами. Специальный выпуск 30.1 «Сетевые модели в управлении». — М.: ИПУ РАН, 2010. — с. 22–39.

© Шевцов Максим Викторович ( shevtsovmv@mail.ru ), Денисов Алексей Николаевич,  
Лебедев Сергей Павлович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Ростов-на-Дону

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЛИПТИЧЕСКИ ПОЛЯРИЗОВАННОГО СВЕТА С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НАНОСТРУКТУРОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ДЕФЕКТНЫЙ СЛОЙ

## MATHEMATICAL SIMULATION OF THE INTERACTION OF ELLIPTICALLY POLARIZED LIGHT WITH A PERIODIC NANOSTRUCTURE CONTAINING A DEFECT LAYER

V. Yatsyshen

*Summary.* The paper presents the results of modeling the process of reflection of elliptically polarized light from a nanostructure with a defect. It is shown that the angular spectra of the modulus of the complex ellipsometric parameter of the reflected wave have clearly defined maxima, which are achieved at  $\theta_i = 42^\circ$  and  $\theta_i = 50^\circ$ , respectively, for an ideal nanostructure and a structure with a defect. The maximum of this parameter in the second case is approximately 3 times greater than the maximum in the first. The arguments of the complex ellipsometric parameters for the two cases under study show significant differences in the range of incidence angles  $27^\circ \div 53^\circ$ . Both angular spectra of ellipsometric parameters demonstrate a pronounced difference depending on the angle of incidence for an ideal nanostructure and a structure with a defect, which can serve as a more subtle diagnostic tool compared to conventional reflection and transmission energy spectra. It is shown that the shape and nature of the polarization ellipse of elliptically polarized light reflected from the nanostructure are particularly sensitive to defects.

*Keywords:* periodic nanostructure, reflected wave defect, ellipsometric parameters, angular spectra, elliptical polarization.

Яцышен Валерий Васильевич

Профессор, Волгоградский государственный  
университет  
yatsyshen.valeriy@volsu.ru

*Аннотация.* В работе приводятся результаты моделирования процесса отражения эллиптически поляризованного света от наноструктуры с дефектом. Показано, что угловые спектры модуля комплексного эллипсометрического параметра отраженной волны имеют четко выраженные максимумы, которые достигаются при  $\theta_i = 42^\circ$  и  $\theta_i = 50^\circ$  соответственно для идеальной наноструктуры и структуры с дефектом. При этом максимум этого параметра во втором случае примерно в 3 раза превосходит максимум в первом. Аргументы комплексных эллипсометрических параметров для исследуемых двух случаев наблюдаются значительные отличия в области углов падения. Оба угловых спектра эллипсометрических параметров демонстрируют ярко выраженное различие в зависимости от угла падения для идеальной наноструктуры и структуры с дефектом, что может служить более тонким инструментом диагностики по сравнению с обычными энергетическими спектрами отражения и прохождения. Показано, что особую чувствительность к дефекту проявляет форма и характер эллипса поляризации отраженного от наноструктуры эллиптически поляризованного света.

*Ключевые слова:* периодическая наноструктура, отраженная волна дефект, эллипсометрические параметры, угловые спектры, эллиптическая поляризация.

Использование света эллиптической поляризации для диагностики наноструктур дает возможность использовать в полной мере векторный характер электромагнитного поля ([2–4]). Наряду с эллипсометрией, такое применение эллиптически поляризованного света, падающего на исследуемый объект, дает возможность более детальной диагностики материала по возникающему при отражении изменению параметров эллипса поляризации (см. [6]). В настоящей работе будет проведено моделирование процесса изменения характеристик эллипса поляризации при отражении и преломлении для периодической наноструктуры с дефектом. Будет показано, что использование эллиптически поляризованного света позволяет

выделить имеющийся в структуре дефект на фоне отражения от идеально периодической наноструктуры.

### Постановка задачи

На периодическую наноструктуру из воздуха падает плоская гармоническая световая волна эллиптической поляризации с длиной волны  $\lambda$ . Структура состоит из 5 повторяющихся пар диэлектрических слоев. Требуется провести анализ угловых спектров комплексного параметра эллипсометрии отраженного света, а также изменения формы эллипса поляризации при отражении света для случаев идеально периодической структуры и структуры с дефектом в первом слое.

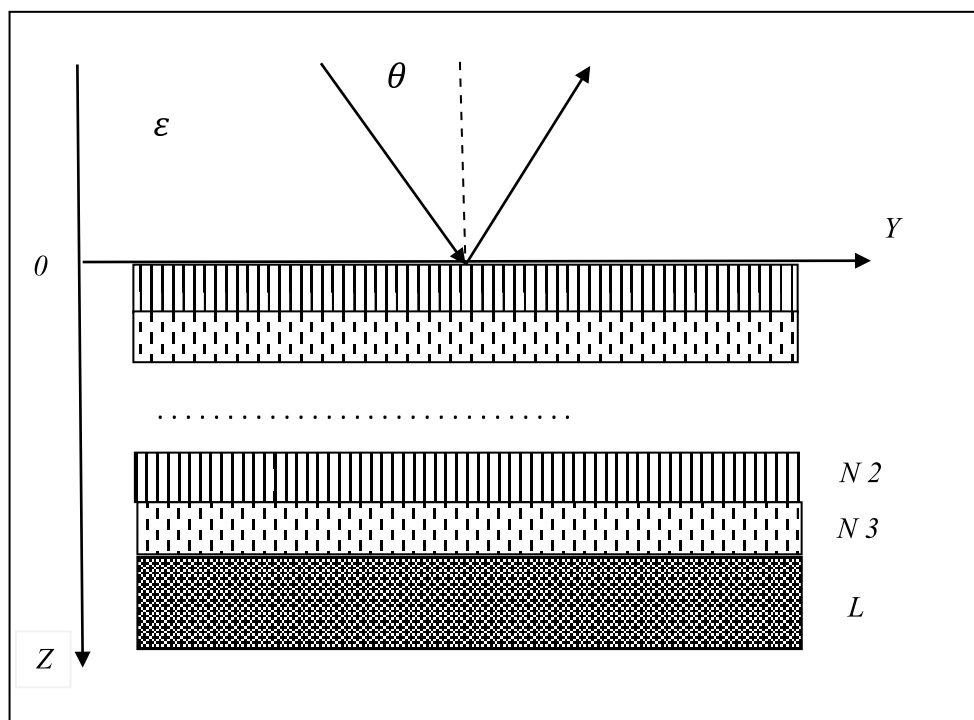


Рис. 1. Геометрия задачи об отражении света от периодической наноструктуры

### Метод решения

В основе решения задачи лежит метод характеристических матриц, впервые предложенный в монографии М. Борна и Э. Вольфа ([1]) и частично модифицированный для слоистых плазмонных, поляритонных и наноструктур автором настоящей статьи ([5–7]). Суть метода состоит в том, что из непрерывных на границе раздела проекций векторов поля образуются вектор-столбцы. Затем из уравнений Максвелла находится характеристическая матрица, связывающая эти векторы по обе границы одного слоя. Затем, с учетом непрерывности входящих в вектор-столбцы компонент полей, удается получить общую характеристическую матрицу всей слоистой среды ([6]).

### Полученные результаты и их анализ

Геометрия задачи изображена на рисунке 1. Здесь  $\theta_i$  — угол падения света;  $\varepsilon$  — диэлектрическая проницаемость первой среды; N2 и N3 это слои, образующие периодическую пару; L — подложка. Значения всех параметров приводятся ниже.

Для расчета были выбраны следующие параметры.  $\varepsilon_1 = 1$ ,  $\varepsilon_L = 2.3104$ ,  $\varepsilon_2 = 5.29$ ,  $\varepsilon_3 = 1.8225$ . Длина волны  $\lambda = 0.546$  мкм, толщины слоев N2 и N3 выбирались из условия:

$$n_2 d_2 = n_3 d_3 = \frac{\lambda}{k} \quad (1)$$

Здесь  $k$  — целое число, которое выбиралось из диапазона  $1 \div 5$ . В частности, при  $k = 2$  речь идет о полуволновой пластинке,  $n_2$  и  $n_3$  — показатели преломления слоев N2 и N3

$$n_2 = \sqrt{\varepsilon_2}, \quad n_3 = \sqrt{\varepsilon_3} \quad (2)$$

Ниже мы приводим результаты расчетов отражения и преломления световой волны от наноструктуры при  $k = 5$ , при этом для  $d_2$  и  $d_3$  получаются значения  $d_2 = 0,0475$  мкм,  $d_3 = 0,0809$  мкм. Расчет проводился для 2-х случаев: первый — когда имеется чисто периодическая наноструктура, второй — когда первый слой заменен на дефект с параметрами  $\varepsilon_d = 2.2$ ,  $d = 0.1$  мкм. Результаты расчетов угловых спектров наиболее важных параметров представлены на Рисунках 2–7. Здесь по оси абсцисс отложен угол падения  $\theta_i$  в градусах.

Мы видим, что эти угловые спектры имеют четко выраженные максимумы, которые достигаются при  $\theta_i = 42^\circ$  и  $\theta_i = 50^\circ$  соответственно. При этом максимум  $\text{moRd}$  примерно в 3 раза превосходит максимум  $\text{moR}$ . На Рисунке 3 — представлены аргументы комплексных эллипсометрических параметров для исследуемых двух случаев. Из Рисунка 3 видны значительные отличия этих параметров для двух случаев в области углов

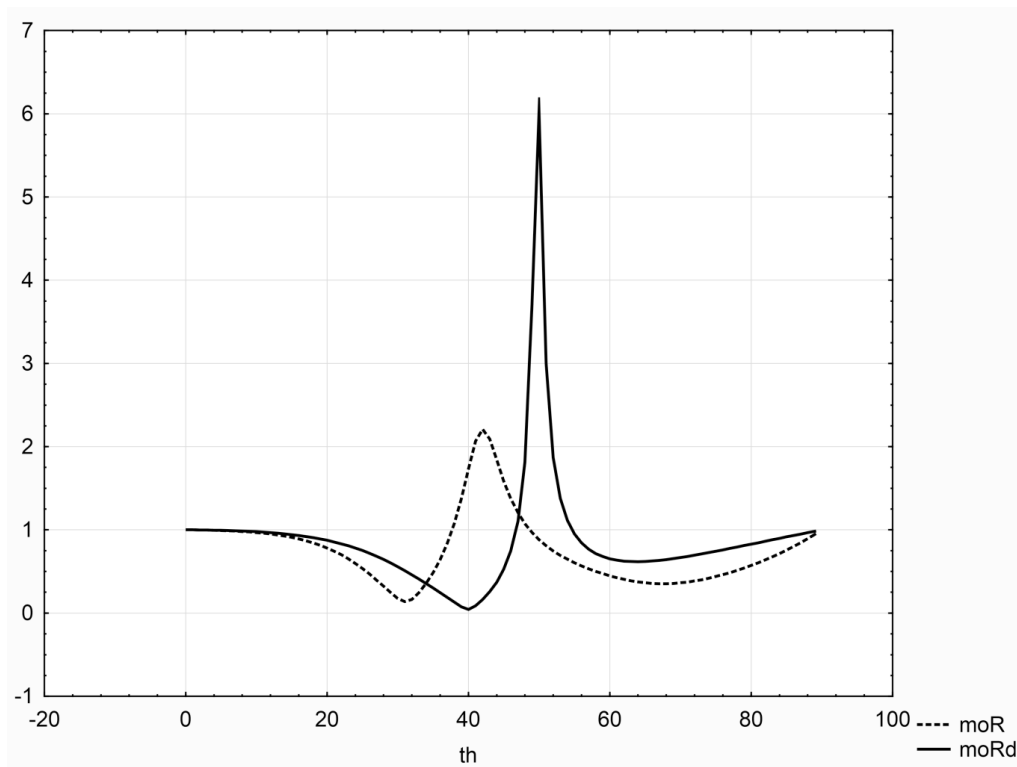


Рис. 2. Угловая зависимость модулей эллипсометрических параметров идеальной наноструктуры (moR) и структуры с дефектом в первом слое (moRd)

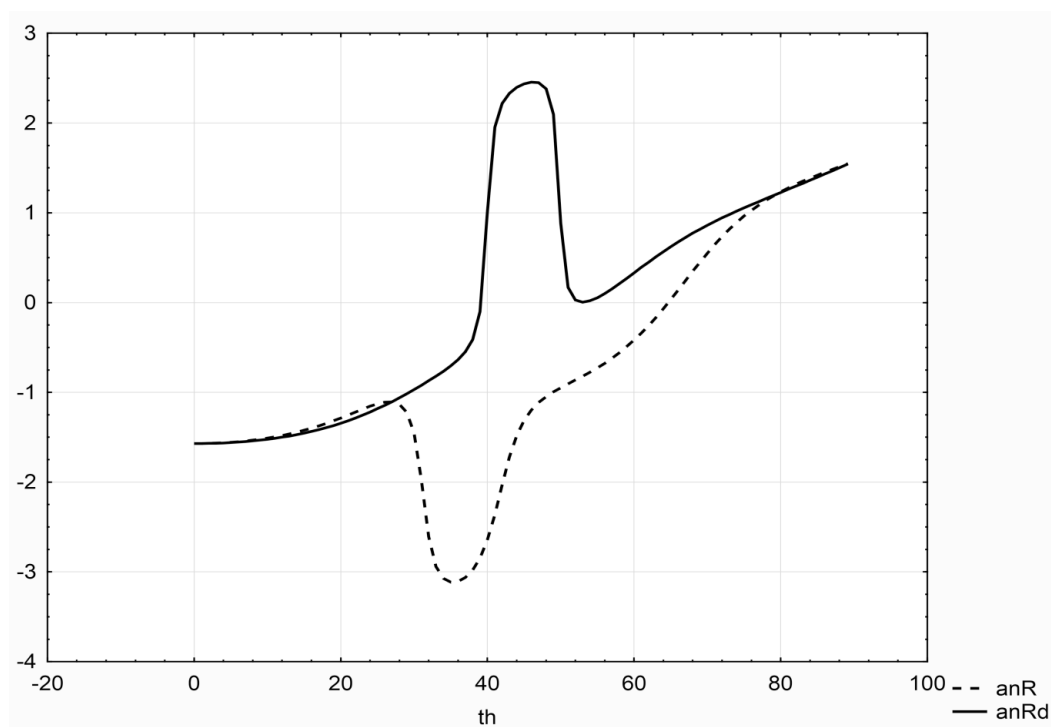


Рис. 3. Угловая зависимость аргументов эллипсометрических параметров идеальной наноструктуры (anR) и структуры с дефектом в первом слое (anRd)



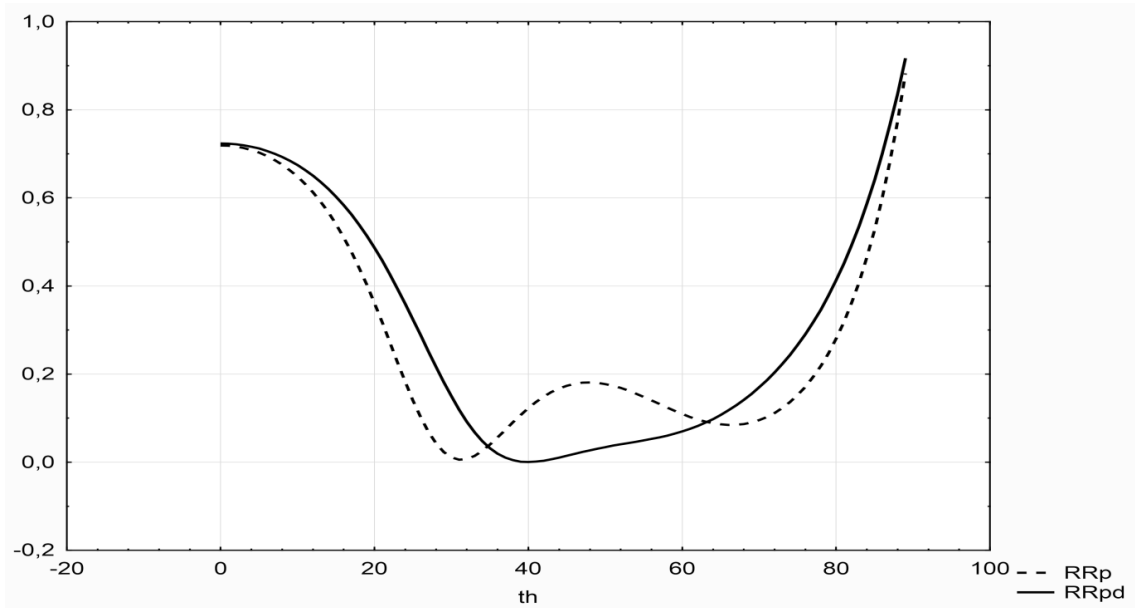


Рис. 4. Угловая зависимость энергетических коэффициентов отражения  $p$  — поляризации для идеальной наноструктуры ( $RR_p$ ) и структуры с дефектом в первом слое ( $RR_{pd}$ )

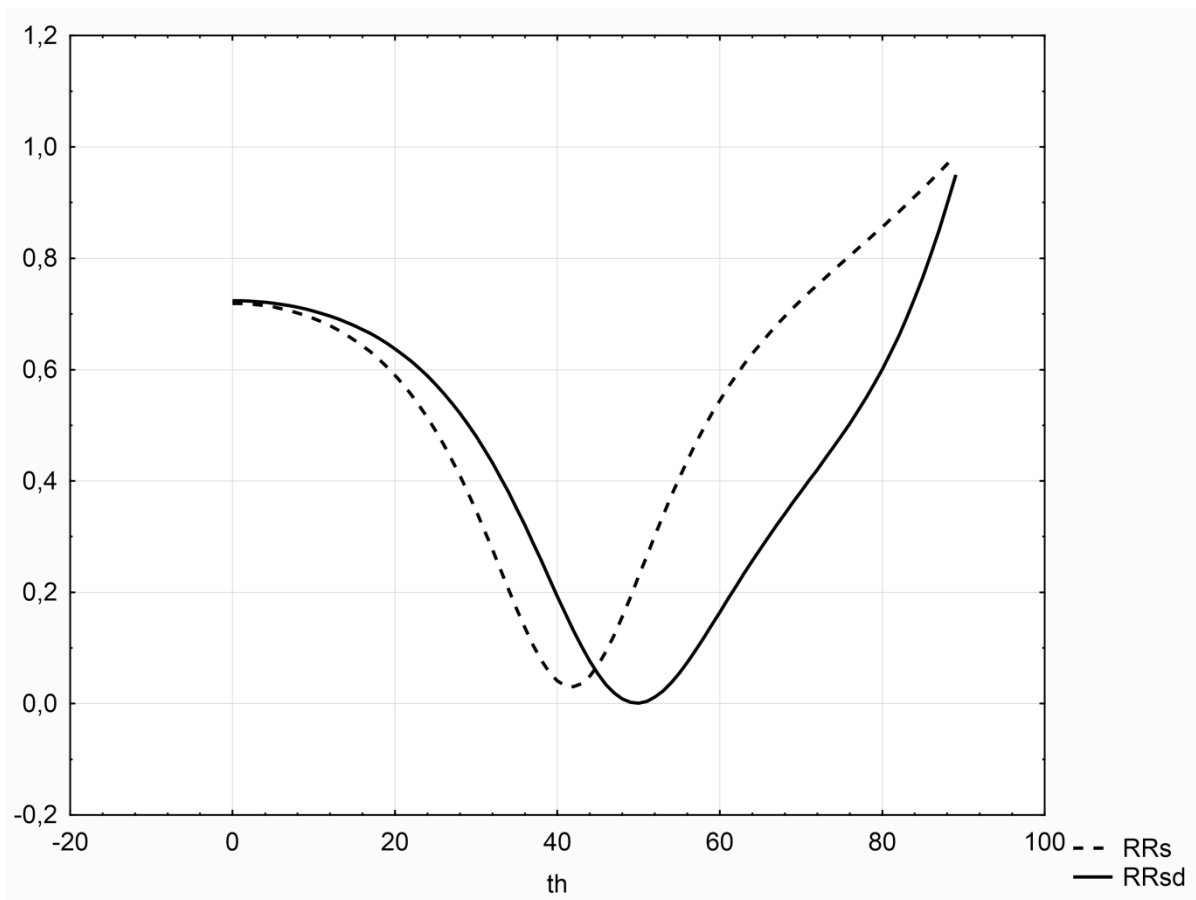


Рис. 5. Угловая зависимость энергетических коэффициентов отражения  $s$  — поляризации для идеальной наноструктуры ( $RR_s$ ) и структуры с дефектом в первом слое ( $RR_{sd}$ )

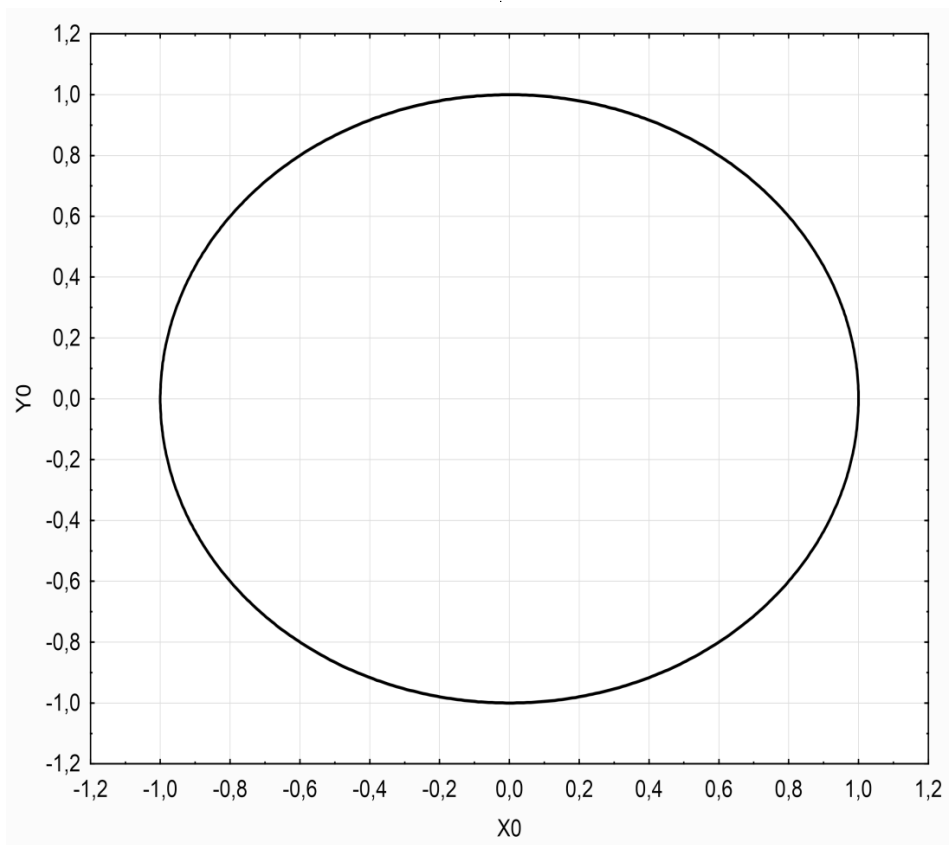


Рис. 6. Эллипс поляризации падающего излучения: характер поляризации круговая, левая

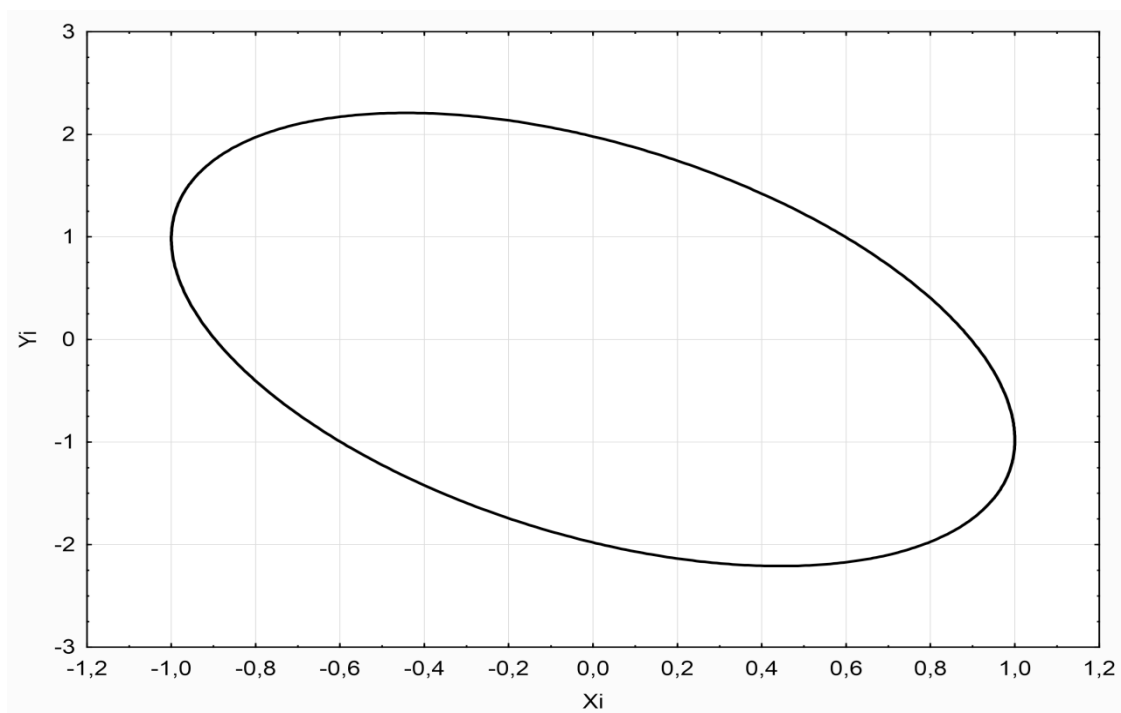


Рис. 7. Эллипс поляризации отраженного от идеальной наноструктуры излучения: характер поляризации эллиптическая, правая

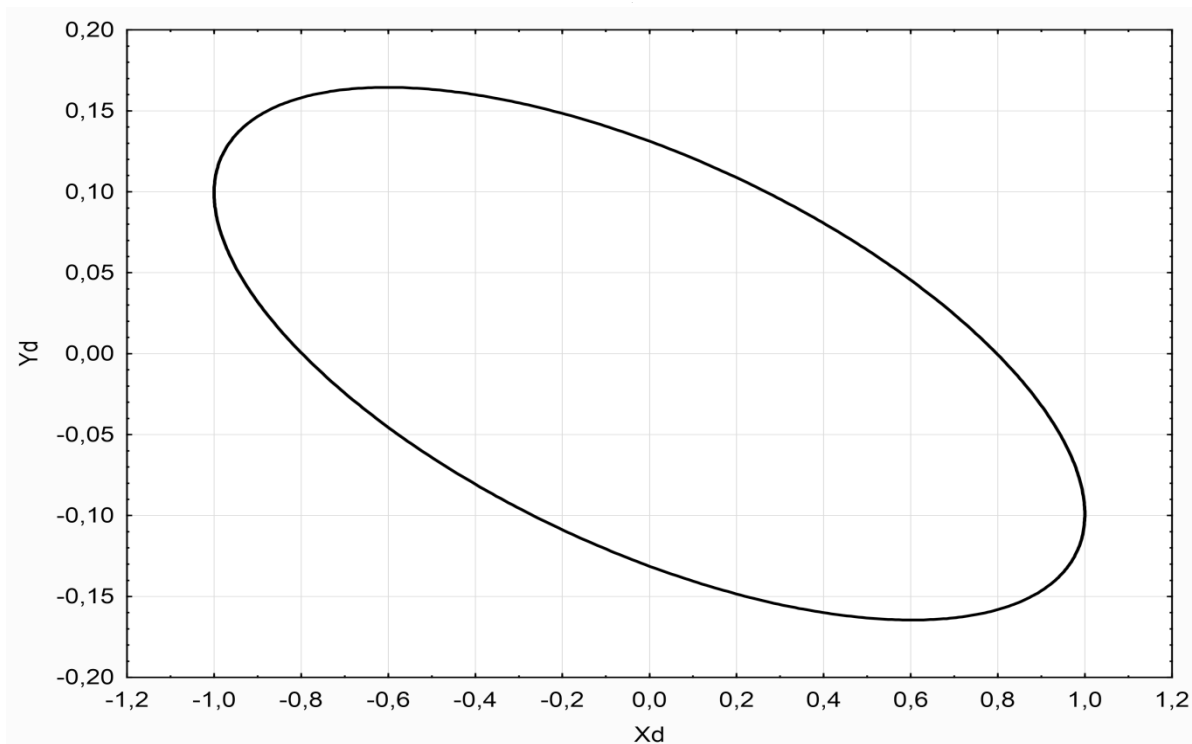


Рис. 8. Эллипс поляризации отраженного излучения от наноструктуры с дефектом: характер поляризации эллиптическая, левая

падения  $27^\circ \div 53^\circ$ . Оба угловых спектра эллипсометрических параметров демонстрируют ярко выраженное различие в зависимости от угла падения для идеальной наноструктуры и структуры с дефектом, что может служить более тонким инструментом диагностики по сравнению с обычными энергетическими спектрами отражения и прохождения.

Из рисунков 4—5 видно, что энергетические спектры отражения для идеальной наноструктуры и структуры с дефектом также демонстрируют определенное различие, однако оно менее выражено, чем в случае спектров эллипсометрических параметров (рис. 2 и рис. 3).

Следовательно, эллипсометрический метод оказывается более чувствительным к дефекту периодиче-

ской наноструктуры чем обычный метод, основанный на энергетическом спектре отражения.

Особенную чувствительность к дефекту проявляет, как мы увидим ниже, форма и характер эллипса поляризации отраженного от наноструктуры эллиптически поляризованного света.

Следовательно, проведенный анализ отражения от периодической наноструктуры с дефектом эллиптически поляризованного излучения показывает, что данный метод в сравнении с традиционным методом проявляет значительно большую чувствительность к наличию дефекта как эллипсометрических параметров, так и формы, и направления вращения вектора поля в эллипсе поляризации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Born M., Wolf E. Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light // Cambridge University Press. 7th Edition. 952 p.
2. de Sande J.C.G., Piquero G., Santarsiero, M. Polarimetry with azimuthally polarized light // Optics Communications 2018, 410, pp. 961–965
3. Rodrigues G.C., Duflou J.R. Theoretical and experimental aspects of laser cutting with elliptically polarized laser beams // Journal of Materials Processing Tech. 2019 264, pp. 448–453
4. Yongqi L., Qi Q., Yu F. et al. Reflective triple-band line-to-circular polarization conversion based on diamond-shaped graphene metasurface // Optical Materials, 2021, 114, p. 110984

5. Yatsyshen V.V. The use of plasmon resonance spectroscopy to analyze the parameters of thin layers // Journal of Physics: Conference Series, 2020, 1515(2), p. 022047
6. Yatsishen V.V., Amelchenko Y., Ellipsometry of biological objects in the mode of attenuated total reflection (ATR) using a circularly polarized laser light // Progress in Biomedical Optics and Imaging — Proceedings of SPIE, 2020, p. 11458
7. Yatsyshen V.V., Potapova I.I., Verevkina K.Y. Ellipsometry of nanocomposite layered materials // Lecture Notes in Networks and Systems. 2021, 155, p. 258–268

---

© Яцышен Валерий Васильевич ( yatsyshen.valeriy@volsu.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Волгоград

## ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

### INTESTINAL DYSBIOSIS AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

*M. Albakova  
L. Bogatyreva  
H. Albakova  
D. Gagieva*

*Summary.* Urinary system infection (UTI) is a common bacterial infection that unites a group of diseases with the growth of microorganisms in the urinary system. Early diagnosis of urinary tract infection is difficult, especially in children of the first year of life [3, p. 32]. Young children are usually admitted to the hospital on the 2–3rd week from the onset of the first symptoms of the disease [1, p. 36]. In children of this age group, the processes of sclerosis of the kidney tissue occur more intensively than in older children [4, p. 84–91].

Sclerotic processes end with kidney shrinkage and cessation of its functioning [6, p. 93].

*Keywords:* children, pyelonephritis, urinary tract infection.

**Албакова Маддан Хасолтановна**

Доц., кандидат медицинских наук, Ингушский государственный университет  
albakova2017@mail.ru

**Богатырева Лидия Николаевна**

Доц., кандидат медицинских наук, Ингушский государственный университет

**Албакова Хадижет Асхабовна**

Старший преподаватель, Ингушский государственный университет

**Гагиева Долатхан Алиевна**

Доц., кандидат медицинских наук, Ингушский государственный университет

*Аннотация.* Инфекция мочевой системы (ИМС) — распространенная бактериальная инфекция, объединяющая группу заболеваний, с ростом микроорганизмов в мочевой системе. Ранняя диагностика инфекции мочевых путей затруднительна, особенно у детей первого года жизни [3, с. 32]. Дети раннего возраста поступают в стационар обычно на 2–3-й неделе от момента появления первых симптомов болезни [1, с. 36]. У детей данной возрастной категории процессы склерозирования ткани почек наступают интенсивнее, чем у более старших детей [4, с. 84–91].

Склеротические процессы завершаются сморщиванием почки и прекращением ее функционирования [6, с. 93].

*Ключевые слова:* дети, пиелонефрит, инфекция мочевой системы.

#### Цель исследования

**И**зучение особенностей течения пиелонефрита у детей грудного возраста.

#### Материалы и методы

На основании историй болезней детей, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Детской Республиканской клинической больницы в течение 2019–2022 гг., проведен анализ заболеваемости пиелонефритом. Было обследовано 32 ребенка в возрасте от 5 месяцев и до 1-го года в активной стадии пиелонефрита.

Комплекс обследования включал в себя оценку состояния здоровья матери до и во время беременности, сроки первого прикладывания к груди, характер вскармливания на первом году жизни, перенесенные

ребенком заболевания. Диагноз пиелонефрита основывался на клинико-функциональных данных с учетом преморбидного фона, результатов лабораторного исследования, а также ультразвукового, рентгенологического, биохимического и бактериологического исследований.

Для бактериологического исследования использовалась моча, собранная утром из средней струи при естественном мочеиспускании. Посевы мочи производились до назначения антибактериальных препаратов, либо через 2–3-дневного перерыва в их применении, что приводило к элиминации лекарственных средств из мочи и обеспечивало достоверность результатов высева уропатогенов.

В целях выявления источника инфицирования органов мочевой системы (ОМС) изучали микрофлору кишечника количественным методом посева кала.

## Результаты и их обсуждение

Исследование возрастной структуры больных пиелонефритом показало преобладание детей грудного возраста, составивших 1/5 от общего числа госпитализированных по поводу ренальной инфекции (32 из 162). Соотношения больных мальчиков (18) и девочек (14) составило 1:0,77.

К заболеванию были предрасположены дети 2-го полугодия жизни ( $89,2 \pm 2,3\%$ ). Превалировал острый пиелонефрит ( $89,2 \pm 3,5\%$ ) над хроническим рецидивирующим ( $4,5 \pm 2,5\%$ ) и латентным ( $6,5 \pm 3,0\%$ ).

Обструктивные формы заболеваний, обусловленные аномалией ОМС, имели место в  $8,2 \pm 3,5\%$  наблюдений у детей грудного возраста. Сравнительно невысокий удельный вес обструктивных уропатий как фактора риска возникновения пиелонефрита у детей нефрологического стационара обосновывает поиск других значимых предрасполагающих факторов развития ренального микробно-воспалительного процесса.

Отягощенная наследственность по заболеваниям ОМС наблюдалась у  $38,3\% \pm 5,8\%$  детей. Хронический и гестационный пиелонефрит у матерей выявлялся в  $32,1\% \pm 5,9\%$  и  $18 \pm 5,8\%$  наблюдений соответственно, поздний гестоз — в  $48 \pm 6,4\%$ , угроза прерывания беременности — в  $45 \pm 5,3\%$ , аднексит —  $38 \pm 4,7\%$ , железодефицитная анемия —  $15,2 \pm 4,7\%$ .

Анализ особенностей вскармливания выявил позднее (на 2–3-е сутки) прикладывание новорожденного к груди матери ( $54 \pm 6,1\%$ ) и ранний (в первые 3 месяца) перевод на искусственное вскармливание ( $71,5 \pm 5,8\%$ ).

Факторами, предшествовавшими развитию пиелонефрита, наиболее часто являлись интестинальные расстройства (диарея или запоры) — в  $80,5 \pm 5,5\%$  наблюдений; редко ОРВИ — в  $9,4 \pm 3,8\%$ . У каждого 10-го ребенка причина пиелонефрита не была установлена.

При исследовании этиологической структуры выявлено, что пиелонефрит у грудных детей обусловлен в равной мере протейной ( $47,5 \pm 5,8\%$ ) и эшерихиозной ( $44,5 \pm 6,3\%$ ) инфекцией. Реже инфицирующими агентами были клебсиелла ( $4,8 \pm 2,1\%$ ), кишечные иерсинии ( $3,2 \pm 2,1\%$ ).

В бактериологическом аспекте имеются существенные различия в зависимости от пола: у большинства мальчиков ( $73,5 \pm 7,1\%$ ) воспаление почечной ткани этиологически было связано с протейной инфекцией, а у девочек — с эшерихиозной ( $75,9 \pm 6,9\%$ ) (рис. 1).

По оси абсцисс: 1 — протей; 2 — кишечная палочка; 3 — клебсиелла; 4 — кишечные иерсинии.

По оси ординат: частота встречаемости данных видов бактерий.

1. Рост возбудителя на питательных средах в диагностически значимой концентрации (□оздоровление женщины в предконцепционном периоде;
2. раннее первое прикладывание новорожденного к груди матери;
3. грудное вскармливание до 12–18 месячного возраста;
4. своевременная коррекция нарушений кишечного микробиоценоза, особенно у мальчиков, перенесших острую кишечную инфекцию протейной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагина Т.Г. и др. // Педиатрия. — 1989. — № 5. — С. 35–38.
2. Зыкова Л.С. Факторы персистенции уропатогенов в диагностике, прогнозировании и лечении пиелонефрита у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. — Оренбург, 1998.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Л.: Медицина, 1989. 432 с.
4. Коровина Н.А., Астафьева А.Н., Машковцева И.А. Диагностическое значение лабораторных и инструментальных методов исследования при пиелонефрите у детей раннего возраста // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 89–94.
5. Максимова И.Г. // Урология и нефрология. — 1984. — № 5. — С. 18–21.
6. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. Инфекция мочевыводящих путей // Клинические рекомендации. Педиатрия / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2005, С. 81–95.

© Албакова Маддан Хасолтановна (albakova2017@mail.ru), Богатырева Лидия Николаевна,  
Албакова Хадиджет Асхабовна, Гагиева Долатхан Алиевна (albakova2017@mail.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА В СИБИРИ

### CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF AUTOIMMUNE GASTRITIS IN SIBERIA

**A. Belkovets  
M. Kruchinina  
N. Ozhiganova  
L. Shcherbakova**

*Summary.* Autoimmune gastritis (AIG) is characterized by a low-symptomatic course (85.0%). More than half of the patients are diagnosed with autoimmune thyroiditis (AIT), anemia of various origins, latent deficiency of iron and vitamin B12. Patients with AIG in Siberia are often infected with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (47%), and in half of the cases with a cytotoxic CagA + strain, with a more frequent development of anemia compared to *H. pylori*-negative patients with AIG (64.7% vs. 3%,  $p=0.02$ ). The levels of atrophy biomarkers measured using two test systems ("GastroPanel" and "GastroScreen-3") for the serological diagnosis of the autoimmune phenotype of fundal atrophic gastritis were determined, with the identification of the closest associations for the indicators "GastroScreen-3". So, noninvasive diagnostics of AIG using biomarkers of atrophy, including the test system "GastroScreen-3", is promising for detecting the early stages of the disease, before the development of vitamin B12 deficiency and pernicious anemia.

*Keywords:* autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori*, «GastroPanel», «GastroScreen-3», atrophy biomarkers, anemia.

**Белковец Анна Владимировна**

*Д.м.н., доцент, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Новосибирский государственный медицинский университет  
a\_belkovets@bk.ru*

**Кручинина Маргарита Витальевна**

*Доцент, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Новосибирский государственный медицинский университет  
kruchmargo@yandex.ru*

**Ожиганова Наталья Владимировна**

*Аспирант Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»  
natalya.safyanova@mail.ru*

**Щербакова Лилия Валерьевна**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»  
9584792@mail.ru*

*Аннотация.* Для аутоиммунного гастрита (АИГ) характерно малосимптомное течение (85,0%). Более чем у половины пациентов диагностируются аутоиммунный тиреоидит (АИТ), анемия различного генеза, латентный дефицит железа и витамина В12. Пациенты с АИГ в Сибири часто инфицированы *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (47%), причем в половине случаев цитотоксическим CagA+ штаммом, с более частым развитием анемии в сравнении с *H. pylori* негативными пациентами с АИГ (64,7% против 3,3%,  $p=0,02$ ). В работе определены уровни биомаркеров атрофии, измеренные с помощью двух тест-систем («ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3») для серологической диагностики аутоиммунного фенотипа фундального атрофического гастрита, с выявлением наиболее тесных ассоциаций для показателей «ГастроСкрин-3». Таким образом, неинвазивная диагностика АИГ с использованием биомаркеров атрофии, в том числе отечественной тест системы «ГастроСкрин-3», является перспективной для выявле-



## Введение

**А**утоиммунный гастрит (АИГ) — это атрофический гастрит тела и дна желудка аутоиммунного генеза с развитием гипоацидного состояния, анемии (на фоне дефицитов железа и витамина  $B_{12}$ ) и, в ряде случаев, злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Распространённость заболевания не высока и по немногочисленным исследованиям составляет от 2 до 5% [2,3]. Болеют АИГ чаще женщины старших возрастных групп [1]. Малосимптомное течение и отсутствие специфических симптомов, особенно на ранних стадиях, затрудняет диагностику заболевания. Зачастую первыми проявлениями АИГ являются симптомы, связанные с развитием дефицитов железа и/или витамина  $B_{12}$  [4].

При прогрессировании атрофии на фоне АИГ уровни пепсиногена I (ПГ), соотношение ПГ/ПГII снижаются, а уровень гастрин-17, напротив, увеличивается по принципу отрицательной обратной связи регуляции кислотопродукции. Эти маркеры включены в тест-систему «ГастроПанель», широко применяемую для серологической диагностики разных фенотипов гастрита, в том числе, аутоиммунного [5]. Помимо маркеров секреции, «ГастроПанель» позволяет определить наличие антител класса IgG к бактерии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), которая рассматривается в качестве возможного триггера АИГ из-за схожести структуры  $\beta$ -уреазы *H. pylori* с  $\beta$ -субъединицей  $H^+ / K^+$  АТФ-азы протонного насоса, против которой направлены антитела, выявляемые при АИГ [6].

Эксперты последнего Маастрихт VI консенсуса пришли к заключению, что при клиническом подозрении на АИГ требуется определение гастрин, соотношения пепсиногенов, аутоантител к внутреннему фактору (АВФ) и париетальным клеткам желудка (АПК) [7]. Гистологическая оценка атрофии обязательна, так как должна привести к заключению о стадии гастрита (OLGA/OLGIM), которая оценивает риск развития рака у конкретного пациента [7].

Таким образом, диагностика АИГ зачастую затрудняется длительным бессимптомным течением, отсутствием четких критериев для разных диагностических тестов, в связи с чем изучение особенностей АИГ с определением отрезных точек для существующих биомаркеров, является актуальным.

ния ранних стадий заболевания, до развития дефицита витамина  $B_{12}$  и пернициозной анемии.

*Ключевые слова:* аутоиммунный гастрит, *Helicobacter pylori*, «ГастроПанель», «ГастроСкрин-3», биомаркеры атрофии, анемия.

## Цель работы

Изучить клиничко-лабораторные и морфологические особенности аутоиммунного гастрита в Сибири в зависимости от наличия *H. pylori* инфекции.

Исследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики НИИТПМ филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 11 от 2.03.2021 г.) Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Материалы и методы

В исследование были включены 73 человека с АИГ (66 женщин и 7 мужчин), средний возраст которых составил 55,2±12,6 лет. Диагноз АИГ был установлен на основании сочетания серологических и гистологических данных [1].

В контрольную группу вошли 38 практически здоровых человек (34 женщины и 4 мужчин) со средним возрастом 54,7±10,9 лет. Все участники исследования заполнили опросник о вредных привычках, о наличии гастроинтестинальных симптомов, была составлена родословная. Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, показатели обмена железа: сывороточное железо (мкмоль/л), ферритин (мкг/л) и определение уровня витамина  $B_{12}$  (пг/мл). Анемия подтверждалась при значениях гемоглобина (Hb <130) г/л у мужчин и (Hb <120) г/л у женщин [8]. Дефициты железа регистрировали при показателях железа сыворотки крови <9мкмоль/л и/или ферритина <30 нг/мл, витамина  $B_{12}$  — при результате <187пг/мл [8]. Всем пациентам определяли титр АПК и АВФ (отн. ед./мл). Изучали маркеры патологии щитовидной железы — антитела к тиреопероксидазе (А-ТПО, МЕ/мл) и тиреотропный гормон (ТТГ, мМЕ/л). Неинвазивная диагностика АИГ была проведена при помощи тест-систем «ГастроПанель» (Biohit Plc, Finland) и «ГастроСкрин-3» (Вектор-Бест, Новосибирск).

Пациенты с АИГ прошли эндоскопическое исследование с забором биоптатов из 5 стандартных точек с последующим морфологическим исследованием и определением стадии гастрита по системе OLGA [9]. Статус *H.pylori* инфекции определялся минимум двумя стандартизированными диагностическими тестами



(в биопсийном материале; одностадийным иммунохроматографическим методом выявления специфических антигенов *H.pylori*; 13С-уреазным дыхательным тестом; определением уровня антител класса IgG к *H.pylori*) [10].

**Статистическая обработка данных** выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Проверка нормального распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с ненормальным распределением большинства изучаемых показателей данные представлены, в случае непрерывных переменных, в виде Me [25; 75], где Me — медиана, 25 и 75–1-й и 3-й квартили; для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений — n (%). Для сравнения показателей в независимых выборках использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса). Для сравнения долей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Ассоциации между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа (Спирмена). Критический уровень значимости определялся при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ клинических симптомов выявил асимптомное или малосимптомное течение заболевания у большинства пациентов (85,0%). Только 11 пациентов с АИГ (15,0%) пожаловались на длительную эпигастральную боль, требующую вмешательства и влияющую на повседневную жизнь. Такое течение заболевания характерно для АИГ и согласуется с рядом исследований [11,12].

Подавляющее большинство пациентов (95,9%) отрицали курение. Чуть более половины пациентов с АИГ (38 человек, 52,1%) в настоящее время не потребляли алкоголь совсем, остальные (47,9%) сообщили об эпизодическом потреблении (несколько раз в год, в дозах, не превышающих 20 г в пересчете на чистый этанол).

Считается, что генетическая предрасположенность играет роль в развитии АИГ и это подтверждают случаи заболевания среди близнецов [13]. В настоящем исследовании анализ родословной выявил наличие аутоиммунных заболеваний в семье только у 5 пациентов (6,8%), однако, злокачественные новообразования (ЗНО) имели родственники 45 пациентов (61,6%) с АИГ: рак желудка — 13 человек (17,8%) и раки других локализаций — 32 человека (43,8%).

Самой частой сопутствующей патологией у пациентов с АИГ был аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — 56,2% случаев, у 2-х пациентов (2,7%) витилиго, 1 случай

(1,4%) болезни Бехтерева, псориаза и иммунной тромбоцитопении. У 5 пациентов с АИГ (6,8%) в анамнезе было ЗНО (рак молочной железы, щитовидной железы, колоректальный рак, меланома хориоидеи). Ассоциированные аутоиммунные заболевания не редкость при АИГ. В исследовании Rodriguez-Castro К, АИТ встречался у 40% обследуемых с АИГ, 30% имели болезнь Аддисона и еще у 20% пациентов с АПК был диагностирован сахарный диабет 1 типа [14].

Роль *H.pylori* инфекции, особенно в популяциях с её высоким распространением, при АИГ широко обсуждается в литературе [6]. В настоящей работе *H.pylori* инфекция выявлялась почти в половине случаев у пациентов с АИГ (46,6%), причем с высоким представителем цитотоксического CagA+ штамма (53%).

По данным некоторых авторов на первый план в клинической картине у пациентов с АИГ выходят гематологические нарушения [1]. Не исключением стало и наше исследование. Так, у пациентов с АИГ в 47,9% случаев выявлена анемия различного генеза: лёгкой степени (88,6%) и средней степени тяжести (11,4%). У пациентов АИГ *H.pylori* (+) железodefицитная анемия (ЖДА) встречалась чаще, чем в группе АИГ *H.pylori* (-) (65,7% против 34,3%,  $p=0,02$ ) (таблица 1). В некоторых исследованиях, наряду с атрофией, обсуждается влияние самой бактерии и факторов её вирулентности на развитие ЖДА [10,15]. Метаанализ 198 исследований, изучающих распространенность анемии при *H.pylori* инфекции, показал повышенную вероятность ЖДА у инфицированных *H.pylori* лиц по сравнению с неинфицированными [15].

В настоящей работе дефицит железа выявлен в 87,7% случаев, причем у пациентов с АИГ и анемией железodefицит определялся в подавляющем большинстве случаев (94,3%). Дефицит витамина В12 встречался реже у пациентов с АИГ (52,1%), причем достоверно чаще у пациентов АИГ *H.pylori* (-) чем АИГ *H.pylori* (+) (64,1% против 38,2%,  $p=0,03$ ) (таблица 1). Возможно, это связано с более медленным формированием дефицита витамина В12 и компенсацией его недостатка наличием депо в печени [16]. Поэтому дефицит железа встречается чаще и на более ранних стадиях заболевания. В нашем исследовании у пациентов с АИГ и анемией также чаще выявлялся дефицит железа (94,3%), чем дефицит витамина В12 (71,4%,  $p=0,01$ ).

Антитела к париетальным клеткам определялись у большинства пациентов с АИГ (86,3%). Антитела к внутреннему фактору выявлялись гораздо реже — в 12,3% случаев, причем, у 5 человек были обнаружены, как АПК, так и АВФ (6,8%) и у 4-х пациентов были только АВФ (5,5%). Один пациент с АИГ оказался серонегати-

Таблица 1. Частота случаев анемии, дефицита железа и витамина В<sub>12</sub> у пациентов с АИГ в зависимости от наличия *H.pylori* инфекции (%).

Группы пациентов	АИГ Н.р (+) (1) n=34	АИГ Н.р (-) (2) n=39	АИГ n=73	p <sub>1-2</sub>
Дефицит железа n (%)	29 (85,3)	35 (89,7)	64 (87,7)	0,564
Дефицит витамина В <sub>12</sub> n (%)	13 (38,2)	25 (64,1)	38 (52,1)	0,027
Анемия n (%)	23 (65,7)	12 (34,3)	35 (47,9)	0,01

Таблица 2. Показатели биомаркеров атрофии «ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ и в контрольной группе, Me (25%; 75%)

Показатели	Пациенты с АИГ (1) n=73	Контрольная группа (2) n=38	p <sub>1-2</sub>
	«ГастроПанель»		
ПГ, мкг/л	10,1 [5,1; 21,6]	104,1 [89,6; 117,6]	<0,001
ПГ/ПГII	1,3 [0,8; 2,1]	10,8 [6,75; 14,85]	<0,001
Гастрин-17, пмоль/л	42,4 [39,3; 47,1]	2,31 [1,13; 5,74]	<0,001
	«ГастроСкрин-3»		
ПГ, мкг/л	16,8 [9,8; 26,5]	104,2 [91,6; 119,8]	<0,001
ПГ/ПГII	1,5 [1,1; 2,3]	10,4 [6,8; 13,9]	<0,001

вен на момент исследования, но имел значимый титр АПК в анамнезе и соответствовал остальным критериям АИГ. Стоит отметить, что оба показателя имеют разную чувствительность и специфичность. Так, АПК имеют высокую чувствительность (около 80%), но их титр, по некоторым данным, может снижаться с возрастом [17]. Они чаще связаны с атрофическим гастритом тела желудка при отсутствии пернициозной анемии. АВФ наоборот, обладают хорошей специфичностью (почти 100%), но меньшей чувствительностью (40–60%), увеличивающейся по мере прогрессирования заболевания, и они чаще определяются у пациентов с пернициозной анемией [17].

В настоящем исследовании, дефицит витамина В<sub>12</sub> был диагностирован у всех пациентов с АВФ, что значительно чаще в сравнении с пациентами с АПК (88,9% против 38,1%, p=0,005).

Оценка серологических маркеров атрофии с использованием обеих тест систем продемонстрировала значимое снижение уровней ПГ, соотношения ПГ/ПГII и компенсаторную гипегастринемия у пациентов с АИГ, выявляя, таким образом, наличие у них серологических признаков выраженной фундальной атрофии в сравнении с контрольной группой (таблица 2).

Показатели биомаркеров атрофии «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ оказались значимо выше, чем уровни биомаркеров «ГастроПанель», однако также соответствовали серологическим критериям фундальной атрофии.

Таким образом, на основании показателей двух тест-систем были определены уровни биомаркеров для серологической диагностики аутоиммунного фенотипа фундального атрофического гастрита: для «ГастроПанели» ПГ — ниже 10,1 мкг/л, соотношение ПГ/ПГII — ниже 1,3 и гастрин-17 — выше 42,4 пмоль/л, а для «ГастроСкрин-3» ПГ — ниже 16,8 мкг/л и соотношение ПГ/ПГII — ниже 1,5. Показатели биомаркеров при АИГ оценивались и другими исследователями. Так, Raffaella Magris и Valli De Re оценивали показатели соотношения ПГ/ПГII и гастрин-17 у пациентов с АИГ и нейроэндокринной опухолью с пороговыми значениями для соотношения ПГ/ПГII <2,3 и гастрин-17 >29,6 пмоль/л [18].

Определение стадии атрофического гастрита является неотъемлемой частью диагностики АИГ. Поэтому всем пациентам с АИГ была проведена гастроскопия с мультифокальной биопсией. Визуальные признаки атрофии в виде сглаженности складок, тусклости слизистой, просвечивания сосудов описаны у большинства пациен-

тов (74,0%). В 28,8% случаев были обнаружены полипы в теле желудка, что не редко встречается при АИГ. Необходимо отметить, что частой эндоскопической находкой при АИГ являются и множественные псевдополипы, представляющие собой участки гипертрофии обкладочных и G-клеток на фоне здоровой слизистой [19].

Морфологическое исследование биоптатов выявило атрофические изменения в 98,6% случаев. Признаки кишечной метаплазии обнаружены у 54,8% обследованных и в 1 случае (1,4%) выявлена дисплазия низкой степени. Оценивался интегральный показатель стадии атрофии, согласно системе OLGA, с преобладанием умеренной атрофии (II стадия) в 82,2% случаев, у 11% пациентов с АИГ описаны III–IV стадии, что относит их в группу высокого риска развития рака желудка.

У пациентов с легкой степенью атрофии (I стадия по OLGA) медиана ПГ оказалась выше, чем у пациентов с умеренной и тяжелой стадиями атрофии (21,4 [10,1; 34,4] против 7,3 [3,6; 11,5],  $p=0,033$ ). Уровень Гастрин-17 был выше, соответственно, в группах с умеренной и тяжелой атрофией, чем у пациентов с легкой атрофией (44,8 [40,0; 49,6] против 30,1 [18,8; 37,8],  $p=0,015$ ).

При проведении корреляционного анализа обнаружено, что показатели ПГ и соотношения ПГ/ПГII прямо коррелировали с уровнем ферритина ( $r=0,289$ ,  $p=0,013$ ). Выявлена прямая связь соотношения ПГ/ПГII с уровнем гемоглобина и железом сыворотки крови ( $r=0,328$ ,  $p=0,005$  и  $r=0,233$ ,  $p=0,047$ , соответственно). При этом уровень ПГ значимо связан с уровнем витамина  $B_{12}$  ( $r=0,313$ ,  $p=0,007$ ), гемоглобина ( $r=0,277$ ,  $p=0,018$ ) и титром АПК ( $r=0,248$ ,  $p=0,034$ ). Более высокие значения гастрин-17 оказались ассоциированы с более низкими показателями витамина  $B_{12}$  ( $r=-0,262$ ,  $p=0,025$ ). Патогенетически появление АВФ связано с развитием дефицита витамина  $B_{12}$ , так как этот белок непосред-

ственно участвует в усвоении витамина. Однако, мы не получили корреляций между этими маркерами, возможно, в связи с малочисленностью исследованной группы. В нашем исследовании уровень АПК был ассоциирован с большими значениями витамина  $B_{12}$  ( $r=0,232$ ,  $p=0,049$ ).

## Заключение

Таким образом, изучение особенностей АИГ в Сибирском регионе, продемонстрировало частую инфицированность бактерией *H.pylori* (47%), в том числе, с высоким представителем цитотоксического  $\text{CagA}^+$  штамма, что говорит о его возможной триггерной роли. Инфекция *H.pylori* вносит вклад в развитие железододефицитной анемии у пациентов с АИГ: у *H.pylori* инфицированных пациентов анемия встречалась в два раза чаще, чем у *H.pylori* негативных лиц.

В связи с малосимптомным течением АИГ требуется активный скрининг данного состояния. Неинвазивные методы с помощью панелей биомаркеров атрофии, включая отечественные тест-системы, имеют высокую диагностическую ценность. Для верификации АИГ необходимо определять антитела и к париетальным клеткам, и к внутреннему фактору.

У пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно с АИТ, а также с дефицитом железа, необъясненным другими причинами, следует исключать АИГ.

Как *H.pylori* ассоциированный атрофический гастрит, так, в меньшей степени, аутоиммунный гастрит несут в себе риски не только гематологических нарушений, но и развития неопластических состояний. Поэтому в каждом случае риск должен быть стратифицирован с использованием морфологической системы OLGA и с учетом наследственной отягощенности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sara N. Hall, MD, Henry D. Appelman, MD. Autoimmune Gastritis. Arch Pathol Lab Med. 2019;143: 1327–1331; doi:10.5858/arpa.2019-0345-RA
2. Notsu T, Adachi K, Mishiro T, et al. Prevalence of Autoimmune Gastritis in Individuals Undergoing Medical Checkups in Japan. Intern Med. 2019;58(13):1817–1823. doi: 10.2169/internalmedicine.2292–18
3. Bakulina N, Tikhonov S, Malkov V, et al. Non-invasive Screening of Autoimmune Atrophic Gastritis in Asymptomatic Subjects by Serological Biomarker Test (GastroPanel®). Anticancer Res. 2022;42(3):1517–1526. doi: 10.21873/anticancer.15624. PMID: 35220247
4. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(1):37–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43>
5. Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., и соавт. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(2): 24–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32>
6. D'Elia MM, Appelmelk BJ, Amedei A, et al. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. Trends Mol Med. 2004;10(7):316–23. doi: 10.1016/j.molmed.2004.06.001. PMID: 15242679
7. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report. Gut. 2022. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925

8. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021–2022–2023 (09.09.2021), разработанные Национальным гематологическим обществом, Национальным обществом детских гематологов и онкологов — Утверждены Минздравом РФ. Режим доступа: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwy2y2skydhvqcn4gk.pdf>
9. Bacha D, Walha M, Ben Slama S, Ben Romdhane H, Bouraoui S, Bellil K, Lahmar A. Chronic gastritis classifications. *Tunis Med.* 2018;96(7):405–410. PMID: 30430483
10. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64:1353–1367.
11. Guo Y, Hao Y, Li X, et al. Analysis of clinical characteristics of 2243 with positive anti-gastric parietal cell antibody. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(7):23264.
12. Weise F, Rodriguez NM, Shackelford K. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the STAR project on gastric cancer research. *United European Gastroenterol* 2020; 1.8(2):175–184.
13. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, et al. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(5):473–480. doi: 10.1530/EJE-20–0049. PMID: 32229696; PMCID: PMC7182094.
14. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8-5): 100–103. doi:10.23750/abm.v89i8-5.7919
15. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017;22(1). doi: 10.1111/hel.12330. PMID: 27411077
16. Hoft SG, Noto CN, DiPaolo RJ. Two Distinct Etiologies of Gastric Cancer: Infection and Autoimmunity. *Front Cell Dev Biol.* 2021. 26;9:752346. doi: 10.3389/fcell.2021.752346. PMID: 34900999; PMCID: PMC8661534
17. Conti L, Lenti MV, Di Sabatino A, et al. Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients. *Dig Liver Dis.* 2020;52(11): 1310–1314. doi: 10.1016/j.dld.2020.04.015
18. Magris R, De Re V, Maiero S, et al. Low Pepsinogen I/II Ratio and High Gastrin-17 Levels Typify Chronic Atrophic Autoimmune Gastritis Patients With Gastric Neuroendocrine Tumors. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9): e00238. doi: 10.14309/ctg.000000000000238. PMID: 33094954; PMCID: PMC7494140.
19. Kotera T, Oe K, Kushima R, Haruma K. Multiple Pseudopolyps Presenting as Reddish Nodules are a Characteristic Endoscopic Finding in Patients with Early-stage Autoimmune Gastritis: A Report of Two Cases. *Intern Med.* 2020;4. doi: 10.2169/internalmedicine.4637–20

---

© Белковец Анна Владимировна ( a\_belkovets@bk.ru ), Кручинина Маргарита Витальевна ( kruchmargo@yandex.ru ),  
Ожиганова Наталья Владимировна ( natalya.safyanova@mail.ru ), Щербакowa Лилия Валерьевна ( 9584792@mail.ru ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ПРОБЛЕМА САМОЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

## THE PROBLEM OF SELF-TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN THE ERA OF A PANDEMIC NEW CORONAVIRUS INFECTION

**Yu. Belyaeva  
M. Polidanov  
I. Kondrashkin  
D. Tyapkina  
I. Blokhin  
A. Meshcheryakova**

*Summary.* Self-medication is the patient's independent choice of freely available pharmacy drugs and their use for the prevention and treatment of self-recognized disorders and symptoms without consultation with a physician. The problem of self-medication of patients occupies one of the key places in modern health care, and its importance is steadily increasing every year. The analysis of prevalence of self-medication of acute respiratory diseases among different groups of adult population of Saratov, who applied to the polyclinic at the place of residence for any reason, during the pandemic of new coronavirus infection was carried out in the article. The issues touched upon in the article seem to be extremely important for the prevention of negative consequences of self-medication.

*Keywords:* self-treatment, survey, prevalence, drug choice, new coronavirus infection COVID-19.

**Беляева Юлия Николаевна**

Ассистент, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Полиданов Максим Андреевич**

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

*maksim.polidanoff@yandex.ru;*

**Кондрашкин Иван Евгеньевич**

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Тяпкина Дарья Андреевна**

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Блохин Игорь Сергеевич**

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мещерякова Алина Юрьевна**

Врач-терапевт, ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 16»

*Аннотация.* Самолечение — это независимый выбор пациентом лекарственных средств, находящихся в свободной аптечной продаже, и их применение для профилактики и лечения нарушений самочувствия и симптомов, распознанных им самим без консультации с врачом. Проблема самолечения пациентов занимает одно из ключевых мест в современном здравоохранении, а значение ее с каждым годом неуклонно возрастает. В статье проведен анализ распространенности самостоятельного использования лекарственных средств при острых респираторных заболеваниях среди различных групп взрослого населения г. Саратова, обратившегося в поликлинику по месту жительства по любому поводу, в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Затронутые в статье вопросы представляются чрезвычайно важными для предупреждения негативных последствий самолечения.

*Ключевые слова:* самолечение, анкетирование, распространенность, выбор препаратов, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

## Введение

**В** современном мире большими темпами повсеместно распространяется самолечение — такой вид использования лекарственных средств (ЛС), когда пациенты приобретают их без рецепта и самостоятельно используют, не обращаясь к врачу за консультацией и/или медицинской помощью [1]. Судя по всему, это связано с тем, что общая осведомленность общества о ЛС улучшается, чему способствует информация, в избытке распространяемая через сети Интернет, по телевидению и другими средствами массовой информации (СМИ) [2, 3]. Проблема самолечения касается различных областей медицины и может затрагивать информацию не только о лечении, но и о диагностике, прогнозе заболевания [4, 5]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) введен термин «осознанное самолечение». Это обдуманное использование ЛС для самостоятельного лечения, подразумевающее то, что принимающие их пациенты имеют высокий уровень образованности и социально-экономического статуса. [6]. В некоторых случаях самолечение может иметь бесконтрольный характер и приводить к развитию множественных побочных эффектов от ЛС, а также искажению клинических симптомов различных заболеваний, которые позже расцениваются пациентами как новые болезни [6, 7]. Во многих государствах в последние годы ученые стали уделять больше внимания этой проблеме путем проведения фармако-эпидемиологических (ФЭ) исследований среди населения, провизоров, фармацевтов, однако в России подобные исследования проводились крайне редко.

В период новой коронавирусной инфекции особенно остро встала проблема самолечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Практикующие врачи столкнулись с эффектами самостоятельно индуцированной полипрагмазии, серьезных близких и отдаленных последствий приема химиопрепаратов (противовирусных, антибактериальных и других). Поэтому вопросы профилактики самолечения пациентами разных групп населения активно обсуждаются в российском интернете, на различных медицинских форумах, в медицинских изданиях, а также во время собраний руководителей здравоохранения разного уровня [6, 7, 8].

В связи с этим, **цель исследования:** изучить распространенность самостоятельного использования лекарственных средств при острых респираторных заболеваниях среди различных групп взрослого населения г. Саратова, обратившихся в поликлинику по месту жительства по любой причине, в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции.

В рамках исследования были выполнены все поставленные задачи:

- ◆ Анализ данных литературы по проблеме самолечения острых респираторных заболеваний в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции.
- ◆ Создание авторской анкеты для пациентов «О вопросах самолечения».
- ◆ Проведение очного опроса среди различных групп взрослого населения, обратившихся в ГУЗ «Саратовская городская межрайонная поликлиника № 1» по любому вопросу.
- ◆ Обработка полученных данных статистическими методами, анализ полученных результатов.
- ◆ Создание методических рекомендаций для пациентов поликлиники по профилактике самолечения.

## Материалы и методы исследования

Для изучения распространенности самостоятельного использования ЛС при ОРВИ авторами статьи был произведен теоретический анализ руководящих документов и специальной литературы по теме исследования, а также проведено интервьюирование на бумажных носителях по авторской специально разработанной анкете среди различных групп взрослого населения г. Саратова (обратившихся в ГУЗ «Саратовская городская межрайонная поликлиника № 1» по месту жительства) в условиях пандемии COVID-19. Авторская анкета, состояла из общих данных и десяти специальных вопросов, включающих вопросы о причинах, частоте, средствах и методах самолечения. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью лицензионной версии программы Statistica 8.0. Для статистического анализа результатов исследования произведена проверка нулевой гипотезы о соответствии их закону нормального распределения, в основе которой лежат вычисления критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что изучаемые показатели не описываются законом нормального распределения, поэтому нами использовались методы непараметрической статистики. Компарирование переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Расчет коэффициентов корреляции проводился по методу Спирмена. Соотнесение групп осуществлялось с использованием U-критерия Манна-Уитни. В качестве порогового значения статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение респондентов по полу было примерно одинаковым: количество мужчин составило (47,14%),

а женщин (52,86%). Анализируя структуру респондентов по возрасту, было установлено, что преобладали пациенты в возрасте до 29 лет (40%). Было выяснено, что большая часть опрошенных респондентов по роду занятости относятся к рабочим (49,28%).

При анализе вопроса о частоте занятий выяснено, что чуть более трети респондентов (34,29%) занимаются самолечением очень редко, но при этом другая треть опрошенных (30%) утверждали, что занимаются этим почти всегда. Что же касается вопроса о причинах самолечения, в данном вопросе респонденты примерно в одинаковом количестве утверждали, что им трудно попасть к врачу, либо они не доверяют врачам, или же сами лучше всех знают свой организм (52,9%, 51,4%, 52,9%, соответственно).

В ходе дальнейшего исследования были проанализированы средства, используемые при самолечении. Опрашиваемым допускалось выбрать более одного варианта ответа из предложенных или написать свой. Подавляющее большинство пациентов выбирали вариант «Лекарственные средства» (68,6%), «Средства народной медицины» (50%), «Биологически активные добавки» (БАД) (42,9%), средства физиотерапии (21%). Нами было установлено, что более половины лиц, применяющих самолечение (62%) руководствовались личным опытом при выборе ЛС. Следующий вопрос был посвящен тому, какие лекарственные препараты самостоятельно применяются респондентами, значительная часть утверждает, что самостоятельно покупали и принимали обезболивающие (77,14%). Но печальным стал тот факт, что пациенты указали жаропонижающие и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (68,5%), антибактериальные (68%) и противовирусные (62,9%) препараты, лекарства «для помощи пищеварению» (58,5%), снижающие артериальное давление (55,7%), кардиологические средства (38,5%), витаминные и минеральные добавки (28,6%) как варианты самостоятельного приобретения и приема без консультации с врачом. К тому же, респонденты указали, что при покупке антибиотиков у большинства из них (61,43%) никогда не спрашивали рецепт. Превалирующая часть респондентов (78,57%) при этом охотно делится опытом по самолечению с друзьями и близкими.

## Обсуждение

Проблема самолечения пациентов является одной из важнейших в современном здравоохранении [9]. Высокая частота самостоятельного лечения, называемого ВОЗ «осознанное самолечение», наиболее распространена в странах с высокоразвитой системой здравоохранения, таких как Финляндия (73%) [10], Швеция (68%) [11], США (81%) [12]. Такая тенденция напрямую связана с повышением уровня грамотности пациентов, осознанием

ответственности за собственное здоровье и большим количеством информации о ЛС, которая распространяется в различных источниках, в том числе через Интернет, где контроль за такой информацией практически отсутствует [6, 9, 13]. Самолечение играет немаловажную роль в защите здоровья нации и, по мере повышения грамотности населения, довольно успешно применяется в системах здравоохранения многих стран мира [3, 14]. Самолечение широко распространено среди одиноких людей [1, 6, 15], однако в последнее время заметно его распространение в иных группах (например, среди мужчин и сельских жителей) [16]. Несомненно, обдуманное использование ЛС для самолечения требует достаточно грамотности и социально-экономического статуса пациентов [15, 18, 20].

С другой стороны, самолечение нередко приводит к негативным последствиям, которые возникают из-за нерационального, зачастую избыточного применения как безрецептурных ЛС, так и лекарств, для самолечения абсолютно не предназначенных [17, 19, 20]. В обществе распространено мнение, что если ЛС в рекламе отпускается без рецепта, то можно его применять самостоятельно [19, 21]. Большая часть населения не знает, что лекарственных средств, отличающихся безусловной безопасностью, не существует. ЛС, отпускаемые без рецепта, могут иметь противопоказания для некоторых пациентов.

Результаты нашего исследования подтвердили, что самолечение в России чрезвычайно распространено, и способно оказывать важное влияние на здоровье населения. Данное явление отмечается во всех возрастных группах населения, независимо от гендерной принадлежности и социального статуса. Безрецептурные препараты составляют основную массу приобретаемых без рецепта лекарственных средств, при этом частота покупки лекарств по рецепту составляет 30%, также пациенты используют препараты, приобретаемые ранее по рецепту и находящиеся у них на хранении, что вызывает опасения [8, 24]. Согласно результатам проведенного исследования первое место по распространенности среди препаратов для самолечения оказались НПВС. Подобные результаты были получены и в аналогичных исследованиях за рубежом. Таким образом в Финляндии примерно 15% респондентов принимали анальгетики без рецепта [22], в то время как в Швеции — около 20% [23]. При этом для жителей США анальгетики являются самыми часто используемыми ЛС [12]. Следует также отметить, что среди опрошенных респондентов не остается без внимания и использование фитопрепаратов, гомеопатических препаратов и биологически активных добавок.

Согласно результатам исследования было установлено, что большая часть опрошенных при выборе препаратов для самолечения отдадут предпочтение личному опыту, но нередко доверяются и мнению родных и зна-

комых, рекламе в СМИ и сведения из Интернета и лишь только малое число опрошенных утверждали, что готовы обратиться к врачу при отсутствии эффективности самостоятельного лечения.

## Выводы

Важно отметить то, что самостоятельное лечение — это одновременно большой риск, связанный как с нерациональным применением безрецептурных ЛС, так и с использованием рецептурных препаратов без предварительной консультации со специалистом, так и возможность информированному пациенту принимать привычные лекарственные препараты в случае обострения хронического заболевания и невозможности немедленной консульта-

ции. В целях избегания неблагоприятных последствий самолечения создается необходимость в создании и популяризации качественных информационных материалов для населения, чтобы предупредить нецелесообразное применение ЛС и ограничить рекламу ЛС в СМИ, которая является зачастую необъективной. С целью оценки роли самолечения в разнообразных секторах здравоохранения необходима организация и незамедлительное проведение научных исследований. В ходе исследования авторами разработаны буклеты и памятки, а также наглядные настенные постеры для информирования пациентов поликлиники о вреде самолечения и необходимости консультации с лечащим врачом перед применением любых лекарственных (как рецептурных, так и безрецептурных) средств и биологически активных добавок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Blenkinsopp A., Bradley C. Over the counter drugs. Patients, society and the increase in self-medication. *BMJ*. 1996; 312: 629–632.
2. Kennedy J.G. Over the counter drugs. *BMJ* 1996; 312: 593–594.
3. Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF. Benefits and risks of self-medication. *Drug Saf*. 2001; 24 (14): 1027–37
4. Zeb S., Mushtaq M., Ahmad M. et al. Self-Medication as an Important Risk Factor for Antibiotic Resistance: A Multi-Institutional Survey among Students. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11 (7): 842.
5. Montastruc JL., Bondon-Guitton E., Abadie D. et al. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Therapie*. 2016; 71 (2): 257–262.
6. Андреева И.В. Самолечение — terra incognita лекарственной терапии. *Клин. Фармакология*. 2007;16 (1): 90–96.
7. Кулик В.В., Ковалева Т.Г., Кондрашков Н.Г. Исследование проблемы самолечения острых респираторных заболеваний у детей. *Электронный научный журнал: Социальные аспекты здоровья населения*. 2011; 22 (6).
8. Розен Р., Быков А., Шустова Г. Ответственное самолечение: веление времени. *Экономический вестник фармации*. 2003; 8: 23–25.
9. Вялых Н.А. Социологическая диагностика доступности медицинской помощи в современной России. *Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология*. 2015; 1 (29): 41–50.
10. Ruiz M.E. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf*. 2010; 5 (4): 315–323.
11. Wooten J.M. Rules for improving pharmacotherapy in older adult patients: part 1 (rules 1–5). *South Med J*. 2015;108 (2): 97–104.
12. Furu K., Straume B., Thelle D.S. Legal drugs use in a general population: association with gender, morbidity, health care utilization, and lifestyle characteristics. *J. Clin Epidemiol*. 1997; 50: 341–349.
13. Figueiras A., Caamano F., Gestal-Otero J.J. Socio-demographic factors related to self-medication in Spain. *Eur J Epidemiol*. 2000;16 (1):19–26.
14. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in selfmedication. WHO/EDM/QSM00.1. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
15. Tripković K., Nešković A., Janković J. et al. Predictors of self-medication in Serbian adult population: cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40 (3): 627–634.
16. Itterman R.D., Johnson J.A., Taylor J.G. Health status and self-medication patterns in Alberta, Canada. Results from a population health survey. *J Soc Adm Pharm*. 2003; 20:43–52.
17. Westerlund L.T., Marklund B.R., Handl W.H. et al. Nonprescription drug-related problems and pharmacy interventions. *Ann Pharmacother*. 2001; 35 (11): 1343–9.
18. Brass E.P. Drug therapy: changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med*. 2001; 345: 810–816.
19. Motola G., Mazzeo F., Rinaldi B. et al. Self-prescribed laxative use: a drug-utilization review. *Advanc Ther*. 2002; 19: 203–208.
20. Motola G., Russo F., Mazzeo F. et al. Over-the-counter oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A pharmacoepidemiologic study in Southern Italy. *Adv Ther*. 2001;18 (5): 216–22.
21. Hughes C.M., McElnay J.C., Fleming G.F. Benefits and risks of self-medication. *Drug Saf*. 2001; 24 (14): 1027–37.
22. Turenen J.H.O., Mältytselkä P.T., Kumpusalo E.A. et al. Frequent analgesic use at population level: prevalence and patterns of use. *Pain*. 2005; 115: 374–381.
23. Antonov K.I.M., Isacson D.G.L. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 485–494.
24. Everyday Healthcare Study 1997. A consumer study of self-medication in Great Britain. The Proprietary Association of Great Britain, PAGB. 2005.

© Беляева Юлия Николаевна, Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru), Кондрашкин Иван Евгеньевич, Тяпкина Дарья Андреевна, Блохин Игорь Сергеевич, Мещерякова Алина Юрьевна (maksim.polidanoff@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



## КОПРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ БЛАСТОЦИТОЗЕ

COPROLOGICAL SYNDROMES  
WITH BLASTOCYTOSIS

**N. Bugero**  
**N. Ilyina**  
**S. Aleksandrova**  
**I. Ponomarenko**  
**A. Titova**

*Summary.* Recently, blastocytosis has been of great interest to researchers due to the high prevalence in patients with a gastroenterological profile and a fairly frequent detection in the composition of various mixed infections. Clinical manifestations of blastocytosis range from asymptomatic carriage and diarrheal syndrome to severe ulcerative necrotic lesions of the colonic mucosa. A simple and accessible method for assessing functional disorders of the gastrointestinal tract against the background of blastocyst invasion is a scatological study. Evaluation of the contents of the intestine allows you to determine the condition of the mucous membrane of the large intestine, to analyze the digestive and motor functions of the stomach and intestines, which can be used when choosing treatment tactics.

*Keywords:* blastocystosis, *Blastocystis* spp., large intestine, coprogram.

**Бугеро Нина Владимировна**

Доктор биологических наук, ФГБОУ ВО «Псковский  
государственный университет»  
bugero@mail.ru

**Ильина Наталья Анатольевна**

Доктор биологических наук, профессор ФГБОУ ВО  
«Псковский государственный университет»  
ilina@mail.ru

**Александрова Светлана Михайловна**

К.х.н., ФГБОУ ВО «Псковский государственный  
университет»  
superkandidat@rambler.ru

**Пономаренко Ирина Николаевна**

К.м.н., ФГБОУ ВО «Псковский государственный  
университет»  
irina2@list.ru

**Титова Анна Александровна**

Ассистент, ФГБОУ ВО «Псковский государственный  
университет»  
titova.anna1907@yandex.ru

*Аннотация.* В последнее время бластоцитоз вызывает пристальный интерес исследователей в связи с высокой распространенностью у больных гастроэнтерологического профиля и достаточно частым выявлением в составе различных микст-инфекций. Клинические проявления бластоцитоза варьируются от бессимптомного носительства и диарейного синдрома до выраженного язвенно-некротического поражения слизистой оболочки толстого кишечника. Простым и доступным методом оценки функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта на фоне бластоцистной инвазии является копрологическое исследование. Оценка содержимого кишечника позволяет определить состояние слизистой оболочки толстого кишечника, проанализировать пищеварительную и моторную функции желудка и кишечника, что может быть использовано при выборе лечебной тактики.

*Ключевые слова:* бластоцитоз, *Blastocytis* spp., толстый кишечник, копрограмма.

**П**о данным официальной статистики, в 2020 году в Российской Федерации было зафиксировано 173,43 тыс. случаев паразитарных заболеваний [1]. Одним из наименее изученных паразитозов является бластоцитоз, причиной которого служит паразитирование в толстом кишечнике анаэробных простейших рода *Blastocytis* spp. Истинную распространенность бластоцитоза сложно оценить в связи с большим морфологическим полиморфизмом возбудителя и сложностью стандартизации диагностических методов [2]. В нашей стране бластоцистная инвазия отдельно не регистрируется, а включена в группу «другие про-

тозойные болезни». Внедрение методов молекулярной диагностики в клиническую практику позволило установить, что распространенность бластоцистной инвазии намного больше, чем считалось ранее. По данным литературы, бластоцитоз охватывает около 10% населения развитых стран, а в развивающихся странах его частота достигает 80% [3]. У пациентов с гастроэнтерологическими симптомами частота инвазии *Blastocytis* spp. находится на уровне 11,5% [4].

Путь передачи *Blastocytis* spp.— фекально-оральный, преимущественная локализация — просвет

и слизистая оболочка толстого кишечника, главным образом, слепая кишка. Помимо типичного воспаления толстой кишки, имеются сообщения об язвенно-некротическом поражении слизистой оболочки толстого кишечника, связанном с *Blastocystis spp.* Janarthanan S. et al. описали случай пациента с бластоцистной инвазией, у которого по данным колоноскопии были определены большие язвы в слепой кишке, печеночном изгибе и поперечной ободочной кишке с нормальной окружающей слизистой оболочкой, а также множественные мелкие неглубокие язвы в прямой кишке [5]. Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки выявило экссудаты с некрозом и кусочки слизистой оболочки толстой кишки с тяжелым острым и хроническим воспалением, очаговым острым криптитом, а также множественные вакуолизованные и амeboидные структуры.

Клиническая картина бластоцитоза варьируется от бессимптомного носительства до выраженных желудочно-кишечных расстройств. Такая неоднородность клинической симптоматики может быть обусловлена большим генетическим разнообразием *Blastocystis spp.* На сегодняшний день идентифицировано 17 подтипов (генотипов) бластоцист, при этом у человека наиболее часто встречаются варианты ST1, ST2 и ST3 [6]. Предполагается, что представители различных субтипов отличаются по патогенному потенциалу и степени чувствительности к антипротозойным препаратам, однако морфологически генотипы бластоцист неотличимы. По данным литературы, частота бессимптомного носительства бластоцист колеблется от 0,8 до 50 случаев на 100 обследованных [7]. Манифестация заболевания чаще всего происходит на фоне иммунодефицита. Наиболее частыми и яркими проявлениями бластоцистной инфекции являются боль в животе, кишечные расстройства, изменение цвета кала, метеоризм и тошнота. Диарейный синдром с примесью слизи и крови считается типичным проявлением бластоцитоза. Однако исследования свидетельствуют, что достаточно часто встречаются запоры — 32% случаев [7]. По другим данным, частота нормального кала у больных бластоцитозом составляет 13,5%, кал жидкой консистенции определяется у 57,0% больных, а кал, характерный для запоров — в 29,4% случаев [8].

Исследование кала является одним из наиболее доступных и информативных диагностических методов, позволяющих оценить нарушение пищеварения и состояние кишечника. Бугеро Н.В. и др. по данным морфологического исследования выявили наиболее типичные изменения в кале при бластоцитозе [8]:

- ◆ снижение количества детрита, что макроскопически сочетается с жидкими каловыми массами, имеющими примеси слизи, крови, гноя;

- ◆ цилиндрической формы поперечно-исчерченные мышечные волокна с обрубленными под прямым углом краями;
- ◆ существенное повышение количества перевариваемой растительной клетчатки, причем при запорах ее количество меньше, чем в случаях жидкого или нормального кала;
- ◆ повышенное содержание крахмала, которое говорит о неполном его переваривании.

Следует отметить, что химические соединения, которые появляются в кале в избыточном количестве при бластоцистной инвазии вследствие нарушения процессов пищеварения, обладают дополнительным раздражающим влиянием на слизистую оболочку кишки, тем самым усугубляя ее воспаление [8]. Копрологическими признаками воспалительной реакции слизистой оболочки толстого кишечника является содержание в кале большого количества слизи, не перемешанной с калом, а также лейкоцитов, гноя, слущенного эпителия. Кроме того, в кале определяется повышение муцина и сывороточного белка [9], проба Трибуле-Вишнякова резко положительна. Как правило, колит сопровождается дисбиотическими сдвигами различной степени выраженности.

При усиленной перистальтики кишечника, что чаще бывает в ночное время, кал неоформленный, повышенного объема, жидкой или кашицеобразной консистенции; как правило, желтого или светло-коричневого цвета. Микроскопически определяется повышенное количество внутриклеточного крахмала, перевариваемой клетчатки, много йодофильной флоры, могут быть в большом количестве жирные кислоты и мыла, реакция кала — слабощелочная.

Запоры при бластоцистной инвазии сопровождаются уменьшением объема кала, который приобретает твердую консистенцию («овечий кал») и гнилостный запах. Также определяется наличие слизи, которая часто перемешана с калом, и остатков не переваренной пищи.

Следует отметить, что в некоторых случаях бластоцистной инфекции отмечается чередование диареи и запоров, особенно при хроническом течении заболевания [10]. В этом случае копрологические признаки могут сочетаться в различных вариантах.

Метод микроскопии нативного мазка кала с 2%-м раствором Люголя позволяет обнаружить различные морфологические формы *Blastocystis spp.*: вакуолярную, гранулярную, амeboидную, форму цисты. Экспериментально было показано, что чаще всего при бластоцистной инвазии выявляются вакуолярные формы

бластоцист (более 10 в поле зрения), далее — гранулярные (до 10 в поле зрения), наименее часто встречаются амебоидные бластоцисты — до 5 в поле зрения (7,3% случаев) [11]. Также в литературе имеются данные о наличии таких морфологических форм бластоцист, как авакуолярная, мультиавакуолярная, шизонтная и переходная, которые отличаются размерами, формой и внутриклеточным строением [2]. Бластоцистную инвазию следует предположить при обнаружении при микроскопии более 5 простейших в поле зрения.

Бластоцитоз во многих случаях ассоциируется с изменениями микробиоценоза кишечника, которые проявляются снижением роста бифидо- и лактобактерий, активизацией условно-патогенной флоры и грибов рода *Candida* [12]. При этом возможно восходящее движение условно-патогенных микроорганизмов из толстого кишечника по направлению к тонкому, который в физиологических условиях не является их средой обитания. Клинически такая ситуация может проявляться метеоризмом в верхних отделах пищеварительного тракта, дискомфортом в эпигастрии и отрыжкой воздухом. При недостаточности желудочного переваривания, связанной с ахолией, количество и консистенция кала, как правило, нормальные, цвет кала — темно-коричневый, запах гнилостный, опреде-

ляется щелочная реакция среды. При микроскопии обнаруживаются перевариваемая и неперевариваемая клетчатка, большое количество непереваренных мышечных волокон и соединительной ткани, может быть повышенное количество органических кислот, крахмал [10].

Следует отметить, что бластоцисты нередко определяются в составе микст-инфекций и в этом случае проявления могут значительно отличаться от характерных для каждой инфекции по отдельности. На сегодняшний день описана ассоциация бластоцистной инвазии с другими паразитарными заболеваниями, хроническими вирусными гепатитами, туберкулезом, дизентерией, ВИЧ, а также инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой [2, 7, 13–16].

Таким образом, проявления бластоцитоза разнообразны — от бессимптомного носительства и диарейного синдрома разной степени тяжести до выраженного язвенно-некротического поражения слизистой оболочки толстого кишечника. Копрологическое исследование является простым и доступным в условиях реальной клинической практики методом оценки функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, результаты которого могут быть использованы при выборе лечебной тактики при бластоцистной инвазии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад / М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 256 с.
2. Токмалаев А.К. Клинические формы, диагностика и лечение инфекции, вызванной *Blastocystis species* / А.К. Токмалаев, В.В. Малеев, Г.М. Кожевникова и др. // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92. — № 11. — С. 86–90.
3. Stensvold C.R. Current status of *Blastocystis*: A personal view / C. Rune Stensvold, C.G. Clark // Parasitol Int. — 2016. — Vol.65. — 6 Pt B. — P. 763–771.
4. Бакулин И.Г. Паразитарная инвазия *Blastocystis spp.* в практике гастроэнтеролога: современная диагностика и лечение / И.Г. Бакулин, Л.П. Зуева, М.С. Журавлева и др. // Фарматека. — 2018. — № 13. — С. 51–56.
5. Janarthanan S. An unusual case of invasive *Blastocystis hominis* infection / S. Janarthanan, N. Khoury, F. Antaki // Endoscopy. — 2011. — Vol.43. — Suppl. 2. — P. 185–186.
6. Bachi F. Caractérisation moléculaire de souches algériennes de *Blastocysts sp* [Molecular characterization of algerian strains of *Blastocysts sp*] / F. Bachi, F. Abidat, Y. Ghaffor et al. // Med Trop Sante Int. — 2022. — Vol.2(1). — mtsi. v2i1.2022.226. French.
7. Максимова М.С. Об ассоциации *Blastocystis species* и микробиоты кишечника при различных состояниях макроорганизма / М.С. Максимова, Т.В. Продеус, Л.В. Федянина и др. // Медицинская паразитология. — 2015. — № 4. — С. 55–59.
8. Бугеро Н.В. Роль копрологических исследований в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта на фоне бластоцистной инвазии / Н.В. Бугеро, Н.А. Ильина, Е.Б. Аронова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». — 2019. — Т. 21. — № 10. — С. 138–144.
9. Бугеро Н.В. Результаты исследования муцина и белков испражнений лиц, инвазированных *Blastocystis hominis* / Н.В. Бугеро // Международный журнал экспериментального образования. — 2012. — № 6. — С. 10.
10. Соломай Т.В. Бластоцитоз человека: от механизмов взаимодействия паразита с организмом хозяина к клиническим проявлениям / Т.В. Соломай // Санитарный врач. — 2018. — № 8. — С. 35–42.
11. Захаров А.А. Клинические проявления бластоцистной инвазии / А.А. Захаров, Н.А. Ильина // Современные наукоемкие технологии. — 2010. — № 9. — С. 88–90.
12. Deng L. New insights into the interactions between *Blastocystis*, the gut microbiota, and host immunity / L. Deng, L. Wojciech, N.R. J. Gascoigne et al. // PLoS Pathog. — 2021. — Vol.17. — № 2. — e1009253.
13. Красноперова Ю.Ю. Ассоциация простейших *B. hominis* с микроорганизмами при дисбиозе кишечника / Ю.Ю. Красноперова, А.А. Симонова // Вестник ОГУ. — 2010. — № 1(107). — С. 103–105.

14. Hernández-Castro C. Prevalence and temporal dynamics of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis* and *Blastocystis* spp. among toddlers attending day-care centres in Spain. A prospective molecular-based longitudinal study /C. Hernández-Castro, A. Dashti, A. Vusirikala et al.// Eur J Pediatr. — 2022. — Vol.25. — P. 1–11.
15. Давис Н.А. Кишечные паразиты у больных туберкулезом: влияние на интерлейкиновый статус и развитие аспергиллеза легких / Н.А. Давис, А.М. Бектемиров, Н.С. Бадалова и др. // Медицинская паразитология. — 2016. — № 3. — С. 29–33.
16. Сигидаев А.С. Лабораторная характеристика бластоцистной инвазии у больных с хроническими вирусными гепатитами / А.С. Сигидаев, В.С. Сукачев, М.В. Куртуков //Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 3. — № 4. — С. 62–66.

© Бугеро Нина Владимировна (bugero@mail.ru), Ильина Наталья Анатольевна (ilina@mail.ru),  
Александрова Светлана Михайловна (superkandidat@rambler.ru), Пономаренко Ирина Николаевна (irina2@list.ru),  
Титова Анна Александровна (titova.anna1907@yandex.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Псковский государственный университет

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННОЙ, КАК ПАРАМЕТР ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## LABORATORY DIAGNOSTICS OF THE THYROID STATUS OF A PREGNANT WOMAN AS A PARAMETER OF THYROID PATHOLOGY

**O. Vinogradova**  
**F. Rakhmatullov**  
**M. Ostanin**  
**O. Levashova**

*Summary.* This article discusses laboratory diagnostics of the thyroid status of a pregnant woman with further detection of thyroid pathology for the purpose of timely hormonal correction. To diagnose thyroid function in women during pregnancy, the serum levels of TSH, free thyroxine (svT4) and antibodies to TPO were determined. Evaluation of thyroid status was determined by enzyme immunoassay. The revealed pathology of the thyroid gland in pregnant women was evaluated: subclinical hypothyroidism, gestational hypothyroidism and manifest hypothyroidism were revealed.

The urgency of the problem of diagnosis and treatment of hypothyroidism in women of reproductive age is determined by the high frequency of obstetric and perinatal complications, since a decrease in thyroid function plays an important role. Thyroid hormone therapy significantly improves both the course of pregnancy itself and its outcomes. Since the carriage of antibodies to TPO is a factor that reduces the normal functional reaction of the thyroid gland, necessary for the adequate development of pregnancy, in any disorders of reproductive function (miscarriage, infertility), timely assessment of thyroid function and determination of antibodies to TPO is necessary, and the onset of pregnancy in women with thyroid pathology requires adequate hormone therapy.

*Keywords:* pregnancy, thyroid dysfunction, pregnancy outcomes, autoimmune processes, thyroid hormones.

**Виноградова Ольга Павловна**

Д.м.н., Пензенский институт усовершенствования  
врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава  
России  
Пенза

**Рахматуллов Фагим Косымович**

Д.м.н., Медицинский институт ПГУ  
Пенза

[pgu-vb2004@mail.ru](mailto:pgu-vb2004@mail.ru)

**Останин Максим Александрович**

Врач акушер-гинеколог, соискатель, Пензенский  
институт усовершенствования врачей-филиала  
ФГБОУ ДПО РМАНПО РФ; ГБУЗ «Пензенский городской  
родильный дом»  
Пенза

[mr.ostanin.maksim@mail.ru](mailto:mr.ostanin.maksim@mail.ru)

**Левашова Ольга Анатольевна**

К.б.н., доцент, Пензенский государственный  
университет  
Пенза

[olga.lewashova@yandex.ru](mailto:olga.lewashova@yandex.ru)

*Аннотация.* В данной статье рассматривается лабораторная диагностика тиреоидного статуса беременной с дальнейшим выявлением тиреоидной патологии с целью своевременной гормональной коррекции. Для диагностики функции щитовидной железы у женщин в период беременности проводилось определение в сыворотки крови уровня ТТГ, свободного тироксина (свТ4) и антитела к ТПО. Оценки тиреоидного статуса определялась методом иммуноферментного анализа. Была проведена оценка выявленной патологии щитовидной железы у беременных: выявлены субклинический гипотиреоз, гестационный гипотиреоз и манифестный гипотиреоз.

Актуальность проблемы диагностики и лечения гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста определяется высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений, так как важную роль играет снижение функции щитовидной железы. Терапия гормонами щитовидной железы значительно улучшает как протекание самой беременности, так и ее исходы. Поскольку носительство антител к ТПО является фактором, снижающим нормальную функциональную реакцию щитовидной железы, необходимую для адекватного развития беременности, при любых нарушениях репродуктивной функции (невывашивание беременности, бесплодие), необходима своевременная оценка функции щитовидной железы и определения антител к ТПО, а наступление беременности у женщин с тиреоидной патологией требует адекватной гормональной терапии.

*Ключевые слова:* беременности, дисфункция щитовидной железы, исходы беременности, аутоиммунные процессы, тиреоидные гормоны.

## Введение

**Г**ормональный статус роли щитовидной железы обладает колоссальной ценностью как при наступлении и благоприятном течении самой беременности, так и для внутриутробного развития плода. Многочисленные обзоры литературы показали, что даже субклиническое расстройство щитовидной железы во время вынашивания беременности имеет ассоциативное значение, а зачастую и неудачный исход как для матери, так и для плода. Основная роль в процессе дисфункции щитовидной железы свойственна первичному гипотиреозу в итоге аутоиммунного тиреоидита. Невзирая на многочисленные приобретенные успехи, достигнутые в результате проработки патогенеза дисфункции щитовидной железы и колоссальные достижения лабораторной диагностики для подтверждения данных состояний, в настоящий момент проблемы дисфункции щитовидной железы остаются более чем актуальными и требующими более тщательной диагностики как на этапе планирования беременности, так и после ее наступления. Недостаточно выявлена значимость такого рода параметров аутоиммунной патологии, как антитела к йодглобулину и тиреоидной пероксидазе в развитие гипотиреоза, влекущих за собой как акушерские трудности в процессе вынашивания беременности, так и негативное формирование психических и неврологических дефектов у плода.

## Поставленная задача (цель)

Анализ пациенток с нормальной беременностью без патологии щитовидной железы в анамнезе для выявления патологии тиреоидного статуса с целью своевременной коррекции и достижением благоприятных исходов беременности.

## Актуальность

Влияние дефицита йода на интеллектуальные способности человека является одним из основных аргументов в пользу реализации стратегий предупреждения йододефицита в странах, где йододефицитные состояния являются национальной проблемой [3].

Вопрос связи аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) с недостатком репродуктивной роли в настоящий момент становится актуальным и заслуживает все сильнее тщательной диагностики. Эмпирические и клинические разборы многих авторов по данному вопросу доказывают, что отсутствие нормального функционирования щитовидной железы приводит к опасным осложнениям беременности: бесплодие, невынашивание беременности, спонтанному аборт, мертворождению и формированию пороков онтогенеза [5].

Для распознавания аутоиммунных расстройств щитовидной железы актуально исследовать антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), поскольку изолированное наличие антител к тиреоглобулину встречается гораздо редко, но в то же время имеет дифференциально-диагностическую ценность.

Распространенный феномен является определение антител-ТПО, но в то же время не всегда имеющий патогномоничную ценность. В 50–60% случаев обладание антителами к тиреоидной пероксидазе влечет за собой развитие тиреоидита в послеродовом периоде [1].

Эндокринологическое общество США (2014 года), согласно клиническим рекомендациям, предложило назначать симптоматическую гормональную терапию при минимальной тиреоидной недостаточности независимо от того, определяется ли у беременной антитела к тиреоидной пероксидазе или нет. Однако в текущий период нет четкой доказательной базы по положительному импакту викарной терапии при недостатке признаков аутоиммунного подавления щитовидной железы, в частности обладания антителами к тиреоидной пероксидазе [9].

Следовательно, можно прийти к выводу, что в целях практического здравоохранения актуальность вопроса патологии щитовидной железы у беременных не вызывает сомнений, в последнее десятилетие наблюдается активное развитие нового раздела эндокринологии — проблемы функционирования щитовидной железы при беременности в норме и при патологии [2].

## Материалы и методы

Обследовано 105 беременных (в возрасте 23,1 ± 6,2 года) в I–III триместрах беременности. Вся группа наблюдения прошла предварительное анкетирование с дальнейшим распределением их на группы. Группы были разделены по триместрам беременности. Разделение по возрасту и ИМТ по группам не проводилось.

Критерии включения в исследование стали: беременные женщины (первая явка в женскую консультацию до 12 недель беременности), самопроизвольное наступление беременности, отсутствие эндокринной до беременности, подписанное добровольное информированное согласие на проведение исследования. Также были представлены критерии исключения: беременность двумя или более плодами; беременность, наступившая после ЭКО; наличие расстройства щитовидной железы до беременности.

Для диагностирования деятельности щитовидной железы у беременных осуществлялось обнаружение

Таблица 1. Состав выявленной патологии щитовидной железы беременных из исследуемых групп.

	Триместры	Абсолютные числа (%)
Субклинический гипотиреоз	I — 10 (43,4%)	23 (21,9%)
	II — 6 (26,2%)	
	III — 7 (30,4%)	
Гестационный гипотиреоз	I — 3 (20,0%)	15 (14,2%)
	II — 5 (33,4%)	
	III — 7 (46,6%)	
Манифестный гипотиреоз	I — 7 (58,3%)	12 (11,4%)
	II — 5 (41,7%)	

в сыворотки крови уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина (свТ4) и антитела к тиреоидной пероксидазе. Разбор тиреоидного статуса определялся методом иммуноферментного анализа.

Проведенный анализ патологии щитовидной железы у беременных определил: гестационный гипотиреоз, манифестный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, а в дополнение был определен уровень антитела к тиреопероксидазе для возможного дальнейшего диагностирования аутоиммунного тиреоидита.

Для статистической обработки использовался пакет прикладного программного обеспечения "Stat Soft Statistica Basic Academic for Windows 13". Данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD).

### Результаты обследования

По итогам проведенного анализа у 63 (60,0%) беременных показатели ТТГ находились в долях референсных значений, предложенных для 1-го триместра беременности — 0,1–2,5 мМЕ/л. Ординар высшей границы референсного интервала тиреоидного гормона (2,5 мМЕ/л) определился у 32 (30,4%  $p=0,02$ ) беременных, среди которых у 10 (9,5%  $p=0,13$ ) уровень тиреотропного гормона был выше 4,0 мМЕ/л при нормальном уровне свТ4, что явилось лабораторным критерием субклинического гипотиреоза.

У 3 (20,0%) исследуемых выявлен гестационный гипотиреоз с уровнем тиреоидного гормона менее 0,1 мМЕ/мл ввиду одновременного повышенного уровня свободного тироксина с отсутствием повышенного уровня антител к рецепторам ТТГ. У 7 исследуемых (58,3%  $p=0,01$ ) выявлен манифестный гипотиреоз с критериями уровня тиреотропного гормона, превышающего 2,5 мМЕ/мл при показателе свободного тироксина ниже нормы.

У 50 (47,6%) беременных показатели тиреотропного гормона ориентированы в пределах референсных ве-

личин, указанных для 2-го триместра беременности — 0,3–2,8 мМЕ/л. Увеличенный уровень тиреотропного гормона выше верхней границы референсного интервала (3,7 мМЕ/л) определился у 6 (26,2%  $p=0,17$ ) женщин, 5 исследуемых (33,4%) имели критерии гестационного гипотиреоза и трое (25,5%  $p=0,19$ ) имели уровень ТТГ более 10,0 мМЕ/мл и выше и нормальный уровень свободного тироксина (свТ4–9,6–17,0 пмоль/л или  $>17$  пмоль/л), свидетельствующее о наличии манифестного гипотиреоза.

У 93 (26,6%) беременных индекс тиреотропного гормона находился в рамках референсных концепций, рекомендованных для 3-го триместра беременности — 0,4–3,5 мМЕ/л. Увеличенное значение уровня тиреотропного гормона выше интервала референсного значения (3,7 мМЕ/л) определилось у 7 (30,4%  $p=0,28$ ) беременных, у 7 (46,6%  $p=0,43$ ) беременных ТТГ был снижен (ниже 0,1 мМЕ/л), но был повышен свободный тироксин. Манифестного гипотиреоза в третьем триместре выявлено не было (таблица 1).

Выявляемость патологии щитовидной железы во II и III триместрах присутствует, что дает право их дообследования и направлять на консультацию к эндокринологу.

Помимо выявления уровней ТТГ и свТ4 в свою очередь было проведено выявление антител к тиреоидной пероксидазе.

Тиреоидная пероксидаза (ТПО) является центральным ферментом в биосинтезе тиреоидных гормонов, являясь сиккативом в реакциях йодирования остатков тирозина в тиреоглобулинах (ТГ) и окислительного связывания моно- и дийодтирозинов с формированием трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).

Тиреоидная пероксидаза была идентифицирована как конечный антигенный компонент микросом, являясь собой гликопротеин и одним из основных антигенов в развитии аутоиммунных расстройств щито-

видной железы. Определяется, что аутоиммунная патология щитовидной железы развивается в результате как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) считаются наиболее восприимчивым тестом в лабораторной диагностике аутоиммунных патологий щитовидной железы. АТ-ТПО принадлежат к поликлональным аутоантителам, главным образом подклассов IgG1 и IgG4, которые вырабатываются В-лимфоцитами, пропитывающие щитовидную железу. Этот тип антител вызывает деструкцию мембран клеток щитовидной железы, что влечет за собой дисфункцию щитовидной железы с формированием тиреотоксикоза и/или гипотиреоза [4].

Повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе свидетельствует о вероятных патологиях: тиреоидит Хашимото; болезнь Перри (болезнь Грейвса); аутоиммунный тиреоидит; токсический узловой зоб; тиреоидит де Кервена (гранулематозный тиреоидит); послеродовое расстройство функции щитовидной железы; идиопатический (с неопределенным предлогом возникновения) гипотиреоз; умеренно повышенные уровни АТ-ТПО могут быть определены у пациентов с аутоиммунными патологиями, не связанными с щитовидной железой, в том числе системную красную волчанку, сахарный диабет 1-го типа, хронический эрозивный синовит с системным поражением внутренних органов, болезнь Аддисона и мегалобластную анемию (В<sub>12</sub>-дефицитная анемия или болезнь Аддисона-Бирмера); а также может встречаться у 7–10% людей с идеальным здоровьем [6].

Из данного лабораторного анализа видно, что 12 беременным (11,4% р=0,03) с манифестным гипотиреозом и 23 беременным (21,9% р=0,07) с субклиническим гипотиреозом при значении тиреотропного гориона от 4,0 до 10,0 мкМЕ/мл с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе было рекомендовано повторное консультирование у эндокринолога с последующим назначением полной заместительной терапии.

### Обсуждение

Тиреотропный гормон в эту пору играет центральное место в скрининге и обследовании на заболевание щитовидной железы. Текущая деловая общепринятая норма референтных величин ТТГ (0,1–3,5 мкМЕ/мл) в настоящий момент начало серьезно проявляться, все чаще встречаясь в публикациях значений высоко нормального показателя ТТГ. Соответственно, использование общепринятых значений уровня ТТГ приводило к гипердиагностике латентного гипотиреоза [7].

Тактика ведения при впервые выявленном манифестном гипотиреозе общепринята и заключается в назначении гормональной терапии. При этом до настоящего времени нет четких рекомендаций по тактике ведения беременных с субклиническим гипотиреозом.

Российские протоколы рекомендуют всем женщинам определять ТТГ и свТ4 уже на этапе прегравидарной подготовки. Беременным рекомендовано исследование уровня ТТГ однократно при 1-м посещении. У женщин с нарушениями менструального цикла и/или фертильности помимо базового исследования ТТГ и свТ4 необходимо определение уровня АТ-ТПО [8].

Можно задуматься, что раннее диагностирование и соответствующее гормональное лечение манифестного и гестационного атиреоза, смогут повысить вероятность благополучного достижения беременности и рождения здорового ребенка. Заблаговременная экспресс-диагностика и лечение латентного атиреоза, особенно на фоне носительства АТ-ТПО, по-видимому, также демонстрирует благоприятное взаимовлияние. Независимо от того, что количество рандомизированных исследований ограничено, что по этическим и моральным соображениям вполне вероятно при любой патологии, координированной при беременности, в большинстве стран мира, в том числе и в России, оценка тиреоидного статуса рекомендуется всем женщинам как на ступени подготовки к беременности, так и на первоначальных сроках беременности [4].

### Апофеоз

Злободневная сложность диагностики и терапия гипотиреоза репродуктивного возраста женщин ориентируется внушительной встречаемостью пренатальных и акушерских проблем, так как главную функцию играет уровень снижения функционирования щитовидной железы. Беременные с дисфункциональным расстройством щитовидной железы обладают увеличенным риском анагенеза акушерских осложнений: артериальной гипертензии, отслойки нормально расположенной плаценты, габитуальной гибели плода, пренатальных усугублений. Применение гормональной терапии для корректировки функции щитовидной железы существенно улучшает как протекание самой беременности, так и ее исходы.

Потому как наличие антител к тиреоидной пероксидазе является фактором, уменьшающий нормальную функциональную реакцию щитовидной железы, при любых недостатках репродуктивной функции (невывашивание беременности, бесплодие), требуется своевременная критическая оценка функционирования щитовидной железы и определение антител к ТПО, а планируемая беременность у женщин с тиреоидной



патологией нуждается в адекватной гормональной терапии.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing:** *The study did not have sponsorship.*

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest:** *All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Л.В., Доскина Е.В. Подготовка к тестовому контролю по программе «Московский врач». Заболевания щитовидной железы: щитовидная железа и беременность (гипотиреоз, тиреотоксикоз), амиодарониндуцированные тиреопатии. // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2022. — С. 103–108.
2. Лощенко М.А., Супрун С.В., Морозова О.Н., Ларина Т.Н., Кудряшова О.С., Белова Н.В. Оценка функционального состояния щитовидной железы у беременных женщин Приамурья. // Бюллетень. Выпуск № 61. 2016. — С. 23–27.
3. Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов. // Медицинский совет. — 2022. — С. 130–135.
4. Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными? // Клиническая и экспериментальная тиреологика. 2018. 14(2): — С. 86–91.
5. Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Член-корр. ран, д.м.н., проф. Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. // Проблемы репродукции 2020. Т. 26, № 1. — С. 29–38.
6. Краилова Г.Т., Дордий Е.А., Умбетярова Л.Б., Аскарлова З.А., Аблайханова Н.Т. Влияние гормонов тиреоидной системы на функциональную активность репродуктивной системы. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2022. — С. 18–24.
7. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, Qrobman W, Laurberg P, Lazarus J, Mandel S, Peeters R, Sullivan S. Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *thyroid*. 2017;27(3): P. 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
8. Johns Le, Ferguson K.K., Mcelrath T.F., Mukherjee B, Seely EW, Meeker J.D., Longitudinal profiles of thyroid hormone parameters in pregnancy and associations with preterm birth. *plos one*. 2017; 12(1): e0169542.9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169542>
9. Maraka S., Ospina N.M., De usaza A.E.E., Erwin P.J. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Thyroid*. 2016; 26 (4): P. 580–590. <https://doi:10.1089/thy2015.d418>

© Виноградова Ольга Павловна, Рахматуллоев Фагим Косымович (rgu-vb2004@mail.ru),

Останин Максим Александрович (mr.ostanin.maksim@mail.ru), Левашова Ольга Анатольевна (olga.lewashowa@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ НАРУШЕНИЙ РАБОТЫ СЕРДЦА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, КАК ФАКТОРА ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

### VARIABILITY OF CARDIAC DISORDERS DURING PREGNANCY AS A FACTOR OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY

**O. Vinogradova  
F. Rakhmatullov  
M. Ostanin**

**Summary.** Introduction. The paper considers cardiac disorders in the process of physiologically occurring pregnancy, the effect of these rhythm disturbances on the course and outcomes of pregnancy, as well as the possibility of using drug correction of arrhythmogenic status. A promising direction is the development of a plan for early diagnosis of rhythm disturbances that manifest themselves during pregnancy. Cardiac arrhythmias and conduction disorders during pregnancy remain one of the main and quite important problems both from the point of view of finding possible causes of their occurrence, and from the point of view of methods, approaches to treatment and prognosis for the mother and fetus.

**Goal.** Detection of cardiac arrhythmias in the early stages of pregnancy with dynamic monitoring of trimesters of pregnancy. The possibility of correlation of the detected rhythm disturbances with further prediction of pregnancy outcomes.

**Materials and methods of research.** The instrumental method of diagnosis was the daily monitoring of the electrocardiogram by Holter (Holter ECG 3/12-“Cardio-Astel” (CARDIODM-3). The study was conducted on trimesters of pregnancy.

**The results of the study.** According to the 24-hour Holter monitoring of the electrocardiogram, ventricular extrasystoles are most often registered in the examined pregnant women of the I–III trimesters of pregnancy — 62%. In 3.6% of pregnant women, ventricular extrasystoles were combined with WPW syndrome. 64% of the examined pregnant women have supraventricular extrasystoles. Combination with short-term paroxysms of supraventricular tachycardia was rarely observed (5.4%), WPW syndrome was also encountered (3.6%). Violation of the impulse was quite rare: only 9.2% of pregnant women had atrioventricular and sinoatrial blockade of I–II degree. Persistent paroxysms of atrial fibrillation lasting more than 30 seconds were detected in 5 patients. The total increase in atrial fibrillation in trimesters was 25.7%. An increase in the duration of atrial fibrillation in the third trimester of pregnancy gives an unfavorable prognosis in terms of progression from paroxysmal to persistent form.

**Виноградова Ольга Павловна**

*Д.м.н., Пензенский институт усовершенствования  
врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава  
России  
Пенза*

**Рахматуллов Фагим Косымович**

*Д.м.н., Медицинский институт ПГУ  
Пенза*

*pgu-vb2004@mail.ru*

**Останин Максим Александрович**

*Врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры  
«Акушерство и гинекология» Пензенский институт  
усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России; ГБУЗ «Пензенский городской  
родильный дом»*

*Пенза*

*mr.ostanin.maksim@mail.ru*

**Аннотация.** Введение. В работе рассматриваются нарушения работы сердца в процессе физиологически протекающей беременности, влияние этих нарушений ритма на течение и исходы беременности, а также возможность применения медикаментозной коррекции аритмогенного статуса. Перспективным направлением является разработка плана ранней диагностики нарушений ритма, которые проявляются в течение беременности. Нарушения сердечного ритма и проводимости при беременности остаются одной из основных и достаточно важных проблем как с точки зрения поиска возможных причин их возникновения, так и с точки зрения методов, подходов к лечению и прогнозу для матери и плода.

**Цель.** Выявление нарушения ритма сердца на ранних сроках беременности с динамическим наблюдением по триместрам беременности. Возможность корреляции выявленных нарушений ритма с дальнейшим прогнозированием исходов беременности.

**Материалы и методы исследования.** Инструментальным методом диагностики стало суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (Холтер ЭКГ 3/12-«Кардио-Астел» (CARDIODM-3). Исследование проводилось по триместрам беременности.

**Результаты исследования.** По данным 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы у обследованных беременных I–III триместров беременности чаще всего регистрируют желудочковые экстрасистолы — 62%. У 3,6% беременных желудочковые экстрасистолы сочетались с WPW-синдромом. 64% обследованных беременных имеют наджелудочковые экстрасистолы. Сочетание с кратковременными пароксизмами наджелудочковой тахикардии наблюдалось редко (5,4%), также встречался WPW-синдром (3,6%). Нарушение проведения импульса

**Conclusions.** Cardiac arrhythmias during pregnancy are quite common. The presence of even such a potentially malignant arrhythmia as frequent ventricular extrasystole with paroxysms of stable ventricular tachycardia, accompanied by fainting states, did not require termination of pregnancy, and minimal antiarrhythmic therapy allowed, with proper supervision, to effectively correct the symptoms and allowed prolongation of pregnancy. The asymptomatic course of arrhythmias is accompanied by a large number of detectable extrasystoles and tachycardia paroxysms. Untimely diagnosis of asymptomatic arrhythmias can lead to the development of complications leading to adverse pregnancy outcomes.

**Keywords:** Pregnancy, cardiac arrhythmias, arrhythmias, diagnostics.

## Введение

**Б**еременность — это физиологическое состояние организма, в результате чего происходит перестройка всех систем. Одной из основных систем, реагирующих на наступление и развитие беременности, выступает сердечно-сосудистая система, зачастую некорректно отвечая и подстраиваясь под наступление состояния беременности [15].

Помимо того, что с наступлением беременности происходит изменения в организме женщины, касающиеся ее гормонального статуса, обменных процессов, изменения в центральной и периферической гемодинамике, которые являются адаптивными механизмами компенсации и адаптации сердечно-сосудистой системы. Но с другой стороны: не всегда эти механизмы готовы и способны к корректной работе, что может повлечь за собой развитие нарушений ритмов сердца с дальнейшим общим ухудшением здоровья. Такого рода сбои способны стать триггерами и агрессорами разных сдвигов по сложности нарушений сердечного ритма, повлекших за собой сложности в вынашивании и пролонгировании беременности [12].

Биометрические гемодинамические перемены, сопровождающие состояние беременности (увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема, сер-

встречалось довольно редко: только у 9,2% беременных была атриовентрикулярная и синоатриальная блокада I–II степени. У 5 пациенток были выявлены устойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий длительностью более 30 сек. Общий прирост фибрилляций предсердия по триместрам составил 25,7%. Увеличение длительности фибрилляции предсердия в третьем триместре беременности дает неблагоприятный прогноз в плане прогрессирования из пароксизмальной в персистентную форму.

**Выводы.** Нарушения сердечного ритма при беременности встречаются довольно часто. Наличие даже такой потенциально злокачественной аритмии, как частая желудочковая экстрасистолия с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии, сопровождающаяся обморочными состояниями, не потребовало прерывания беременности, а минимальная антиаритмическая терапия позволила при должном наблюдении эффективно скорректироваться симптоматику и позволили пролонгировать беременность. Бессимптомное течение аритмий сопровождается большим количеством выявляемых экстрасистол и пароксизмов тахикардии. Несвоевременная диагностика бессимптомных аритмий может привести к развитию осложнений, приводящих к неблагоприятным исходам беременности.

**Ключевые слова:** Беременность, нарушения сердечного ритма, аритмии, диагностика.

дечного выброса, увеличение частоты сердечных сокращений), вегетативные (накопление концентрации катехоламинов в плазме, нарастание чувствительности адренорецепторов) и гормональные изменения (увеличение адренергических рецепторов, прирост синтеза эстрогенов, прогестерона, простагландинов, ренина, ангиотензиногена) способствуют трансформации возбудимости, автоматизма и рефрактерности миокарда, приводя к созданию и нарастанию его электрофизиологической неоднородности, являясь причиной тех самых нарушений биоритмов сердца [9].

Сбой ритма сердца и проводимости при беременности остаются одной из основных и достаточно важных проблем как с точки зрения поиска возможных причин их возникновения, так и с точки зрения методов и подходов к лечению и прогноза для матери и плода. К сожалению, официальная статистика распространенности этих нарушений во время беременности ничтожно мала и не дает возможности к конкретным действиям. Данные литературы за последние 5 лет свидетельствуют о том, что аритмия регистрировалась у 4,0–14,2% беременных [8].

Отсутствие проспективных исследований по этому вопросу не позволяет реально оценить характер и частоту аритмий при нормально протекающей беременности. В 1956 г. С.L. Mendelson при обследовании 92315

беременных за 23-летний период времени отметили, что аритмии гораздо чаще отмечаются при ревматическом клапанном поражении [2].

У относительно здоровых женщин репродуктивного возраста относительно часто и спонтанно определяются различные виды аритмий. Сложные варианты нарушения ритма сердца, проводимости и рефрактерности у беременных (полная атриовентрикулярная блокада, синдром изменения интервала QT, пароксизмальная тахикардия) способствуют развитию жизнеугрожающих состояний, создавая условия формирования опасности как для матери, так и для плода [5].

Р.А. Sobotka и соавт. (1981) при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру у 50 небеременных женщин репродуктивного возраста от 22 до 28 лет без органической патологии сердца в 88% эпизодов обнаружили как желудочковую, так и предсердную экстрасистолию. [6]

Больше всего распространёнными вариантами нарушений сердечного ритма при беременности являются наджелудочковые (29–69%) и/или желудочковые экстрасистолии (19–54%) [14]. Как можно реже во время беременности появляются пароксизмальные наджелудочковые (16%) и желудочковые тахикардии (ЖТ) — 7%, а ухудшение проводимости с формированием блокад — 0,03–4% [3].

## Цель

Выявление нарушения сердечного ритма на ранних сроках беременности с динамическим наблюдением по триместрам беременности. Возможность корреляции обнаруженных ухудшений проводимости сердца с дальнейшей диагностикой и прогнозированием благоприятного исхода беременности.

## Материалы и методы

Представленное наблюдательное исследование было проведено в соответствии с надлежащей клинической практикой (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. При включении в исследование все беременные подписали ряд документов: добровольное информированное согласие на проведение исследования, в том числе согласие на сбор информации о медицинском здоровье и о проведении манипуляций.

На данном этапе работы было проведено обследование 100 пациенток (средний возраст 29,3 ± 9,1 лет)

I–III триместров беременности. Данное исследование проводилось на базе ГБУЗ I «Пензенский городской родильный дом» и Центральная женская консультация.

Критериями включения в исследование были отсутствие органической патологии со стороны ССС. Все исследуемые были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 47 беременных женщин не предъявляющих жалобы и не имеющих органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (в детстве им был выставлен диагноз вегето-сосудистая дистония), а во 2-ю группу вошли 30 беременных, которые не имеют органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, но в процессе жизни и наступления беременности они обращались к терапевту и/или кардиологу с жалобами на нарушения работы сердца и в 3-ю (группу контроля) – 23 по существу здоровых женщин с обычным синусовым ритмом, отсутствием жалоб и органической патологии со стороны ССС.

Инструментальным методом диагностики стало циркадное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (Холтер ЭКГ 3/12-«Кардио-Астел» (CARDIODM-3).

В каждой связке беременных было проведено суточное мониторирование ЭКГ согласно триместрам беременности. При регистрации СМЭКГ были получены следующие показатели: величина одиночных, парных и групповых дневных и ночных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), одиночные и парные дневные и ночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), количество и длительность пароксизмов ФП, паузы, эпизоды тахикардии.

Наиболее частой аритмией у беременных оказалась экстрасистолия (ЖЭС и НЖЭС), которая чаще протекает бессимптомно, вероятнее всего проявляться перебоями в работе сердца, дискомфортом в грудной клетке и тревогой, проявляется при плановой регистрации ЭКГ и не является противопоказанием к естественным родам. В большинстве сценариев аритмий достаточно коррекции психоэмоционального статуса и исключения факторов, провоцирующих аритмию. Показаниями к назначению антиаритмической терапии являются частые СВЭС при нарушениях гемодинамики, снижении качества жизни и/или предшествующих приступах СВТ. Применяют кардиоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) или верапамил [1, 10].

По данным инструментального метода обследования холтеровского мониторирования электрокардиограммы в течение суток 1-й и 2-й группах с вероятной частотой отмечались нарушения ритма. Максимальное число желудочковых экстрасистол зарегистрировано во второй группе (65%), наджелудочковых – в 1-й (49%).

Таблица 1. Анамнестическая характеристике исследуемых беременных

Показатели	Количество беременных, n (%) M±
Возраст	29,3 +- 9,1 лет
Наследственность по ССС	21 (21%)
Курение/употребление алкоголя	37 (37%)
Социально-экологические аспекты	15 (15%)
Сопутствующая патология	
Гестационный сахарный диабет	14 (14%)
Заболевания щитовидной железы	28 (28%)
Нейроциркуляторная дистония	47 (47%)
Гестационная/хроническая артериальная гипертензия	24 (24%)
Железодефицитная анемия	33 (33%)
Ожирение	12 (12%)
Триместры беременности	
Первый	59 (59%)
Второй	41 (41%)
Беременность по счету	
Первая	32 (32%)
Вторая	40 (40%)
Третья и более	28 (28%)
Прерывания беременности	
Медикаментозный аборт	23 (33,8%)
Самопроизвольный выкидыш	15 (22%)
Замершая беременность	16 (23,5%)

Комбинированные нарушения сердечного ритма встречаются у беременных во всех группа исследования, ряд пациенток были направлены на консультацию к кардиологу с дальнейшим решением этих проблем через медикаментозную терапию. Выявление данных патологий требует динамического наблюдения за такими пациентками.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ "Stat Soft Statistica Basic Academic for Windows 13". Данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD).

### Результаты исследования

Перед началом работы было проведено добровольное анкетирование, результатом которого стали анамнестические данные, представленные в таблице № 1. Также были взяты добровольное согласие на проведение исследования и письменное согласие на обработку данных.

При анализе данных мониторинга ЭКГ методом холтеровского мониторинга учитывались следующие параметры: основной водитель ритма, средняя ча-

Таблица 2. Обнаружение нарушений ритма сердца по данным мониторинга ЭКГ методом холтеровского мониторинга в группах обследуемых беременных I — III триместров (M±SD)

Показатель	Группа I (n=47)	Группа II (n=30)	Группа III (n=23)
Класс ЖЭС по Lown B. и Wolff N.	1,4±	1,71,4	1,3±
Количество НЖЭС/сут.	3100±	1700200 <sup>^</sup> <sub>^^</sub>	350±
Количество ЖЭС/сут.	4700±	3400±	200±

Примечание: <sup>^</sup> — p<0,05 по сравнению с I группой; <sup>^^</sup> — p<0,05 по сравнению со II группой; <sup>^^^</sup> — p<0,05 по сравнению с III группой.

стота сердечных сокращений (день/ночь/день), число наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) (в час и в сутки), количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) (в час и в сутки), а также класс ЖЭ по классификации Б. Лоуна и Н. Вольфа в модификации Райана-Кенны.

Из сведений 24-часового исследования методом ХМ-ЭКГ у обследованных беременных I–III триместров чаще всего регистрируют желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) — 62%. В большинстве случаев они были представлены ЖЭС I–III классов по градации Лауна-Вольфа. Из них I — 7,2%; II — 19,4%; III — 40,7%. У 3,6% беременных ЖЭС сочетались с WPW-синдромом.

64% обследованных беременных имеют наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС), причем частые ЖЭС наиболее часто наблюдаются у 49% (1 группа исследуемых).

Сочетание с кратковременными пароксизмами наджелудочковой тахикардии наблюдалось редко (5,4%), также встречался WPW-синдром (3,6%) с ЖЭС. Нарушение проведения импульса встречалось довольно редко: только у 9,2% беременных были атриовентрикулярная блокада и синоатриальная блокада I–II степени.

Максимальное число ЖЭС было зафиксировано в группе беременных, которые не имеют органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, но при жизни и беременности они обращались в терапевту и/или кардиологу с жалобами на перебои в работе сердца, а НЖЭС — в группе беременных женщин не предъявляющих жалобы и не имеющих органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (в детстве им был выставлен диагноз вегето-сосудистая дистония). В группе почти здоровых беременных регистрировался нормальный синусовый ритм, с иногда встречающимися единичными эпизодами НЖЭС (таблица 2).

В результате полученных данных было выявлено, что у бессимптомных пациенток в первом триместре идет преимущественное увеличение количества ЖЭС,

а во втором триместре — НЖЭС. Можно предположить, что гиперваготония у бессимптомных пациенток в большей степени провоцирует возникновение желудочковых нарушений ритма сердца, в то время как общее прогрессирование аритмогенного статуса при беременности сопровождается нарастанием других видов экстрасистолий, таких как наджелудочковые.

У 5 пациенток были выявлены устойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий длительностью более 30 сек. Все пять случаев относятся к бессимптомному течению ФП. Все зафиксированные случаи ФП являются короткими и малосимптомными эпизодами, не требующими применения антиаритмической терапии.

Количество эпизодов ФП в первом триместре зафиксировано в 14,1%. Дальнейшая динамика возрастания была зафиксирована во втором триместре на 5,4% и в третьем еще на 6,2%. Общий прирост ФП по триместрам составил 25,7%.

Увеличение длительности ФП в третьем триместре беременности дает неблагоприятный прогноз в плане прогрессирования ФП из пароксизмальной в персистентную форму. Но риск тромбоэмболических осложнений в данных случаях остается низким, поскольку суточное время ФП значительно меньше 500 мин. Беременным было рекомендовано консультирование кардиолога с дальнейшими рекомендациями.

### Обсуждение

Период беременности характеризуется физиологическим повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема циркулирующей крови, в основном за счет увеличения объема плазмы на 45%. Самым значимым гемодинамическим критерием при беременности является увеличение ударного объема, который в покое максимально увеличивается на 30–55% от своего исходного значения до наступления беременности. По мере увеличения самого ударного объема также увеличивается и сердечный выброс, достигая максималь-

ных значений в 30–50% от исходного уровня в 26–30 недель беременности. При беременности развивается физиологическая тахикардия — ЧСС к концу беременности на 20–25 уд/мин превышает ЧСС до беременности. Отмечается снижение общего периферического сосудистого сопротивления в среднем на 15–37% [7].

С самого начала беременности происходит физиологическое снижение  $\alpha$ -адренореактивности и повышение  $\beta$ -адренореактивности, что в свою очередь становится необходимым условием снижения сократительной активности миоэпикарда, как успешного механизма вынашивания плода. Концентрация  $\beta$ -адренорецепторов под воздействием прогестерона в миоэпикарде увеличивается. Как таковая активизация  $\beta$ -адренорецепторов способствует формированию аритмии, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [4].

Известно, что НРС больше, чем в половине случаев не имеют четко выраженной причины развития и могут возникать на фоне абсолютного соматического здоровья женщины (формирование функционального генеза) [11].

Однако особую проблему представляют аритмии при беременности, поскольку они могут осложнять течение периода беременности и оказывать отрицательное влияние на состояние матери и плода. У беременных с НРС зачастую встречаются злокачественная преэклампсия, невынашивание беременности, гипотрофия плода и довольно часто формируется ПОНРП [13].

## Заключение

В результате можно сделать выводы, что нарушения сердечного ритма при беременности проявляются доволь-

но часто, но жизнеугрожающие и злокачественные аритмии у молодых женщин возникают достаточно редко и при отсутствии структурных изменений миокарда не влияют на прогноз. Наличие даже такой потенциально злокачественной аритмии, как частая желудочковая экстрасистолия с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии, сопровождающаяся обморочными состояниями, не потребовало прерывания беременности, а минимальная антиаритмическая терапия позволила при должном наблюдении эффективно скорректироваться симптоматику и позволили пролонгировать беременность.

Бессимптомное течение аритмий сопровождается большим количеством выявленных экстрасистол и пароксизмов тахикардий. Несвоевременная диагностика бессимптомных аритмий может привести к развитию осложнений, влекущих за собой неблагоприятные исходы беременности.

Наиболее неблагоприятным периодом при беременности становится третий триместр, при котором количество желудочковых и наджелудочковых аритмий достигает максимума (достигнут максимума гемодинамический дисбаланс).

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing:** *The study did not have sponsorship.*

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest:** *All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова И.В., Зимина Э.В., Стрюк Р.И. Регистр как основа для анализа течения беременности и родов у женщин с аритмиями. // Медицина № 1. 2018. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-87-98. ISSN2308-9113 — С. 3–6.
2. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижаков А.Н., Червеняк Ф.А. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и гинекологии. Научное издание. М. // Медицинское информационное агентство. 2019. — С. 130–140.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Шитов И.И., Поваров В.О. Врожденная полная блокада сердца у беременных женщин: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. №3 (24). — С. 79–85.
4. Киргизова М.А., Дедкова А.А., Кистенева И.В., Борисова Е.В., Попов С.В. Оценка влияния нарушений ритма и проводимости сердца на течение и исход беременности: опыт аритмологического центра. // Российский кардиологический журнал. 2019. № 24(7): — С. 7–8
5. Кислухина Е.В., Кислухин В.В. Вариации сердечного ритма: синусовые аритмии, циклические воздействия и экстрасистолы. // Российский кардиологический журнал (сборник тезисов). 2022. 27(S6). — С. 30
6. Попов С.В., Цуринова Е.С., Жабина Е.С., Зазерская И.Е. Ведение беременных с желудочковыми аритмиями без структурных изменений сердца — вопросы, которые ждут решения. // Трансляционная медицина. 2015. № 6. — С. 2–3
7. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Рахзинский В.Е. Акушерство: национальное руководство / 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Глава 7. — С. 124–126.

8. Стрюк Р.И., Шоикимова Д.У., Борисов И.В. Аритмии при беременности: возможные механизмы и причины их развития. // Лечебное дело. 2016. — С. 2–4
9. Усеинова Р.Х., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Беглицэ Д.А., Румянцева З.С. Современный взгляд на этиопатогенез нарушений ритма сердца у женщин в период беременности и методы их коррекции. // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. — С. 419–424
10. Чlemenский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А. Неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца в дифференциальной и топической диагностике желудочковой тахикардии с ретроградным вентрикулоатриальным проведением. // Вестник аритмологии. 2019. Том 26, № 3. — С. 65–70.
11. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients with Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8): e50-e87. doi:10.1161/ CIR.0000000000000458. P. 13–18
12. MacIntyre C, Iwuala C, Parkash R, et al. Cardiac Arrhythmias and Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018 Jul 11;20(8):63. doi:10.1007/s11936-018-0660-9. P. 5–8
13. Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy Outcomes in Women with Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 29;71(21): 2419–30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.076. P. 4–9
14. Spears D. Ventricular arrhythmias approach to management in pregnancy. In: Proceedings of the 4th International congress on cardiac problems in pregnancy. (27 feb. — 1 march. 2016). Las Vegas, Nevada, USA, 2016. P. 207–210
15. Stryuk RI, Bunin YuA, Gureva VN, et al. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in pregnancy. National clinical guidelines 2018. *Russ J Cardiol*. 2018;(3):91–134. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134. P. 126–130

© Виноградова Ольга Павловна, Останин Максим Александрович ( pgu-vb2004@mail.ru ),

Останин Максим Александрович ( mr.ostanin.maksim@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»





# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СВЯЗИ ОЧАГОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ С ЗАТЯЖНЫМИ, РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ПРОЦЕССАМИ

## MODERN IDEAS ABOUT THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE CONNECTION OF FOCI OF CHRONIC UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION WITH PROTRACTED, RECURRENT AND CHRONIC BRONCHOPULMONARY PROCESSES

**R. Gadzhimirzayeva  
N. Iminova  
I. Atasheva  
S. Dibraeva  
M. Khizriev**

*Summary.* The continuous increase in the number of combined lesions of the upper and lower respiratory tract, especially in childhood, justifies in-depth research and the development of new approaches to the study of pathogenesis, early diagnosis and targeted treatment of associated diseases of the respiratory system.

This review presents literature data and the results of research by the authors of the article on the mechanisms of the formation of bronchopulmonary pathology in patients with the simultaneous presence of chronic inflammatory processes in the upper respiratory tract. In the historical aspect, considerable attention is paid to the peculiarities of the treatment of foci of chronic infection of the upper respiratory tract in their association with recurrent and chronic non-specific inflammatory processes of the bronchopulmonary system

*Keywords:* associated diseases of the respiratory system, chronic inflammatory processes of the upper respiratory tract, bronchopulmonary pathologies, "adenosinusbronchopneumonia".

**Гаджимирзаева Раисат Гаджимурадовна**

*К.м.н., врач высшей категории, оториноларинголог,  
Дагестанский государственный медицинский  
университет  
Махачкала  
raislor@mail.ru*

**Иминова Наида Кадиевна**

*Дагестанский Государственный Медицинский  
Университет  
Махачкала  
ne\_3iminova@mail.ru*

**Аташева Ильмурият Эльбрусевна**

*Дагестанский Государственный Медицинский  
Университет  
Махачкала  
rbekbolatova6@gmail.com*

**Дибраева Салихат Айдыновна**

*Дагестанский Государственный Медицинский  
Университет  
Махачкала  
dibraeva001@gmail.com*

**Хизриев Магомедкамель Давутович**

*Дагестанский Государственный Медицинский  
Университет  
Махачкала  
medicalstudyblog2805@gmail.com*

*Аннотация.* Непрерывный рост числа сочетанных поражений верхних и нижних дыхательных путей, особенно в детском возрасте, обосновывает углубленные исследования и разработку новых подходов к изучению патогенеза, ранней диагностики и целенаправленного лечения ассоциированных заболеваний респираторной системы.

В настоящем обзоре приводятся данные литературы и результаты исследований авторов статьи, посвященные механизмам формирования бронхолегочной патологии у больных при одновременном наличии хронических воспалительных процессов верхних дыхательных путей. В историческом аспекте уделено значительное внимание особенностям лечения очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей при их ассоциации с рецидивирующими и хроническими неспецифическими воспалительными процессами бронхолегочной системы.

*Ключевые слова:* ассоциированные заболевания респираторной системы, хронические воспалительные процессы верхних дыхательных путей, бронхолегочные патологии, «аденосинусобронхопневмония».

## Актуальность проблемы

**Н**а рубеже 50–60 годов прошлого столетия в научной литературе появилось много сообщений, описывающих тесную клинико-патогенетическую связь очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) с затяжными рецидивирующими и хроническими бронхолегочными процессами у детей и взрослых [33–35]. Для обозначения тесных взаимоотношений патологических процессов верхних и нижних отделов дыхательного тракта еще в 1929 году Wasson [36] впервые ввел в научный оборот термин «синоbronхит». В отечественной литературе, наряду с указанным термином применяются и такие как «синусопневмония» [13], «аденосинусобронхопневмония» [22], «тонзиллоbronхопневмония» [16], «синоbronхопьюльмональный синдром» [19].

В формировании синоbronхиального синдрома участвует ряд патогенетических механизмов. В частности, при хронических риносинуситах патологическое отделяемое (инфицированная слизь, гной) при определенных положениях головы и тела спускается в ротоглотку и затекает в нижележащие отделы дыхательного тракта с развитием бронхита, бронхопневмонии.

Клинико-экспериментальными исследованиями показано, что при хроническом воспалении слизистой оболочки ВДП, формируется патологическая импульсация с участием блуждающего нерва, которая реализуется, в том числе, и в бронхах с развитием дисфункции дренажной системы [8,17].

При хронических воспалительных процессах в ВДП образуются аутоантигены. Последние вызывают выработку аутоантител, которые могут оказывать повреждающее действие на ткани отдаленных органов, в том числе бронхолегочной системы [1,25].

Высказано мнение о возможности гематогенного распространения инфекции из очагов хронической инфекции ВДП в нижние, при которой формируется воспалительный процесс в последних [14,20,24].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что при хронических воспалительных процессах ВДП формируется гиперреактивность бронхов с вовлечением в патологический процесс таких медиаторов как гистамин, простагландины и лейкотриены, которые приводят к сокращению гладкой мускулатуры bronхиального дерева и повышению секреции слизи в бронхах [29].

Проведенные нами клинико-иммунологические и исследования [5,9] показали, что «аденосинусобронхопневмония» протекает на почве измененной

реактивности организма. В частности, при сочетанных поражениях дыхательного тракта нарушение иммунобиологических показателей (фагоцитоза, бактерицидной активности сыворотки крови, общей иммунологической реактивности (ОИР) по В.И. Иоффе и концентрации меди и магния в сыворотке крови) были более выраженными, чем только при аденосинуситах. Это дало нам основание высказать предположение о том, что ослабляя неспецифическую реактивность организма, хронические очаги инфекции ВДП становятся одним из звеньев в сложной цепи патогенеза сочетанной болезни респираторного тракта.

По мнению большинства ученых [12,18,19] «аденосинусотонзиллоbronхопьюльмональный синдром» в генезе своем имеет аллергическую основу. Еще в раннем возрасте у 75% подобных больных отмечаются различные варианты аллергического диатеза [9,31]. У части больных аллергический диатез наблюдается с первых недель жизни и является отражением наследственного фактора или внутриутробной сенсibilизации, у других диатез формируется на протяжении первых лет жизни. Объективными проявлениями аллергического диатеза чаще всего являются постоянный насморк, периодический кашель, аллергический дерматит.

В 60–70 годы XX века по мнению большинства исследователей «аденосинусобронхопневмония» в своем генезе имеет инфекционно-аллергическую основу [1,16]. А основным источником сенсibilизации организма вообще, и нижних дыхательных путей в частности, являются хронические аденоидиты, тонзиллиты, синуситы и их сочетания [18, 28]. Исходя из указанного положения, в те годы широко пропагандировался хирургический метод санации ВДП при «аденосинусобронхопневмониях» [18,19,27]. В тоже время катamnестические наблюдения достаточной длительности показали, что далеко не во всех случаях аденотонзиллэктомия приводит к излечению бронхопневмонии [2, 26].

В дальнейшем, благодаря достижениям теоретической и практической аллергологии и иммунологии, было выяснено, что аллергические изменения со стороны нижних дыхательных путей у 85–90% обусловлены неинфекционными (бытовыми, пыльцевыми, пищевыми) аллерженами [11,19,30].

По современным представлениям очаги хронической инфекции не столько сенсibilизируют bronхи, сколько оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку дыхательного тракта [3,5,15]. Поврежденная слизистая оболочка является благоприятной почвой для внедрения неинфекционных аллерженов, накопления и фиксации в клетках тканей респираторного тракта аллержических антител [4,15,17].

Хотя у преобладающего большинства детей и взрослых с неинфекционно-аллергическим поражением нижних дыхательных путей диагностируются очаги хронической инфекции носо- и ротоглотки, тем не менее ни специальное аллергологическое обследование больных, ни клинические данные не дают основания заподозрить у них инфекционную аллергию [4,6]. Следовательно, наличие очагов хронической инфекции в ВДП не может быть дифференциально-диагностическим критерием для определения формы аллергии бронхиального дерева.

Опыт нашей клиники и литературные данные [30] свидетельствуют, что наиболее часто встречающимся очагом хронической инфекции ВДП у детей с рецидивирующей, затяжной и хронической бронхолегочной патологией является хронический аденоидит. В этой связи мы полагаем целесообразным критически оценить некоторые прежние положения о показаниях к аденотомии у вышеуказанной категории больных.

При наличии соответствующих клинических признаков (нарушение носового дыхания, постоянный насморк, патологическое отделяемое с затеканием в ротоглотку и т.д.) считается целесообразным удалить глоточную миндалину у детей даже первого года жизни. Вместе с тем известно, что для детей в возрасте 1–3 лет, страдающих аденоидитом, характерна измененная реактивность организма, проявляющаяся чаще всего в форме лимфатического диатеза [12,21]. В связи с этим они, в первую очередь нуждаются в консервативной, преимущественно гипосенсибилизирующей терапии, и лишь отсутствие положительной динамики в течении болезни может служить основанием, совместно с педиатром ставить вопрос о целесообразности хирургической санации носоглотки.

У детей 5 лет и старше наиболее частым показанием к аденотомии является объемное увеличение глоточной миндалины и связанный с ним обструктивный синдром носа. Внедрение в оториноларингологическую практику иммунокорректирующих методов лечения показало, что наряду с положительной динамикой субъективных и объективных проявлений, наблюдается также и отчетливое уменьшение объема миндалины. По материалам наших исследований последнее имеет место у 70,4% подвергшихся консервативному лечению [7].

Работы ряда авторов [9,23,32], посвященные морфогистохимической характеристике удаленной глоточной миндалины при ее хроническом воспалении, свидетельствуют о том, что наряду с признаками хронического воспалительного процесса отчетливо проявляются признаки иммунологической активности паренхимы миндалины (митотическая активность ретикулярных клеток, макрофагальная реакция, увеличение количества и размеров лимфатической ткани). Клиническая интерпретация этих данных позволяет считать, что иммунологическая функция глоточной миндалины и в условиях ее хронического воспаления выражена в достаточной степени, что следует учитывать при выработке показаний к хирургическому лечению.

В заключении следует подчеркнуть, что сложившееся к настоящему времени мнение у оториноларингологов о необходимости бережного отношения к лимфаденоидному глоточному кольцу с целью сохранения важного иммунобиологического защитного барьера в равной степени относится и к больным с «аденобронхопневмониями». В связи с этим показания к аденотомии в каждом конкретном случае сочетания его с бронхопульмональным синдромом должны быть строго обоснованы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альтман Е.Н. Хронический тонзиллит и бронхоадениты у детей // М.: Советская Россия, 1971. 168 с.
2. Артамонова Р.Г. Состояние бронхов при затяжных и хронических сегментарных и долевых пневмониях у детей первых лет жизни // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1968.
3. Балаболкин И.И. Значение острой бронхолегочной инфекции в развитии бронхиальной астмы у детей // В сб.: «Профилактика, диагностика и лечение острых пневмоний у детей». М., 1978. С. 51–53.
4. Батманова В.В., Гавриленко А.И., Мещерякова Л.Р. Некоторые особенности сенсибилизации детей с бронхиальной астмой // Материалы V Всероссийского съезда детских врачей. Казань, 1977. С. 244–246.
5. Гаджимирзаев Г.А. К 80-летию ЛОР кафедры Даггосмедуниверситета // Вестник оториноларингологии. 2016. № 5. С. 4–7.
6. Гаджимирзаев Г.А. Бронхиальная астма и заболевания верхних дыхательных путей // Вопросы охраны материнства и детства. 1988. № 11. С. 50–52.
7. Гаджимирзаев Г.А. Современные представления о патогенетической взаимосвязи заболеваний верхних и нижних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. 1992. № 2. С. 27–30.
8. Гаджимирзаев Г.А. Парадоксы современной ринопульмонологии и пути их решения // Российская ринология. 1995. № 2. С. 24–29.
9. Гаджимирзаев Г.А., Багомедов М.М., Гамзатова А.А. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии при хронических аденоидитах у детей // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1992. № 1. С. 9–14.

10. Гаджимирзаев Г.А. Некоторые клинические особенности синуситов у детей, страдающих хронической пневмонией // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1978. № 3. С. 19–23.
11. Гаджимирзаев Г.А. Ринобронхопневмональный синдром // Махачкала: Юпитер, 1998. 154 с.
12. Гаджимирзаев Г.А. Заболевания носоглотки и бронхолегочная патология у детей // Сборник трудов Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России. М., 1978. С. 159–164.
13. Домбровская Ю.Ф. Инфекционно-аллергический фактор в патогенезе респираторных заболеваний у детей // Вопросы охраны материнства и детства. 1963. № 11. С. 9–14.
14. Иванова М.В. Хронический тонзиллит у детей // М.: Медицина, 1973. — 142 с.
15. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Иошпа Л.Л. Бронхолегочные синдромы у детей // Вопросы охраны материнства и детства. 1977. № 1. С. 54–60.
16. Караева Н.И. О распространенности хронического тонзиллита у детей, больных хронической пневмонией и влияние на ее течение при различных методах лечения тонзиллита // Сборник Трудов 1 Всерос. съезда оториноларингологов. М., 1963. С. 183–186.
17. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Баранская С.В. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания // Вестник оториноларингологии. 2016. № 4. С. 69–71.
18. Климанская Е.В. Основы детской бронхологии // М.: Медицина, 1972. — 180 с.
19. Константинова Н.П., Синюшина М.Н. Роль микробного фактора при синуситах и затяжных, рецидивирующих и хронических пневмониях у детей раннего возраста // Материалы Расширенного Пленума правления Всерос. научного общества оториноларингологов. М., 1965. С. 61–62.
20. Ковалева Л.М. Патология ЛОР-органов при хронических неспецифических заболеваниях легких // В кн.: Хронические неспецифические заболевания легких у детей, под ред. К.Ф. Ширяевой. Л., 1978. С. 183–193.
21. Константинова Н.А. Роль заболеваний верхних дыхательных путей и миндалин в патогенезе некоторых поражений бронхов у детей // Автореферат дисс. ... док. мед. наук. М., 1970. 42 с.
22. Корниенко Н.Н. Тонзилло-кардиальный рефлекс при различных клинических проявлениях хронического тонзиллита // Труды Куйбышевского мед. института «Вопросы тонзиллярной патологии». Куйбышев, 1971. С. 38–46.
23. Ковалева Л.М., Ланцов А.А. Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей // СПб., 1995. — 100 с.
24. Некрасова Э.Г. К вопросу профилактики бронхолегочных заболеваний у детей // Тр. Межобл. конф. врачей-оториноларинг. и итоговой научной сессии Ленингр. НИИ болезней уха, горла, носа и речи. Л., 1965.-С.126–128.
25. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я., Назаров П.К., Никитин К.А. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты // СПб.: Диалог, 2005. 220 с.
26. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Хроническая неспецифическая пневмония // В кн.: «Руководство по пульмонологии детского возраста», под ред. Ю.Ф. Домбровской. М., 1978. С. 273–291.
27. Светлова А.К., Константинова Н.П., Ленская Н.А., Жбанкова Н.С. Синобронхиты и синусопневмонии у детей // Педиатрия. 1962. № 9. С. 19–24.
28. Светлова А.К. Затяжные и рецидивирующие бронхолегочные неспецифические заболевания у детей раннего возраста // В кн.: «Руководство по пульмонологии детского возраста», под ред. Ю.Ф. Домбровской. М., 1978. С. 213–217.
29. Черняк А.В., Пашкова Т.Л. Бронхиальная гиперреактивность, механизм развития // В кн. «Бронхиальная астма», под ред. академика РАМН А.Г. Чу-чалина. Том 1. М.: Ангар, 1997. С. 343–356.
30. Чистяков Г.М. Важнейшие клинические формы респираторных аллергозов у детей // Автореферат дисс. ... док. мед. наук. М., 1977. 36 с.
31. Ширяева К.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких у детей // Л., 1978. 160 с.
32. Юнусов А.С., Быкова В.П. Рациональная терапия аденоидита у детей с атопией // Российская ринология. 2008. № 2. С. 52–55.
33. Findeishen H. Uber die chronische Sinusitis maxillaris und Sinobronchitis bei Kindern-ein Beitrag zuz Pathogenese, Therapie und Prophylacti des Bronchial asthma // Dotsch Gesundh. Wes. 1954. № 9. P.337–387.
34. Prais W. Sinobronchitis in infant and children // J. Pediat. 1951. Vol. 38. № 5. P. 590–595.
35. Schenek S.C., Seldowiz J.M. Sinobronchitis in Children. Evaluation of roentgen therapy in 168 cases // Missisipi Vall. Med. J. 1952. Vol. 74. № 6. P. 177–180.
36. Wasson W.W. Bronchosinusitis Disease // J. Amer. Med. Ass. 1929. Vol. 93. P. 2018–2023.

---

© Гаджимирзаева Раисат Гаджимурадовна ( raislor@mail.ru ), Иминова Наида Кадиевна ( ne\_3iminova@mail.ru ),  
Аташева Ильмурият Эльбрусовна ( rbekebolatova6@gmail.com ), Дибраева Салихат Айдыновна ( dibraeva001@gmail.com ),  
Хизриев Магомедкамилль Давутович ( medicalstudyblog2805@gmail.com ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## СТАТУС ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ И ДОФАМИНОМ

### VITAMIN D STATUS IN PARKINSONS DISEASE PATIENTS: ASSOCIATION WITH CLINICAL FEATURES AND DOPAMIN

**L. Gumenyuk**  
**M. Aslalieva**  
**V. Abalduev**  
**A. Kopylova**  
**E. Li**  
**A. Khudyakova**

*Summary.* Parkinson's disease (PD) is a severe socially significant progressive neurodegenerative disease. Evidence of a link between PD and the provision of the body with vitamin D is insufficient, which indicates the need for additional research in this direction. The aim of the study was to evaluate the association of vitamin D status in patients with PD with the clinical characteristics of the disease and the level of dopamine in the blood serum. The study involved 126 patients with idiopathic PD and 90 healthy volunteers (control group). Plasma levels of 25(OH)D and dopamine were assessed. It was found that in patients with PD, compared with the control, the level of 25(OH)D in the blood serum was statistically significantly lower. The association of the 25(OH)D level with the stage of the disease, the severity of non-motor and motor symptoms, the total UPDRS score, and the level of dopamine in the blood plasma was revealed. The data of this study provide additional evidence for a significant role of vitamin D in the pathophysiology of PD, which indicates the need for monitoring the level of 25 (OH)D in this population as a potential biomarker of disease progression.

*Keywords:* Parkinson's disease, vitamin D, motor and non-motor symptoms, dopamine.

**Гуменюк Леся Николаевна**

Доктор медицинских наук, профессор, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), Симферополь  
esya\_gumenyuk@mail.ru

**Аслалиева Мадина Шамиловна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), Симферополь  
aslalieva.madina@mail.ru

**Абалдуев Виктор Михайлович**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), Симферополь  
89129166567.@bk.ru

**Копылова Александра Владимировна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), Симферополь  
Alexandra.Kpl@yandex.ru

**Ли Екатерина**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), Симферополь

**Худякова Анастасия Сергеевна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»), Симферополь  
khanais@mail.ru

*Аннотация.* Болезнь Паркинсона (БП) — тяжелое социально значимое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Доказательств связи БП с обеспеченностью организма витамином D недостаточно, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований в данном направлении. Целью исследования была оценка связи статуса витамина D у больных БП с клиническими характеристиками заболевания и уровнем дофамина в сыворотке крови. В исследовании приняли участие 126 больных с идиопатической БП и 90 здоровых добровольцев (контрольная группа). Оценивали уровень 25 (OH) D и дофамина в плазме крови. Установлено, что у больных БП по сравнению с контролем уровень 25(OH)D в сыворотке крови был статистически значимо ниже. Выявлена сопряженность уровня 25(OH)D со стадией заболевания, выраженностью немоторных и двигательных симптомов, суммарным показателем по шкале UPDRS и уровнем дофамина в плазме крови. Данные настоящего исследования предоставляют дополнительные доказательства значимой роли витамина D в патофизиологии БП, что указывает на необходимость проведения у данного контингента мониторинга уровня 25 (OH)D как потенциального биомаркера прогрессирования заболевания.

**Б**лезнь Паркинсона (БП) — хроническое мультифакториальное заболевание ЦНС, характеризующееся нейродегенеративным поражением с целым спектром двигательных [1] и недвигательных клинических проявлений, нередко связанное с постепенной деградацией личности [2]. Согласно современным представлениям, в развитии БП имеет значение специфическое взаимодействие генетических и средовых факторов, определяющих особенности клеточной детоксикации и обмена ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, митохондриальных реакций, процессинга ряда нейрональных белков, дофамина обмена. В настоящее время полногеномными исследованиями установлено, что предрасполагающие к БП генетические особенности формируются сотнями как независимых, так и взаимодействующих полиморфных генов, большая часть которых связана с метаболизмом моноаминов. Наиболее сильное влияние на фенотипическую изменчивость риска БП оказывает носительство определенных аллелей гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT), играющего важную роль в распаде дофамина на уровне синапса. В ряде исследований выявлена ассоциация между полиморфизмом COMT (с низкой активностью фермента) и риском развития БП [3,4].

В качестве экзогенных факторов риска развития БП рассматриваются влияние пестицидов [2], углеводородов [5], использование колодезной воды в качестве питьевой [6], употребление молочных продуктов, в особенности сыра и молока [7], низкую физическую нагрузку [8], ожирение [9].

В последние годы активно изучается связь БП с обеспеченностью организма витамином D. Базовым источником данного витамина для человека является синтез витамина D<sub>3</sub> в коже из 7-дегидрохолестерина под воздействием ультрафиолетовых лучей спектра В [10]. Биологически активной формой витамина D, образующейся в процессе метаболизма, является стероидный гормон 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>-кальцитриол [11]. Предполагается, что недостаточность этого гормона в совокупности с плейотропными эффектами, включающими управление Ca<sup>2+</sup>гомеостаза, нейроиммунотензию, нейротрансмиссию и нейропротекцию [12], может влиять на иницирование и персистенцию нейродегенеративных и воспалительных процессов в ЦНС при БП. Фундаментом для такого предположения явились данные наблюдений, согласно которым низкий уровень витамина D в плазме крови выявлялся у большинства больных БП [13]. В ряде исследований показано, что назначение пациентам БП витамина

*Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, витамин D, двигательные и немоторные симптомы, дофамин.

D способствовало улучшению постуральной функции [14]. Вместе с тем продолжается дискуссия о причинах данного феномена и его связи со сниженной инсоляцией, такими клиническими характеристиками БП, как длительность и степень тяжести заболевания, выраженность двигательных и недвигательных проявлений.

По данным некоторых экспериментальных исследований, кальцитриол способствует повышению секреции дофамина в пораженном стриатуме и увеличению содержания дофамина в черной субстанции и полосатом теле [15]. Однако в других исследованиях представлены противоположные результаты [16]. Более того, несмотря на доказанное влияние низкого уровня витамина D на дофаминергическую систему [17], однозначные объяснения его влияния на биологические процессы у больных БП отсутствуют.

Таким образом, данных для доказательства связи БП с обеспеченностью организма витамином D недостаточно, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований в данном направлении.

#### Цель исследования

Оценка связи статуса витамина D у больных болезнью Паркинсона с инсоляцией, клиническими характеристиками заболевания, уровнем дофамина в сыворотке крови и полиморфизмом rs165774 гена COMT.

#### Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 126 больных с идиопатической БП, находившихся на амбулаторном лечении клиник г. Симферополя (основная группа) (мужчины — 80 (63,5%), женщины — 46 (36,5%); средний возраст — 61,7±6,6 лет) и 90 добровольцев, не страдающих БП (контрольная группа) (мужчины — 54 (60,0%), женщины — 36 (40,0%); средний возраст — 59,4±6,1 лет), соответствующих критериям включения/невключения.

*Критерии включения больных в исследование:* возраст от 45 до 70 лет (с целью минимизации влияния старения на уровень витамина D); установленный диагноз БП; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

*Критерии неключения больных:* значительное снижение когнитивных функций (по шкале MMSE < 24 баллов); инсульт, транзиторная ишемическая атака,

Таблица 1. Клинико-социальная характеристика больных БП

Показатель,	Больные БП
Мужчины/женщины, (n,%)	80 (63,5) / 46 (36,5)
Средний возраст, годы, (M±m)	61,7±6,6
Образование, (n,%):	
Высшее	61 (48,6)
среднее специальное	49 (39,2)
Среднее	16 (12,2)
Возраст дебюта заболевания, годы, (M±m)	57,8± 9,7
Длительность заболевания, годы, (M±m)	9,9± 5,4
Стадия по Hoehn and Yahr, (n,%):	
Стадия 2,0	8 (6,4)
Стадия 2,5	63 (50,1)
Стадия 3,0	55 (43,5)
Стадия по Hoehn and Yahr, (n,%), баллы	2,8± 0,4
Суммарный балл по шкале UPDRS	49,6± 12,3
UPDRS, раздел I, баллы	3,3± 0,6
UPDRS, раздел II, баллы	14,4± 2,4
UPDRS, раздел III, баллы	36,3± 5,2
Дофамин, пкг/мл	9,3± 2,4

синдром беспокойных ног или эссенциальный тремор в анамнезе; тяжелые или декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания, которые могут затруднять участие больного в исследовании и влиять на его результаты; острое нарушение мозгового кровообращения (за предшествующие 6 месяцев до исследования); хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, почек; бариатрические вмешательства; наличие депрессии; диагноз остеопороза; гематологические и онкологические заболевания; прием пищевых добавок или лекарственных средств, содержащих витамин D и/или его активные метаболиты в предшествующие 3 месяца до начала исследования; прием кортикостероидов, анксиолитиков, антидепрессантов, ингибиторов протонной помпы, блокаторов рецепторов H<sub>2</sub>, противосудорожных препаратов, диуретиков; отказ больного от участия в исследовании.

*Критерии включения здоровых добровольцев:* возраст от 45 до 70 лет; неврологических заболеваний в анамнезе; сумма баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) — 28 равно или больше.

Все больные получали специальную противопаркинсоническую терапию леводопой в минимально эффективной дозировке 300–600 мг/сут.

Диагноз БП верифицирован согласно клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании (UK Brain Bank Criteria) (Lees, 2009). Для определения степени тяжести БП (выражен-

ности двигательных и недвигательных расстройств) применялась унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений болезни Паркинсона (Unified Parkinsons Disease Rating Scale, UPDRS) [18]. Стадию БП определяли с помощью модифицированной оценочной шкалы Хена и Яра (Hoehn and Yahr Rating Scale) [19].

Статус витамина D изучали по уровню 25 в сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа при использовании реагентов Euroimmun AG (Германия). Уровень концентрации дофамина в сыворотке крови оценивали с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Полиморфные варианты rs165774 гена COMT в плазме крови изучали с помощью метода полимеразной реакции в режиме реального времени при использовании наборов TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США) с помощью амплификатора StepOnePlus (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (±SD), в некоторых случаях — в виде 95% доверительного интервала (ДИ). Значимость различий между количественными показателями вычисляли по U-критерию Манна-Уитни и H-критерию Краскела-Уоллисона. Для сравнения категориальных параметров применяли точный критерий Фишера и критерий χ<sup>2</sup> (хи-квадрат). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки

Таблица 2. Уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови в основной и контрольной группах обследованных, нг/мл

Подгруппы обследованных		Основная группа (n=126)	Контрольная группа (n=90)	p
Сплошная группа	1	25,1± 6,8	34,4± 8,8	0,403
Мужчины	2	24,1± 6,4	33,2± 8,5	0,393
Женщины	3	25,8± 7,1 p2-3=0,367	31,6± 9,1 p2-3=0,361	0,616

Таблица 3. Распределение обследованных основной и контрольной групп в зависимости от статуса витамина D (n, %)

Статус витамина D	Концентрация 25(ОН)D, нг/мл	Основная группа (n=126)	Контрольная группа (n=90)	p
Дефицит	10–20	35 (27,9)	9 (9,9)	0,001
Недостаточность	20–30	80 (63,3)	25 (27,9)	<0,001
Адекватный уровень	>30	11 (8,8)	56 (62,2)	<0,001

Таблица 4. Корреляция уровня 25 (ОН)D в сыворотке крови с клиническими характеристиками и уровнем дофамина в плазме крови у больных болезнью Паркинсона

	ККС	p
Возраст дебюта заболевания, годы	-0,06	0,496
Длительность заболевания, годы	-0,06	0,367
Стадия заболевания по шкале Hoehn and Yahr, баллы	-0,46	0,001
Выраженность немоторных симптомов по UPDRS, раздел I, баллы	-0,44	0,006
Выраженность двигательных расстройств по UPDRS, раздел III, баллы	-0,68	0,012
Суммарный балл по UPDRS	-0,49	p=0,028

Примечание: ККС — коэффициент корреляции Спирмена

взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и отношение шансов (ОШ).

### Результаты исследования

Характеристика больных представлена в табл. 1. Среди больных значительно преобладали мужчины — 80 (63,3%) в возрасте 64,1± 5,2 лет — 54 (42,8%). Дебют БП чаще наблюдался в возрасте 50–59 лет — 68 (54,1%). Большинство больных — 51 (40,5%) страдали БП 10,1±3,2 лет. У больных чаще регистрировалась 2,5 стадия БП по шкале Hoehn and Yahr — 63 (50,1%).

Установлено, что у больных БП по сравнению с КГ уровень 25(ОН)D в сыворотке крови статистически значимо ниже (табл. 2).

Несмотря на то, что гиповитаминоз витамина D регистрировался у обследованных обеих групп, у больных БП по сравнению со здоровым контролем показатели 25 (ОН)D соответствовали дефициту витамина D чаще

в 2,8 раза, недостаточности — в 2,3 раза. По результатам логистического регрессионного анализа установлена ассоциация БП с низким уровнем витамина D в организме (ОШ 4,32; 95% ДИ 2,29–8,13; p<0,001).

В ходе анализа уровня 25 (ОН)D в группах, обследованных с учетом полового диморфизма установлено, что и мужчин, и у женщин КГ по сравнению с аналогичными подгруппами больных БП концентрация 25 (ОН)D в сыворотке крови была статистически значимо выше. При этом внутригрупповых гендерных статистически значимых различий по уровню 25 (ОН)D не найдено (см. табл.2).

В группе больных БП установлена сопряженность уровня 25 (ОН)D со стадией заболевания, выраженностью недвигательных и двигательных симптомов, суммарным показателем по шкале UPDRS (табл. 4).

Установлено, что у больных БП по сравнению с КГ уровень дофамина в плазме крови статистически зна-



чимо ниже ( $9,3 \pm 2,4$  против  $18,6 \pm 6,4$ ,  $p=0,044$ ). Анализ зависимости концентрации дофамина от уровня 25 (ОН)D показал корреляцию между этими параметрами ( $r=0,48$ ;  $p=0,028$ ).

### Обсуждение результатов

Установленная в настоящем исследовании более высокая распространенность неадекватной обеспеченности витамином D у больных БП по сравнению со здоровым контролем подтверждает потенциальную роль недостаточности и дефицита витамина D в патофизиологии БП и согласуется с результатами ранее выполненных исследований [13]. Отсутствие различий в статусе витамина D между мужчинами и женщинами в контрольной и основной группах позволяет предположить, что большая распространенность БП у мужчин по сравнению с женщинами [20], характерная и для Республики Крым, не связана с отличиями в уровне 25(ОН)D.

Отмеченная в ряде работ и отрицательная корреляция уровня 25 (ОН)D с возрастом больных [21], возрастом дебюта заболевания [22] и длительностью симптомов БП [23] в нашем исследовании не подтвердилась, что, на наш взгляд, позволяет исключить влияние ограниченной подвижности пациентов по мере прогрессирования заболевания на уровень 25 (ОН)D. Наличие ассоциации уровня 25 (ОН)D в сыворотке крови с такими клиническими особенностями БП, как стадия заболевания, выраженность двигательных расстройств и суммарный показатель по шкале UPDRS согласуется с данными других авторов [24].

Также в нашем исследовании доказана взаимосвязь статуса витамина D и выраженности немоторных проявлений БП. Необходимо отметить, что в работах, посвященных изучению данного вопроса, роль витамина D варьирует от статуса одного из значимых факторов ухудшения когнитивных функций [25] до низкого уровня значимости [26]. Противоречивость данных, отчасти, обусловлена разнородностью популяции П

обследованных пациентов и различием методических подходов к организации исследований. В результате нашего исследования было уточнено, что больные БП с дефицитом 25 (ОН)D по сравнению с больными с недостатком 25 (ОН)D в сыворотке крови отличаются более высокими показателями по шкале UPDRS (раздел I). Подтверждена взаимосвязь выраженности немоторных симптомов БП и уровня 25 (ОН)D. В целом результаты выполненных к настоящему времени исследований не позволяют сделать однозначные выводы о взаимосвязи клинических характеристик БП со статусом витамина D, однако было показано, что этот витамин оказывает нейропротекторные эффекты за счет антиоксидантных механизмов, регуляции нейронального кальция, иммуномодуляции, усиленной нервной проводимости и механизмов детоксикации.

Значимым аспектом представленной работы является уточнение влияния уровня 25 (ОН)D на концентрацию дофамина в плазме крови у больных БП, что подтверждено наличием статистически значимой корреляционной связи между этими показателями. В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению данного аспекта, хотя в экспериментальном исследовании Lima L.A.R. et al. [27] показано, что витамин D способствует повышению секреции дофамина в пораженном стриатуме и частично восстанавливает уровни дофамина в черной субстанции и полосатом теле. Несмотря на то, что в настоящем исследовании уровень дофамина изучали в плазме крови, мы считаем, что результаты соответствуют уровню дофамина в головном мозге, поскольку витамин D проникает через гематоэнцефалический барьер [28].

### Выводы

Данные настоящего исследования предоставляют дополнительные доказательства значимой роли витамина D в патофизиологии БП, что указывает на необходимость проведения у данного контингента мониторинга уровня 25 (ОН)D как потенциального биомаркера прогрессирования заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Marsili L., Rizzo G., Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156.
2. Карапетян К.В. Патогенез и факторы риска развития болезни Паркинсона. *Медицинская наука. Армения.* 2020; 60 (1): 16–32.
3. Kiyohara C., Miyake Y., Koyanagi M. et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurology.* 2011; 11 (1): 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
4. Иванова С.А., Алифирова В.М., Жукова И.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена COMT с болезнью Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(3):70–78. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-70-78.
5. Palin O., Herd C., Morrison K.E. et al. Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 243–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.017.

6. Jafari S., Etmian M., Aminzadeh F., Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2013; 28(9): 1222–9. doi: 10.1002/mds.25458.
7. Jiang W., Ju C., Jiang H., Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29(9): 613–9. doi: 10.1007/s10654–014–9921–4.
8. Yang F., Lagerros Y.T., Bellocco R. et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(Pt 2): 269–75. doi: 10.1093/brain/awu323.
9. Hawkes C.H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23(13): 1799–807. doi: 10.1002/mds.22242.
10. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
11. Hewison M., Adams J.S. Extrarenal 1 $\alpha$ -hydroxylase. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. 3rd ed. London: Academic; 2011; 777–804. doi: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10045-9.
12. Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. и др. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 24–37. doi: 10.15372/SSMJ20200503.
13. Annweiler C., Schott A.M., Berrut G. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010; 62 (3): 139–150. doi: 10.1159/000318570.
14. Hiller A., Murchison C.F., Lobb B.M. et al. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: does age matter? *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637.
15. Cass W.A., Smith M.P., Peters L.E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1074: 261–271. doi: 10.1196/annals.1369.023.
16. Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *A m.J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (5): 1004–1013. doi: 10.3945/ajcn.112.051664.
17. Pertile R.A., Cui X., Eyles D.W. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience.* 2016; 333: 193–203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.020.
18. Goetz C.G. et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders.* 2008; 23 (15): 2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340.
19. Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2004; 19 (9): 1020–1028. doi: 10.1002/mds.20213.
20. Noyce A., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012; 72(6): 893–901. doi: 10.1002/ana.23687.
21. Jamali A.A., Jamali G.M., Tanwani B.M. et al. Frequency of low vitamin D3 levels in subjects with Parkinson's disease. *Advances in Parkinson's Disease.* 2018; 7(1): 7–18. doi: 10.4236/apd.2018.71002.
22. Fahmy E.M., Elawady M.E., Sharaf, S. et al. Vitamin D status in idiopathic Parkinson's disease: an Egyptian study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2020; 56: 45. doi: 10.1186/s41983–020–00175–2.
23. Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N. et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1348–52. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348.
24. Liu Y., Zhang B.S. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci.* 2014; 35: 67–71. doi: 10.1007/s10072–013–1539-x.
25. Mizwicki M.T., Liu G., Fiala M. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid- $\beta$  phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2013; 34: 155–70. doi: 10.3233/JAD-121735.
26. Sleeman I., Aspray T., Lawson R. et al. The role of vitamin d in disease progression in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7: 669–75. doi: 10.3233/JPD-171122.
27. Lima L.A.R., Lopes M.J.P., Costa R.O. et al. Vitamin D protects dopaminergic neurons against neuroinflammation and oxidative stress in hemiparkinsonian rats. *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 249. doi: 10.1186/s12974–018–1266–6.
28. Gascon-Barre M., Huet P.M. Apparent [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 uptake by canine and rodent brain. *Am J Phys.* 1983; 244(3): E266–71.

© Гуменюк Леся Николаевна ( esya\_gumenyuk@mail.ru ), Аслалиева Мадина Шамиловна ( aslalieva.madina@mail.ru ),  
 Абалдуев Виктор Михайлович ( 89129166567@bk.ru ), Копылова Александра Владимировна ( Alexandra.Kpl@yandex.ru ),  
 Ли Екатерина, Худякова Анастасия Сергеевна ( khanais@mail.ru ).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

DOI 10.37882/2223–2966.2022.12.12

# ОПУХОЛЬ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ХРОМАФФИНОМА) — СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## TUMOR OF THE ADRENAL MEDULLA (CHROMAFFINOMA) IS A COMPLEX CLINICAL CASE

**A. Zhilina  
Yu. Melnikova  
Yu. Chizhova  
E. Ignashova  
A. Malygin**

*Summary.* Chromaffinoma (pheochromocytoma) is a tumor of chromaffin cells of the adrenal medulla that produces catecholamines (adrenaline and norepinephrine). The frequency of occurrence of this pathology is approximately 2–8 cases per 1 million population per year [1]. Despite the large number of guidelines and recommendations devoted to the diagnosis and treatment of chromaffinoma, the versatility of the clinical picture of this disease, the low frequency of occurrence in the population causes numerous errors leading to untimely, incorrect treatment of such patients, which increases the risk of complications, reduces the quality of life of patients and ultimately increases the cost of therapy. It should be noted that tumors secreting catecholamines do not always remain detected in a timely manner, which cannot but lead to cardiovascular complications up to a fatal outcome. In this regard, I would like to share my own experience in the management of a patient with chromaffinoma, the rarity of which also lies in the fact that the pathological process is localized in the left adrenal gland, while in 90% of cases pheochromocytoma is localized on the right.

*Keywords:* chromaffinoma, free metanephrines and normetanephrines, tumor secreting catecholamines, high degree of arterial hypertension.

**Жилина Анна Николаевна**

Кандидат медицинских наук, Ярославский государственный медицинский университет; врач-эндокринолог  
zhilina-1979@mail.ru

**Мельникова Юлия Евгеньевна**

Кандидат медицинских наук, Ярославский государственный медицинский университет; врач-клинический фармаколог  
jul-melnikova@yandex.ru

**Чижова Юлия Анатольевна**

Кандидат медицинских наук, Ярославский государственный медицинский университет; врач УЗИ-диагностики  
juliachi2009@yandex.ru

**Игнашова Елена Витальевна**

Врач рентгенолог и МРТ-диагностики. Медицинский центр спортивной медицины ХК «Локомотив»  
anendocrin@rambler.ru

**Малыгин Александр Юрьевич**

Доктор медицинских наук; ГБУЗ ЯО клиническая больница № 2, г. Ярославль  
doc\_mal@rambler.ru

*Аннотация.* Хромаффинома (феохромоцитомы) — опухоль из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, продуцирующая катехоламины (адреналин и норадреналин). Частота встречаемости данной патологии составляет примерно 2–8 случаев на 1 млн. населения в год [1]. Несмотря на большое количество руководств и рекомендаций, посвященных диагностике и лечению хромаффиномы, многогранность клинической картины данного заболевания, невысокая частота встречаемости в популяции обуславливает многочисленные ошибки, приводящие к несвоевременному, неправильному лечению таких пациентов, что повышает риск развития осложнений, снижает качество жизни пациентов и в конечном итоге удорожает стоимость терапии. Нельзя не отметить, что опухоли секретирующие катехоламины, не всегда остаются своевременно выявленными, что не может не приводить к сердечно-сосудистым осложнениям вплоть до смертельного исхода. В связи с этим, хотелось бы поделиться собственным опытом в ведении пациентки с хромаффиномой, редкость которого заключается еще и в том, что патологический процесс локализовался в левом надпочечнике, в то время как в 90% случаев феохромоцитомы локализуется справа.

*Ключевые слова:* хромаффинома, свободные метанефрины и норметанефрины, опухоль, секретирующая катехоламины, высокая степень артериальной гипертензии.

## Вклад авторов

**Ж**илина А.Н.— ведение пациентки до оперативного лечения, написание данной статьи, объединение данных лабораторной и инструментальной диагностики на до операционном и послеоперационном этапах, Мельникова Ю.Е. — литературный обзор современных сведений и рекомендаций по ведению пациентов с хромаффиномой, Воронина Е.А.— расшифровка генетических исследований.

Хромаффинома — это опухоль, развивающаяся из хромаффинобластов — клеток, происходящих из гребешка нервной трубки и мигрирующих в периоде эмбрионального развития в периферические анатомические структуры (мозговой слой надпочечников, симпатические ганглии и параганглии) [2]. Чаще данная патология развивается в возрасте от 20 до 50 лет, но описаны случаи развития заболевания в возрасте от 3 месяцев до 90 лет. Около 60% пациентов данной патологией являются взрослые пациентки женского пола. В 90% случаев поражение является односторонним и локализуется чаще в правом надпочечнике, в 10% случаев отмечается поражение обоих надпочечников. В 10% случаев наблюдаются злокачественность данной опухоли, способная к распространению метастазов, чаще обнаруживаемых в поджелудочной железе, лимфатических узлах, щитовидной железе [3]. Наличие метастазов феохромоцитомы в вышеуказанных органах, дает клиническую симптоматику поражения того органа куда распространила метастазы хромаффинома, что крайне затрудняет своевременное установление диагноза и поиск первичного очага поражения. Злокачественность феохромоцитомы определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромаффинной ткани.

Пациентка К, 38 лет, обратилась на прием к врачу-эндокринологу в медицинский центр ХК «Локомотив» 15.12.20 с жалобами на внезапные повышения уровня АД до 220 мм рт ст (систолическое), которые сопровождались чувством страха смерти, тахикардией до 120 в минуту, дрожью в теле, интенсивной головной болью в затылочной области, ощущениями жжения в кончиках пальцев рук, сильным резким покраснением лица, предшествовавшее повышению АД. Вышеуказанные приступы отмечались примерно 4–5 раз в сутки, купировались приемом 40 мг пропранолола примерно через 30 минут. Снижение АД сопровождалось непроизвольным выделением большого количества светлой мочи, холодным липким потом, диареей и ощущениями сдавления за грудиной без иррадиации. Кроме того, пациентка отмечала изменение внешности (округление и отечность лица), появление аллергических реакций

на продукты, содержащие быстроусвояемые углеводы, отеки ног до верхней трети голени.

Anamnesis morbi: Впервые жалобы на повышение уровня АД до 220 мм рт ст появились у пациентки в январе 2020 года и провоцировались физическими нагрузками. Пациентка — инструктор по катанию на горных лыжах. Затем приступы стали беспокоить при эмоциональных перенапряжениях, выходе на холодный воздух из помещения.

Пациентка неоднократно обращалась к врачу кардиологу, которым был выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь 3 степени, 2 стадии, риск 3, назначались различные варианты антигипертензивной терапии различными комбинациями препаратов (бисопролол 10 мг+ периндоприл 10 мг + моксонидин 0.6 мг; бисопролол 10 мг+ азилсартан + хлорталидон; амлодипин 10 мг + бисопролол 10 мг + гипотиазид 25 мг). Никакой из видов комбинаций назначенной антигипертензивной терапии не предотвращал гипертонические кризы. В апреле 2020 года пациентке было рекомендовано обратиться к эндокринологу. В связи со сложной эпидемиологической ситуацией из-за пандемии коронавируса, закрытием возможности плановой помощи узких специалистов, пациентке удалось проконсультироваться у эндокринолога только в декабре 2020 года. До этого времени пациентка пыталась использовать различные варианты ранее предложенных антигипертензивных препаратов без положительного эффекта, купируя гипертонические кризы приемом пропранолола, пыталась консультироваться онлайн у различных специалистов. Но вышеуказанные приступы только учащались и начали прогрессировать.

Anamnesis vitae: Сопутствующие заболевания: ожирение 1 степени, дислипдемия 2 Б, нарушение толерантности к углеводам, хронический калькулезный холецистит, вне обострения, варикозная болезнь обеих ног, ретикулярная форма, хронический атрофический гастродуоденит, вне обострения. Инфекционный гепатит, венерические заболевания, туберкулез, аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузий не было. Вредные привычки отсутствуют. Наследственность отягощена по гипертонической болезни (мать и отец), узловой зоб (мать). Беременностей — 2, роды — 2. Менструальный цикл не нарушен.

Status praesens: Рост = 175 см, вес = 96 кг, ИМТ = 32 кг/м<sup>2</sup>. При обращении общее состояние относительно удовлетворительное. Лицо диффузно гиперемировано, отечно. Кожные покровы повышенной влажности. Высыпаний на коже нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Толщина складки ниже лопатки 1.5 см. Стрий нет.

Система органов дыхания: Дыхание через нос свободное, ЧДД = 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево, +2.0 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС = 110 в минуту, АД при осмотре (левая рука) = 150/100 мм рт ст, (правая рука) = 145/100 мм рт ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена.

Система органов пищеварения: Язык влажный, чистый. Зубы санированы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень, селезенка не увеличены. Стул — запоры.

Система мочевыделения: Область почек визуально не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. После гипертонического криза отмечается сопровождавшееся произвольное выделение большого количества светлой мочи.

Проведены дополнительные методы исследования:

ЭКГ от 15.12.20 — ритм синусовый, с ЧСС = 110 в минуту, диффузные изменения миокарда, признаки снижения коронарного кровообращения в нижнебоковых отделах.

На приеме эндокринолога пациентке рекомендовано исследование уровня общих метанефринов и норметанефринов из суточного количества мочи. (Общие — свободные и связанные метанефрины и норметанефрины — промежуточные продукты метаболизма адреналина и норадреналина. Данное исследование необходимо для диагностики и мониторинга опухолей надпочечника (хромаффиномы). Метанефрины непрерывно производятся в клетках хромаффиномы и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, поэтому сбор анализа мочи на метанефрины производится независимо от эпизодов повышенного артериального давления. Определение метанефринов и норметанефринов является «золотым стандартом» в диагностике хромаффиномы. Чувствительность метода составляет 99%, специфичность 85–89%. Отрицательный результат анализа достаточен для того, чтобы исключить феохромоцитому [4]. На норметанефрины не оказывают влияния препараты для снижения артериального давления, но для достоверного анализа рекомендуется исключить продукты, содержащие серотонин — бананы, шоколад, сыр, крепкий чай, кофе, алкоголь. Также рекомендуется избегать тяжелых физических нагрузок, стрессов, курения, болевых воздей-

ствий за 3 дня до предполагаемого сбора суточного анализа мочи. При сборе мочи рекомендован обычный питьевой режим. При выполнении исследования в суточной моче метанефринов и норметанефринов выявлены высокие цифры метилирования производных катехоламинов. **Метанефрин** = 890 мг/сут (менее 320.0), **норметанефрин** = 560 (менее 390) от 25.12.20, что свидетельствует о наличии феохромоцитомы.

От 25.12.20 **Креатинин** = 89.0 мкмоль/л, ионоселективный анализ электролитов (**калий** = 4.29 ммоль/л, **кальций ионизированный** = 1.21 ммоль/л, **натрий** = 133.0 ммоль/л, хлориды = 102.3 ммоль/л). Анализ крови клинический от 25.12.20 **гемоглобин** = 117 г/л, **лейкоциты** =  $11.75 \cdot 10^9$ /л, **тромбоциты** =  $341 \cdot 10^9$ /л, **эритроциты** =  $4.09 \cdot 10^{12}$ /л. Кислотно-основное равновесие от 25.12.20 **ABE**, ммоль/л = 0.6, **GGLU** = 5.1, **cHCO<sub>3</sub>(P)** = 23,5, **cLac** = 0,7, **ctHbgl** = 122, **mOsm**, **mmol/kg** = 270,2, **pCO<sub>2</sub>**, **mmHg** = 37,1, **ph** = 7,412, **pO<sub>2</sub>**, **mmHg** = 40,8, **sO<sub>2</sub>** = 74,9, **время** = 16:32, **гематокрит** = 37.4.

При обследовании была выявлена гипергликемия. **Глюкоза крови** = 7.5 ммоль/л, **гликированный гемоглобин** = 6.0% (повышение уровня сахара в крови связано с патофизиологическим эффектом возникновения нарушения толерантности к глюкозе, что обусловлено усилением гликогенолиза в печени, уменьшение выработки инсулина за счет стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов поджелудочной железы) [4].

При выполнении компьютерной томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием от 28.12.20. были получены следующие данные. Заключение: Исследование выполнено в мультиспиральном режиме по стандартной программе с внутривенным болюсным усилением изображения. На серии МСК томограмм печень обычной формы, размеров, положения без очагов патологической плотности и патологического накопления контрастного вещества. Внутривенные желчные протоки и ЖВП не расширены. Желчный пузырь в размерах не увеличен, рентгеноконтрастных конкрементов не содержит. Поджелудочная железа не расположена обычно, имеет дольчатую структуру, вирсунгов проток не визуализируется. Очаговых изменений и патологических образований в ткани железы не выявлено. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка в размерах не увеличена, имеет ровные контуры, однородной плотности без очаговых изменений. Почки расположены обычно. Паренхима без очагов патологической плотности. ЧЛС почек не расширены. Сосудистые ножки почек структурны. Парааортальная клетчатка не изменена. Надпочечники расположены обычно. Правый надпочечник не изменен. В левом надпочечнике, в теле и медиальной ножке

определяется образование округлой формы с четкими ровными контурами, размерами 4.0\*3.9\*4.5 см, плотностью +30 HU. После введения контрастного вещества накопление равномерное: в I фазу + 88 HU, во II фазу + 65 HU, через 10 минут = + 50 HU. Левая почечная вена проходит вдоль нижнего полюса образования. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Увеличения лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства не определяется. Деструктивных изменений костей в зоне сканирования не отмечается. Заключение: КТ признаки патологического образования левого надпочечника.

**По данным рентгенографии органов грудной клетки от 25.12.20:** На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки легкие расправлены, без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких не расширены. Купол диафрагмы расположен обычно. Тень сердца и сосудов не расширена. Синусы свободны.

Был выставлен клинический диагноз:

**Основной:** Феохромоцитома левого надпочечника, смешанная форма (МКБ-10: E27.5. Гиперфункция мозгового слоя надпочечников).

**Осложнения:** Симптоматическая артериальная гипертензия III степени. Симптоматическая гипергликемия.

**Лечение:** Учитывая тяжелое и прогрессирующее течение заболевания, размер и высокую плотность образования левого надпочечника было запланировано проведение левосторонней лапароскопической ретроперитонеоскопической адреналэктомии. Но перед планируемым оперативным вмешательством было необходимо проведение стабилизирующей предоперационной подготовки. Стабилизирующая предоперационная подготовка необходима в таких случаях для исключения возникновения неуправляемой гемодинамики при удалении хромаффинной опухоли.

С этой целью пациентке был назначен доксазозин с 28.12.20. Доксазозин — селективный пролонгированный  $\alpha_1$  — адреноблокатор для перорального применения, который воздействует на весь спектр  $\alpha_1$ - адренорецепторов резистивных сосудов. Период полувыведения 22 часа. Эффективная доза достигается через 2–3 часа. Пациентке назначен доксазозин в дозе 4 мг 2 раза в день, с постепенным повышением дозы 1 раз в 3 дня до 20 мг, под контролем уровня артериального давления. При тахикардии пациентке рекомендован прием препарата бисопролол в стартовой дозе 2.5 мг 1 раз в день утром, под контролем пульса. Прием препарата бисопролол был рекомендован по-

сле достижения стойкого  $\alpha$ - блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено пародоксальное ухудшение течения гипертонических кризов, что связано с нивелированием  $\beta_2$  дилатирующего эффекта адреналина. Что и наблюдалось у пациентки в виде усугубления тяжести состояния, длительности и частоты гипертонических кризов на фоне антигипертензивных препаратов, рекомендованных кардиологом до постановки диагноза. На фоне приема доксазозина и бисопролола, у пациентки не отмечалось постуральной гипотензии. При проведении предоперационной подготовки вышеуказанными препаратами, возможно возникновение постуральной гипотензии. Постуральная гипотензия воспринимается некоторыми докторами как сигнал к отмене или снижению дозы  $\alpha$ - блокаторов, что является типичной ошибкой. На самом деле возникновение постуральной гипотензии связано с исходным, патогенетически обусловленным дефицитом объемом циркулирующей жидкости, а не с прямым действием препаратов. Поэтому доза  $\alpha$ - блокаторов при возникновении постуральной гипотензии не должна снижаться и препараты этой группы не должны отменяться [7]. Наиболее тяжелые пациенты — это пациенты со стойкой гипотонией или тенденцией к ней в межприступном периоде. У этих пациентов  $\alpha$ - адреноблокаторы являются средством выбора, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока [2]. Полное исчезновение гипертонических кризов, стабилизация уровня АД, отсутствие тахикардии произошло у пациентки к 20.01.21

ЭКГ от 19.01.21 ЭКГ — ритм синусовый, с ЧСС = 80 в минуту, диффузные изменения миокарда.

Кислотно-основное равновесие (КОР) от 19.01.21 **ABE**, ммоль/л= 0.5, **GGLU**= 2.0, **сHCO3(P)**= 24.7, **cLac**= 0,6, **ctHbGfI**= 122, **mOsm**, **mmol/kg**= 267.1, **pCO2**, **mmHg**= 46.7, **ph**= 7,36, **pO2**, **mmHg**= 52.6, **sO2%** = 86, **время** = 6:10, **гематокрит** = 37.6, **калий** = 3.1 ммоль/л, **кальций ионизированный** = 1.18 ммоль/л, **натрий** = 134.3 ммоль/л, **хлориды** = 99.7 ммоль/л). Анализ крови клинический от 19.01.21 **гемоглобин** = 122 г/л, **лейкоциты** =  $8.3 \cdot 10^9$ /л, **тромбоциты** =  $300 \cdot 10^9$ /л, **эритроциты** =  $4.05 \cdot 10^{12}$ /л. Сахар крови =6.8 ммоль/л.

#### Критерии подготовленности к оперативному вмешательству при феохромоцитоме

- ◆ Уменьшение (исчезновение) гипертонических кризов
- ◆ Купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления)
- ◆ Нивелирование нарушений ритма
- ◆ Коррекция метаболических расстройств

**Типичные ошибки****в предоперационной подготовке**

- ◆ отмена или снижение дозы  $\alpha$ -адреноблокаторов при постуральной гипотензии и тахикардии в начальной фазе приема препарата
- ◆ наличие исходной гипотонии расценивается как противопоказание к назначению  $\alpha$ -адреноблокаторов
- ◆ попытка компенсации гиповолемии и гипотонии инфузией жидкости или введением вазопрессоров без применения  $\alpha$ -адреноблокаторов
- ◆ попытка компенсации тахикардии назначением  $\beta$ -адреноблокаторов без предварительного достижения  $\alpha$ -блокаторов

29.20.01.21 Учитывая тяжесть состояния больной, наличие высокой плотности объемного гормонально активного образования в левом надпочечнике, пациентке была проведена ретроперитонеоскопическая адреналэктомия слева, в условиях комбинированной анестезии с ИВЛ. Наложена цианакрилатный клей Dermabond. Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационная рана заживала первичным натяжением. Результаты гистологического исследования (патолого-анатомического исследования операционного материала с опухолью): Феохромоцитомы левого надпочечника (диаметр 4,5 см) с очаговой сосудистой инвазией, без признаков капсулярной инвазии. После проведенной операции пациентке было рекомендовано ограничение физической нагрузки в течение 6–8 недель, прием препарата кортеф по схеме 2 таб утро, 1,5 таб — обед, 1 таб в 20ч. Через 1 месяц приема препарата кортеф доза постепенно снижалась с последующей полной отменой препарата через 3 месяца с момента его назначения. За период постепенного снижения дозы препарата кортеф, у пациентки дважды возникали эпизоды падения уровня АД, сопровождающиеся резкой общей слабостью, тошнотой, что замедляло темпы снижения дозы препарата кортеф.

С момента полной отмены препарата кортеф пациентке проведено обследование: от 25.04.21 АКТГ = 28 пг/мл (10–185), анализ мочи на кортизол из суточного количества = 8,3 мкг/сут (4,3–176), кортизол в крови = 5,9 (3,7–19,4) мкг/дл. Пациентке было проведено генетическое тестирование на мутации RET, VHL, SDHB, SDHD.

Результат молекулярно-генетического исследования от 9.07.21 Проведено таргетное секвенирование (панель «Наследственные опухолевые синдромы»). Исследованные гены: APC, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM,

BLPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, FANCM, FH, FLCN, GNAS, GREM1, MAX, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RADSD, RADS1, RADS1C, RADS1D, RB1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM127, TPS3, TSC1, TSC2, VHL, WRN. Заключение: патогенные/вероятно патогенные варианты генов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами не выявлены.

По данным ретроспективных и проспективных генетических исследований, выполненных на больших количествах пациентов с хромофинными опухолями, почти у 30% больных имеются генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. Заболевание проявляется возникновением функционирующих параганглиом как правило, множественных, с высоким злокачественным потенциалом. Фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы у таких пациентов составляет 15–40%. При этом генетическом дефекте параганглиомы характеризуются преимущественно норадреналиновым типом секреции [5].

Данной пациентке было рекомендовано генетическое тестирование для исключения генетических дефектов, передающихся по аутосомно-доминантному типу, ответственных за формирование данной патологии. Так, в 32–38% наблюдений феохромоцитомы может встречаться в рамках синдрома SDH или синдрома функционирующей параганглиомы (мутация SDH-B (1p35–36) или SDH-D (11q23), а также A и C субъединицы). В 30–35% случаев феохромоцитомы является проявлением болезни фон Хиппеля-Линдау (мутация VHL-гена 3 хромосомы), в 20–22% — компонентом синдрома МЭН 2А или синдрома Сиппла (мутация RET-протоонкогена 10 хромосомы с 10 по 16 экзон), в 4–6% — МЭН 2Б или синдрома Горлина (мутация RET-протоонкогена 10 хромосомы. в 883 или 918 кодоне 11 экзона), в 8–14% — нейрофиброматоза 1 типа или болезни Реклингхаузена (мутация NF-1 гена (17q11)) [5,6].

Через 1 год после проведенного оперативного лечения пациентке проведено контрольный осмотр и обследование.

30.20.01.22 Жалоб нет. Рост = 175 см, вес = 92, ИМТ = 30,61 кг/м<sup>2</sup>

Система органов дыхания: Дыхание через нос свободное, ЧДД = 15 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево, +2,0 см кнаружи от левой средин-

но-ключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС = 80 в минуту, АД при осмотре (левая рука) = 120/80 мм рт ст, (правая рука) = 115/70 мм рт ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена.

ЭКГ от 20.01.22 ЭКГ — ритм синусовый, с ЧСС = 76 в минуту, диффузные изменения миокарда.

Через год после операции нормализовался уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче. **Метанефрин** = 210 мг/сут (менее 320.0), **норметанефрин** = 300 (менее 390) от 24.01.22

АКТГ 21.01.22 АКТГ = 38 пг/мл (10–185), анализ мочи на кортизол из суточного количества = 9.6 мкг/сут (4.3–176), кортизол в крови = 5.4 (3,7–19,4) мкг/дл.

**По данным магнитно-резонансной томографии почек и надпочечников с контрастным усилением от 23.01.22** Правая почка 95\*45\*43 мм, левая почка 96\*48\*45мм. Контуры ровные, четкие. Хорошо дифференцируются корковое и мозговое вещество. Сосудистые ножки не изменены. Паранефральная клетчатка не изменена. Контуры правого надпочечника ровные и четкие, надпочечник обычной треугольной формы, размеры 3.49\*2.8см Толщина ножек 3.3мм, структура

надпочечника однородная. Состояние после удаления феохромоцитомы левого надпочечника. В ложе удаленного надпочечника дополнительных объемных образований не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется. Заключение: Состояние после удаления левого надпочечника по поводу феохромоцитомы от 2021 года. За рецидив МР данных не получено.

Особенность представленного клинического случая заключается в том, что диагноз феохромоцитомы длительное время не был установлен, пациентка длительно наблюдалась у кардиолога с диагнозом гипертоническая болезнь. Отдельно необходимо отметить, что у пациентки отмечался очень высокий исходный уровень метанефрина и норметанефрина, большие размеры опухоли 4.0\*3.9\*4.5 см и относительная эффективность применяемых лекарственных препаратов. Нельзя не отметить в данном клиническом случае, и сложность принятия решений в условиях коморбидной патологии, сочетающей в себе эндокринологическую и хирургическую проблемы. Важным моментом в представленном клиническом случае является своевременная хирургическая коррекция, что непосредственно повлияло на прогноз и качество жизни пациентки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой. Эндокринология. 2009. — № 6(50): 30–33
2. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитомы. Проблемы эндокринологии. 2010;56(1): 63–71
3. Впервые выявленные объемные образования надпочечников: диагностика и дифференциальная диагностика: пособие для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР, 2009. — 68 с.
4. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитомы. — М.: Практическая медицина, 2005. — 216 с.
5. Кишкун А.А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике. — М. Лабора, 2007. — 400 с.
6. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Юкина М.Ю. «Клинические рекомендации по диагностике и лечению феохромоцитомы параганглиомы» — Москва, 2015
7. Мохорт Т.В., Велесевич Е.И., Мохорт Е.Г. Феохромоцитомы: современные подходы к диагностике и лечению. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016. — № 1. — с. 4–7

© Жилина Анна Николаевна (zhilina-1979@mail.ru), Мельникова Юлия Евгеньевна (jul-melnikova@yandex.ru),

Чижова Юлия Анатольевна (juliachi2009@yandex.ru), Игнашова Елена Витальевна (anendocrin@rambler.ru),

Малыгин Александр Юрьевич (doc\_mal@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОСШЕГО НОГТЯ II ПАЛЬЦА СТОПЫ

## CLINICAL CASE: CONSERVATIVE TREATMENT OF THE INGROWN NAIL ON THE SECOND TOE

**E. Zlobina**

*Summary.* Ingrown toenail is one of the most common problems in outpatient surgery in terms of recurrence rate, duration of follow-up, and number of treatment failures. In surgical practice, patients with an ingrown toenail of the first toe are more common, due to anatomical prerequisites and lifestyle features. The article presents a clinical case of a patient with an ingrown toenail of the second toe and an example of achieving sustainable recovery.

The article evaluates a conservative method of treating an ingrown nail of the second toe in outpatient surgery. This non-invasive approach is effective even with atypical localization of the pathological process besides it minimizes pain from treatment.

Conflict of interest: nothing to declare

*Keywords:* ingrown toenails, onychocryptosis, conservative treatment, surgery.

**Злобина Екатерина Александровна**

Аспирант, Южно-Уральский государственный  
медицинский университет  
fluchi@mail.ru

*Аннотация.* Вросший ноготь является одной из наиболее распространенных проблем в амбулаторной хирургии по частоте рецидивов, длительности наблюдения и числу неудачных исходов лечения. В хирургической практике чаще встречаются пациенты с вросшим ногтем I пальца стопы, что обусловлено анатомическими предпосылками и особенностями образа жизни. В статье представлен клинический случай пациентки с вросшим ногтем II пальца стопы и пример достижения стойкого выздоровления.

В статье проведена оценка консервативного метода лечения вросшего ногтя II пальца стопы в условиях амбулаторной хирургии. Данный неинвазивный подход показывает себя эффективным даже при атипичной локализации патологического процесса и сводит к минимуму болевые ощущения от лечения.

*Ключевые слова:* вросший ноготь, онихокриптоз, консервативное лечение, хирургия.

**В**росший ноготь (онихокриптоз) — широко распространенное полиэтиологическое заболевание, чаще поражающее ногти I пальцев стоп, характеризующееся рецидивирующим затяжным течением [1]. Хотя и не является жизнеугрожающим состоянием, но причиняет значительный дискомфорт, требует длительного наблюдения и значительных усилий от врача и пациента в равной степени. В практике амбулаторного хирурга основным методом лечения вросшего ногтя является операция — тотальное удаление ногтевой пластины и различные варианты резекции ногтя или пластики валиков [2,7]. Иногда восстановительный период после оперативного лечения протекает достаточно тяжело для пациента, в связи с выраженным болевым синдромом и косметическим дефектом, приводит к грубым деформациям структуры ногтя [5,8,9]. Оперативное лечение хоть и отличается своей быстротой и низкими финансовыми затратами не всегда приводит к стойкому излечению и не гарантирует отсутствие рецидивов процесса [3,4]. Особенности анатомического строения в совокупности с образом жизни предрасполагают к развитию патологического процес-

са преимущественно на I пальце [6]. Этим обусловлен интерес данного клинического случая.

Пациентка, 56 лет. Около трех лет назад механическая травма (запнулась о порог) привела к травматическому онихолизису II пальца левой стопы — отслойке ногтевой пластины от ногтевого ложа (Рис. 1). Несмотря на качественный домашний уход за стопами и регулярные комплексы профессиональной обработки, периодически появлялись раневые дефекты, а также ноющая боль в области боковых валиков. Пациентка неоднократно обращалась за помощью к хирургу, но от предложенного оперативного лечения в объеме тотального удаления ногтевой пластины отказывалась и лечилась самостоятельно перевязками. Наступало улучшение состояния, но оно было кратковременным, и пациентка могла носить только широкую или домашнюю обувь. Лечение в данном случае носило экспериментальный характер, так как не было достаточного количества пациентов с патологией II пальца, но ее использование применимо и к другим локализациям. Локально на момент обращения признаков врастания, а именно: де-



Рис. 1. Проведена первичная обработка перед установкой коррекционной системы.

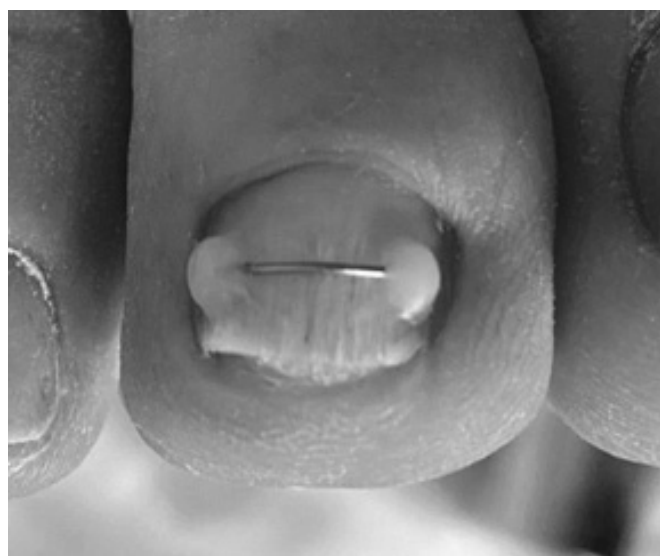


Рис. 2. Ноготь сразу после установки коррекционной системы.

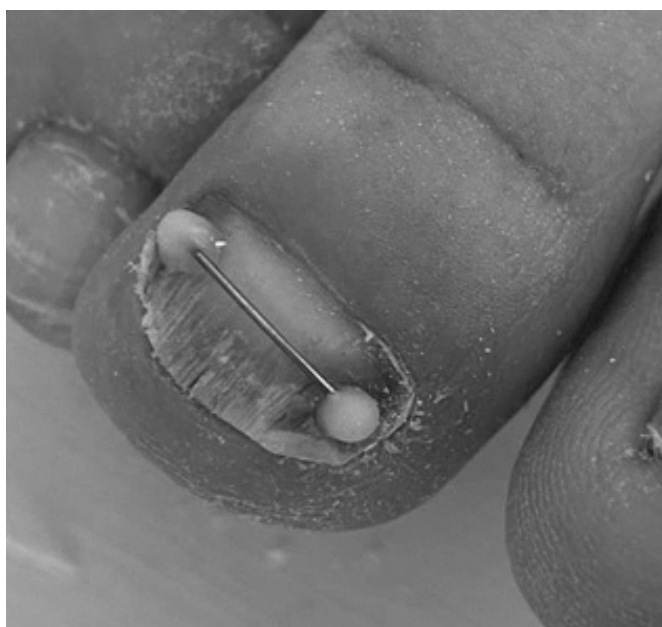


Рис. 3. Контрольная явка состоялась через 2 недели после установки.



Рис. 4. Достигнут стойкий результат — ногтевая пластина уплощена, пациентка болей не отмечает



Рис. 5. через 6 месяцев после первичной установки коррекционной системы итоговый результат нашего наблюдения и лечения.

фекта кожных покровов, наличие отделяемого из раны, отека и гиперемии не было. Имеется сильная скрученность ногтевой пластины, нависающие ногтевые валики. Апрель 2021 года. (Рис. 2).

Период после установки протекал гладко, первые несколько суток пациент могут испытывать небольшой дискомфорт, ощущение «движения» в области ногтевой пластины, это обусловлено действием самой конструкции. (Рис. 2).

Локально: ногтевая пластина уплощается, края ее выведены за пределы боковых и дистального валика. (Рис. 3).

Следующая контрольная явка через 1,5 месяца после установки коррекционной системы (Рис. 4).

Далее следовало несколько переустановок, обусловленные физиологическим отрастанием ногтевой пластины.

Достигнуто стойкое выздоровление. По желанию пациентки наблюдение и установки коррекционной системы были продолжены в профилактических целях.

Выводы. Природа онихокриптоза мультифакторна, и травма, как в данном случае, одна из множества причин, которые могут привести к патологическому процессу. Данный безопрационный метод лечения не лишен недостатков: длительное наблюдение за пациентом и сознательное его отношение к проблеме, нацеленность на общий результат. Но данные минусы нивелируются отсутствием болевых ощущений во время процесса лечения и стойким результатом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Баткаев Э.А., Белобородов В.Б., Богданец Л.И., Войновский Е.А., Гельфанд Б.Р. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. 2-е изд. М.; 2015.
2. Сабельников О.Н. Лечение вросшего ногтя в амбулаторно поликлинических условия. Астраханский медицинский журнал. 2012;7(3):173–176. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-vrosshego-nogtya-vambulatorno-poliklinicheskikh-usloviyah>.
3. Малков И.С., Коробков В.Н., Филиппов В.А., Тагиров М.Р. Рецидивы вросшего ногтя: причины и особенности лечения. Амбулаторная хирургия. 2021;18(1):135–143. doi: 10.21518/1995–1477–2021–18–1–135–143.
4. Трухманов С.Д., Сингаевский С.Б., Демин Е.Н., Кудреватых С.С., Пришвин А.П. Рецидив врастания ногтя. Причины и методы лечения. Амбулаторная хирургия. 2004;1–2(13–14):80–81.
5. Tucker J.R. Nail Deformities and Injuries // Primary Care. — 2015. — Vol. 42 (4). — P. 677–691

6. Сонис А.Г., Столяров Е.А., Алексеев Д.Г., Иштуов И.В. Эффективность консервативных и ортопедических мероприятий в лечении вросшего ногтя // Вестник медицинского института «Реавиз». — 2020. — № 2. — С. 85–89.
7. Кисаменов Т.Б. Основные принципы лечения вросшего ногтя у амбулаторных больных // Наука и здравоохранение. — 2013. — № 2. — с. 54–56».
8. Baran R., Haneke E., Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment // Dermatol. Surg. — 2001. — Vol.27, № 3. — P. 261–266 Treatment of Ingrown Toenail with a Shape Memory Alloy Device / H.O. Arik, M. Arican, V. Gunes, O. Kose // Journal of the American Podiatric Medical Association. — 2016. — Vol. 106 (4). — P. 252–256
9. Потехаев Н.Н., Цыкин А.А. Лечение вросшего ногтя с применением метода ортониксии и наружной антибиотикотерапии. Клиническая дерматология и венерология. 2010;8(3):52–59. Режим доступа: [https:// elibrary.ru/item.asp?id=19011055](https://elibrary.ru/item.asp?id=19011055).

© Злобина Екатерина Александровна (fluchi@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## РОЛЬ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

### THE ROLE OF DIASTOLIC FUNCTION IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

**L. Kaplenko  
M. Nurkaev**

*Summary.* The article analyzes the peculiarities of diastolic dysfunction, the methods of its determination, its role in prognosis of cardiac surgery patients. At present impaired diastolic function of the left ventricle is an insufficiently studied topic. Diastolic dysfunction contributes to cardiac insufficiency in the long-term postoperative period, increases the risk of hospitalization and lethal outcome, worsens postoperative prognosis. The problem of prognostic significance, accurate diagnostic methods of left ventricular diastolic dysfunction remains an unsolved problem and requires further study.

*Keywords:* diastolic function, diastolic dysfunction, heart failure, aortic stenosis, left ventricular filling pressure, aortic valve implantation.

**Капленко Лидия Игоревна**

Аспирант, Научный Медицинский  
Исследовательский Центр Сердечно-сосудистой  
хирургии имени А.Н. Бакулева  
aff-26@mail.ru

**Нуркаев Маъруфжон Толибжонович**

Аспирант, Научный Медицинский  
Исследовательский Центр Сердечно-сосудистой  
хирургии имени А.Н. Бакулева  
marufnurkaev@gmail.com

*Аннотация.* В статье анализируются особенности диастолической дисфункции, методов ее определения, роли в прогнозе у пациентов кардиохирургического профиля. Нарушения диастолической функции левого желудочка сердца являются на сегодняшний день недостаточно изученной темой. Диастолическая дисфункция способствует возникновению сердечной недостаточности в отдаленном постоперационном периоде, увеличивает риск госпитализации и летального исхода, ухудшает послеоперационный прогноз. Проблема прогностической значимости, точных методов диагностики диастолической дисфункции левого желудочка остается нерешенной задачей и требует дальнейшего изучения.

*Ключевые слова:* диастолическая функция, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность, аортальный стеноз, давление наполнения левого желудочка, имплантация аортального клапана.

**Д**иастолическая функция (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) — это его способность к расслаблению и наполнению кровью. Начинается этот процесс с расслабления миокарда желудочков и закрытия полулунных клапанов из-за разницы давления в полости желудочка, аорты и легочной артерии. Далее происходит раскрытие атриовентрикулярных клапанов под воздействием крови в предсердиях. Она заполняет полости желудочков, способствуя их расслаблению. Дополнительное растяжение миокарда желудочков происходит из-за систолы предсердий [1].

Диастолическая дисфункция (ДД) — это неспособность левого желудочка к расслаблению и заполнению, что возможно только за счет компенсаторного увеличения давления в левом предсердии (ЛП) и легочных венах [2]. ДД возникает при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в т.ч. с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Распространенность ДД с нормальной ФВ ЛЖ в общей взрослой популяции составляет примерно 20–30% [3]. Исследования показали, что возникновение

ДД независимо связано с возрастом, наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, ишемической болезни сердца и увеличением частоты сердечных сокращений [4].

ДД может быть расценена, как ранний признак нарушения работы сердца и некий маркер сердечно-сосудистых заболеваний, даже при отсутствии симптомов. [5]. Установлено, что у пациентов с исходно нормальной фракцией выброса левого желудочка, ухудшение ДФ также является независимым предиктором смертности [6]. В литературе встречаются данные о том, что ДД ЛЖ способствует снижению толерантности к физической нагрузке, качества жизни пациентов. Также она является независимой причиной возникновения сердечной недостаточности (СН) [7].

В настоящее время в качестве метода оценки ДФ ЛЖ используется эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование, а именно определение трансмитрального кровотока в режиме доплерографии [8]. Это достаточно информативный, неинвазивный метод диагностики.

Показатели следует измерять на уровне краев створок митрального клапана.

Скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E, см/с) зависят от градиента давления между предсердием и желудочком в начале диастолы, пассивной растяжимости ЛЖ и ЛП. Скорость позднего наполнения ЛЖ (пик A, см/с) зависит от сократимости ЛЖ, уровня давления в поздней диастоле, частоты сердечных сокращений.

Также производится определение отношения пиковых скоростей (E/A). Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс) зависит от времени закрытия аортального клапана (АК), скорости расслабления ЛЖ, времени открытия митрального клапана. Этот показатель может удлиняться, а затем укорачиваться при прогрессировании ДД.

При помощи доплерографии можно выявить ДД на ранних стадиях.

В процессе ССЗ происходит изменение трансмитрального профиля, развиваются нарушения по типу «замедленной релаксации»,  $E < A$ , возникает увеличение времени замедления пика E и увеличение IVRT.

Дальнейшее прогрессирование заболевания способствует нарастанию предсердно-желудочкового градиента давления. Возникает «псевдонормализация» показателей. Конечной стадией ДД является развитие рестриктивного профиля. Отношение  $E/A > 2$ , время замедления  $< 150$  мс, укорочен IVRT.

В литературе описаны 3 степени ДД ЛЖ [9]:

- ◆ I степень (нарушенная релаксация ЛЖ) выявляется, когда  $E \leq A$ , давление наполнения ЛЖ (ДНЛЖ) как правило, нормальное или незначительно повышено. Нарушается ранняя фаза диастолы желудочка. Большая часть крови поступает в желудочки в фазу медленного диастолического наполнения и систолы предсердий. Это приводит к увеличению IVRT.
- ◆ II степень (псевдонормальный тип), выявляется при наличии гипертрофии, дилатации ЛЖ, увеличения ЛП, снижении ФВ ЛЖ, когда  $E > A$ . Наблюдается при увеличении конечного диастолического давления в ЛЖ, ЛП и легочных венах.
- ◆ III степень (рестриктивный тип) определяется при структурных изменениях сердца, когда отношение  $E/A$  более 2.

В исследованиях показано, что функциональный класс СН, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни больных с СН связаны развитием рестриктивного типа нарушения ДФ ЛЖ [10,11].

В связи с тем, что исследование трансмитрального кровотока в доплеровском режиме имеет ограничения (митральная и аортальная регургитация выше 2 степени, тахикардия более 100 уд. в мин., наличие фибрилляции предсердий и т.д.) стали развиваться другие направления для оценки ДФ ЛЖ, такие как тканевая доплерография [12]. Измерения производятся из апикальной четырехкамерной позиции. Оценка раннего диастолического пика ( $e'$ ) от кольца митрального клапана (релаксация миокарда). Нормальное значение  $e' > 8$  см/с от септальной стенки и  $> 10$  см/с от латеральной. Эхо-КГ критериями ДД ЛЖ являются: снижение показателя  $e' < 9$  см/с и увеличение отношения  $E/e' > 15$  см/с.

По мнению некоторых авторов необходимо рутинное измерение ДФ ЛЖ для прогнозирования риска осложнений у пациентов после кардиохирургических вмешательств [13]. В периоперационном периоде после вмешательств кардиологического профиля возможна декомпенсация ДД, которая связана с неблагоприятными исходами у таких пациентов [14].

По данным мета-анализа Kaw R и соавт. у пациентов кардиохирургического профиля с ДД наблюдался более высокий уровень смертности в послеоперационном периоде независимо от наличия систолической дисфункции ЛЖ [15]. Смертность была выше при III степени ДД. У пациентов с ДД после операций на сердце чаще возникал инфаркт миокарда, дольше сохранялась необходимость в искусственной вентиляции легких. Среди пациентов, перенесших операцию по поводу ишемической болезни сердца или аортального стеноза (АС), частота возникновения ДД ЛЖ колеблется от 44% до 75%.

Результаты ранних исследований показывают, что нарушения ДФ ЛЖ сохранялись у пациентов после операции коронарного шунтирования в течение 3 месяцев и нормализовались у 85% пациентов [16].

В исследовании Stenberg Y и соавт. обследовали 96 амбулаторных пациентов перед хирургическим вмешательством [17]. Всем пациентам выполнялась трансторакальная Эхо-КГ, в т.ч. тканевая доплерография. У 74 из 96 пациентов была обнаружена ДД ЛЖ. Из них у 22 диагностирована легкая степень ДД, у 43 умеренная, у 9 из 74 пациентов тяжелая степень ДД ЛЖ. При тканевой доплерографии с определением показателя  $e'$  и отношения  $E/e'$  ДД была отмечена у 68 пациентов из 96 (70,8%) включенных в исследование. Легкая степень выявлена у 8 пациентов, умеренная у 36, а тяжелая у 24 пациентов из 68.

Гемодинамически значимый АС приводит к возникновению концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ,

как механизма поддержания напряжения стенки желудочка [18]. Эти процессы в свою очередь влияют на ДФ ЛЖ.

После замены АК достаточно часто диагностируется ДД и связана с повышением смертности [19]. Также имеются данные о том, что наличие ДД ЛЖ провоцирует возникновение СН спустя несколько лет после операции на АК.

В различных рекомендациях, в т.ч. Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации от 2016 года, описывается необходимость использования сочетания показателей, определяемых при Эхо-КГ, для диагностики ДД ЛЖ [20].

В проспективное наблюдательное исследование Hultkvist Н. и соавт. было включено 273 пациента с АС, которым планировалось выполнение операции по замене АК [21].

По результатам выявлено, что у большей части пациентов с повышенным ДНЛЖ через 6 месяцев наблюдения после операции этот показатель нормализовался. Не выявлено значимого влияния повышенного ДНЛЖ на долгосрочную выживаемость. Однако обнаружена связь повышенного ДНЛЖ в периоперационном периоде с необходимостью более длительного нахождения в палате интенсивной терапии и развитием СН.

У тех пациентов, у которых повышение ДНЛЖ происходило после операции, выявлялись повышенный уровень КФК-МВ, что может говорить о значительном ишемическом повреждении во время операции, что могло способствовать развитию ДД ЛЖ.

У пациентов с высоким ДНЛЖ как до операции, так и после определялся повышенный уровень NT-proBNP, который снижался в дальнейшем периоде наблюдения. Повышенный уровень NT-proBNP до операции является предиктором повышенного ДНЛЖ. У пациентов с изначально высоким ДНЛЖ, у которых наблюдалось улучшение этого показателя, были исходно значимо более высокие показатели NT-proBNP и массы миокарда ЛЖ, чем у пациентов без улучшения показателя. Также, у последней группы пациентов отмечено возникновение фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде.

Проведение операции замены АК способствовала улучшению ДФ ЛЖ у 50% пациентов с АС и повышенным ДНЛЖ. Прямая связь между ДД ЛЖ и низкой долгосрочной выживаемостью после данной операции не установлена. Однако результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень NT-proBNP до операции и эпизод

возникновения СН после процедуры были ассоциированы с ухудшением долгосрочной выживаемости.

В литературе продолжается накопление данных о роли ДД в прогнозе пациентов после операции по поводу стеноза АК [22]. Исследователи используют в своих работах различные классификации ДД ЛЖ, разные критерии включения больных, разные по величине выборки. Не оценивается такой фактор возникновения нарушений ДФ сердца, как фиброз.

В исследовании Patricia A. и соавт. принимали участие 777 пациентов с АС, кому планировалось выполнение транскатетерной имплантации АК. Период наблюдения составил от 30 дней до 1 года после операции. Исследование ДФ ЛЖ удалось провести у 632 пациентов. Нормальной она оказалась у 37%. Нарушения выявлены 1 степени у 16%, 2 у 31%, 3 у 16%. Смертность оказалась выше у пациентов с обнаруженной ДД ЛЖ. Самая большая составила 27,6% среди пациентов с 3 степенью ДД. При многофакторном анализе полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение степени ДД ЛЖ является предиктором увеличения смертности через 1 год наблюдения (отношение рисков 2,36 для 1 степени и 4,41 для 3 степени) [23].

В исследовании Vavry A.A. было включено 390 пациентов с АС, которым планировалось выполнение по этому поводу транскатетерной операции. Средний период наблюдения составил  $3.3 \pm 1.7$  лет. Пациентам проводилась оценка ДФ ЛЖ по средством Эхо-КГ. ДД была классифицирована на 3 стадии. Аорто-желудочковый индекс (АЖИ) был рассчитан как разницу между диастолическим давлением в аорте и конечно-диастолическим давлением в ЛЖ, деленную на частоту сердечных сокращений. АЖИ расценивался как патологический при  $<0,5$  мм рт. ст./уд/мин. ДД ЛЖ обнаруживалась значимо чаще у пациентов с патологическим АЖИ, по сравнению с нормой (70,9% и 55,1%, соответственно,  $p < 0.001$ ). Смертность от всех причин также была выше у пациентов с патологическим АЖИ (46% и 31%, соответственно,  $p < 0.001$ ). Независимо от сопутствующей ДД, АЖИ является самостоятельным предиктором плохой среднесрочной выживаемости [24].

В другом исследовании Caglayan H.A. и соавт. включили 169 пациентов, которым предстояло перенести процедуры хирургической (группа 1) или транскатетерной (группа 2) замены АК [25]. В состав группы 1 входили 98 пациентов (49% мужского пола), в группу 2 – 71 пациент (56% мужского пола). Всем пациентам проводилось Эхо-КГ в покое с оценкой митрального кровотока, легочных вен, трикуспидальной регургитации, тканевый доплер, измерение уровня NT-proBNP через 6 и 12 месяцев наблюдения после операции. Статисти-

чески значимой разницы между группой 1 и 2 не выявлено. Во время операции или в течение последующих 6 месяцев умерли 18 пациентов. Пациенты группы 1 были значительно старше, у них был выше индекс массы тела, давление в легочной артерии и уровень NT-proBNP. Статистических различий по показателю фракции выброса ЛЖ, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета, повышенного холестерина и креатинфосфокиназы-МВ, курению, коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и функционального класса СН не получено. Независимыми предикторами повышения уровня NT-proBNP levels (> 500 нг/л) выявлены давление в легочной артерии, пик Е митрального потока, септальное E/e' или e'. У большинства пациентов отмечено наличие повышенного ДНЛЖ.

В еще одном исследовании принимали участие 359 пациентов, которым выполнялась транскатетерная имплантация АК [26]. У 58% участников была выявлена кальцификация митрального кольца. Пациенты были разделены на группу с тяжелой и нетяжелой ДД ЛЖ на основании измерения ДНЛЖ. Тяжелая ДД ЛЖ была ассоциирована с увеличением риска смерти от всех причин или госпитализации по поводу СН через 13

месяцев наблюдения после операции. Единственным независимым предиктором смертности от всех причин при госпитализации по поводу СН были показатели шкалы STS. Тяжелая ДД была ассоциирована с увеличением смертности от всех причин при госпитализации по поводу СН, но в зависимости от структурных параметров и других предикторов.

### Заключение

В настоящее время остается открытым вопрос роли ДД ЛЖ в долгосрочных исходах кардиохирургических операций, в частности на аортальном клапане. В многочисленных исследованиях так или иначе доказана статистически значимая связь признаков наличия ДД ЛЖ, выявленных при Эхо-КГ, с необходимостью более длительного нахождения в палате интенсивной терапии под тщательным контролем, возникновением СН, увеличением смертности от всех причин в течение 1 года после замены АК. Следуя из рекомендаций международных сообществ, данных различных клинических и наблюдательных исследований, можно сделать вывод о необходимости комплексного подхода к ранней предоперационной диагностике ДД ЛЖ и дальнейшего ее изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чурсин В.В. Клиническая физиология кровообращения. Методические материалы к практическим и семинарским занятиям / В.В. Чурсин.— 2011.— 44 с.
2. Шевченко Ю.Л. Диастолическая функция левого желудочка. / Ю.Л. Шевченко, Л.Л. Бобров, А.Г. Обрезан.— М.: Геотар-Мед, 2002.— 238 с.
3. Xu B. Prognostic value of diastolic dysfunction derived from d-spect in coronary artery disease patients with normal ejection fraction / B Xu, L Liu, FA Abdu, G Yin, et al.// Front. Cardiovasc. Med.— 2021.— V.15;8:700027. doi: 10.3389/fcvm.2021.700027.
4. Peverill RE. Determinants of left ventricular structure, filling and long axis function in systemic sclerosis/ RE Peverill, GS Ngjan, C Mylrea, J.P. Sahhar// Lo S. One.— 2021.— V.22;16(10): e0258593. doi: 10.1371/journal.pone.0258593.
5. Kim K. Associations between subclinical myocardial dysfunction and premature fusion of early and late diastolic filling with uncertain cause/ K Kim, J Seo, I Cho, EY Choi, et al. //Yonsei. Med. J.— 2022.— V.63(9).— P. 817–824. doi: 10.3349/ymj.2022.63.9.817.
6. Будневский А.В. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при применении фармпрепаратов различных групп/ А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Л.Е. Куликова// The Russian Archives of Internal Medicine.— № 4.— 2019. doi: 10.20514/2226–6704–2019–9–4–290–2959.
7. Yoshinaga R. Factors related to self-care behaviors among hospitalized patients with heart failure in Japan, based on the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale/ R Yoshinaga, K Tomita, K Wakayama, S Furuta, et al.// J. Phys. Ther. Sci.— 2022.— V.34(6).— P. 416–421. doi: 10.1589/jpts.34.416.
8. Алехин М.Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией/ М.Н. Алехин// Кардиология.— 2018.— № 58(1).— С.90–100.
9. Шахнович П.Г. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности?/ П.Г. Шахнович, А.И. Захарова, Д.В. Черкашин, А.С. Свистов и соавт.// Вестник Российской военно-медицинской академии.— 2015.— № 3(51). С. 54–57.
10. Yoon HJ. Impact of updated guidelines on diastolic dysfunction in patients with preserved ejection fraction/ HJ Yoon// J. Cardiovasc. Imaging.— 2021.— V.29(1).— P. 44–45. doi: 10.4250/jcvi.2020.0199.
11. Al Jaroudi M. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction/ M. Al Jaroudi, M.C. Alraies, C. Halley, et al.// Circulation.— 2012.— Vol. 125, № 6.— P. 782–788.
12. Mielnicki W. Utility of tissue Doppler imaging of systolic function to diagnose diastolic dysfunction in critically ill patients/ W Mielnicki, A Dyla, M Karczewski, K Fidler, et al.// Anaesthesiol. Intensive. Ther.— 2019.— V.51(4).— P. 268–272. doi: 10.5114/ait.2019.87473. PMID: 31517471.
13. Cohn, J.N. Heart failure with normal ejection fraction. The V–HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group /JN Cohn, G Johnson //Circulation.— 1990.— Vol. 81, № 2.— P. 48–53.
14. Nicoara A. Diastolic dysfunction, diagnostic and perioperative management in cardiac surgery/ A Nicoara, M Swaminathan// Curr. Opin. Anaesthesiol.— 2015.— V.28(1).— P.60–66. doi: 10.1097/ACO.0000000000000141. PMID: 25486492.



15. Kaw R, Cardiovascular Meta-analyses Research Group. Effect of diastolic dysfunction on postoperative outcomes after cardiovascular surgery: A systematic review and meta-analysis/ R Kaw, AV Hernandez, V Pasupuleti, A Deshpande, et al.// *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2016. — V.152(4). — P. 1142–1153. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.057.
16. Oppizzi M. Diastolic dysfunction in cardiac surgery intensive care. Study methods, changes and prognosis [in Italian]/ M Oppizzi, E Zoia, A Franco, C Gerli, et al.// *Minerva. Anesthesiol.* — 1997. — V.63. — P. 29–38.
17. Stenberg Y. Pre-operative point-of-care assessment of left ventricular diastolic dysfunction, an observational study/ Y Stenberg, Y Rhodin, A Lindberg, R Aroch, et al.// *BMC. Anesthesiol.* — 2022. — V.5;22(1):96. doi: 10.1186/s12871-022-01642-4.
18. Lorell BH. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis/ BH Lorell// *Circulation.* — 2000. — V.102(4). — P. 470–479. doi: 10.1161/01.cir.102.4.470.
19. Lund O. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms/ O Lund, C Flo, FT Jensen, K Emmertsen, et al.// *European heart journal.* — 1997. — V.18(12). — P. 1977–1987. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015209.
20. Nagueh SF. recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging/ SF Nagueh, OA Smiseth, CP Appleton, BF Byrd 3rd, et al.// *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2016. — V.17(12). — P. 1321–1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
21. Hultkvist H. Evaluation of left ventricular diastolic function in patients operated for aortic stenosis/ H Hultkvist, E Nylander, É Tamás, R Svedjeholm, et al.// *PLoS. One.* — 2022. — V.25;17(2): e0263824. doi: 10.1371/journal.pone.0263824.
22. Metkus TS. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery/ TS Metkus, A Suarez-Pierre, TC Crawford, JS Lawton, et al.// *Journal of cardiothoracic surgery.* — 2018. — V.13(1):67. doi: 10.1186/s13019-018-0744-3.
23. Patricia A. Diastolic dysfunction pre-transcatheter aortic valve replacement: is it too late?/ A. Patricia// *JACC: Cardiovascular Interventions.* — 2018. — V.11, Issue 6. — P. 602–604.
24. Bavry AA. The relationship between baseline diastolic dysfunction and postimplantation invasive hemodynamics with transcatheter aortic valve replacement/ AA Bavry, T Okuno, SH Aalaei-Andabili, DJ Kumbhani, et al.// *Clin. Cardiol.* — 2020. — V.43(12). P. 1428–1434. doi: 10.1002/clc.23457.
25. Caglayan HA. Echocardiographic assessment of diastolic dysfunction in elderly patients with severe aortic stenosis before and after aortic valve replacement/ HA Caglayan, D Kjønnås, S Malm, H Schirmer, et al.// *Cardiovasc. Ultrasound.* — 2021. — V.28;19(1):32. doi: 10.1186/s12947-021-00262-1.
26. Kampaktsis PN. Prognostic role of diastolic dysfunction in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement/ PN Kampaktsis, M Vavuranakis, DY Choi, I Sherif, et al.// *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2020. — V.1;95(5). — P. 1024–1031. doi: 10.1002/ccd.28426.

© Капленко Лидия Игоревна ( aff-26@mail.ru ), Нуркаев Маьруфжон Толибжонович ( marufnurkaev@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## PSEUDOMYXOMA OF THE PERITONE

**E. Kondratyuk  
S. Alyadinova  
E. Solovieva  
M. Umerova**

*Summary.* Peritoneal pseudomyxoma (PMP) is a rare clinical disease characterized by diffuse intra-abdominal gelatinous ascites, the so-called “jelly belly”, with mucinous implants on the surface of the peritoneum. Werth first coined the term pseudomyxoma peritoneum in 1884. It was originally thought to be due to a perforated cystadenoma of the appendix. However, it is now more commonly used to describe the peritoneal extension of a mucus-producing neoplasm, most commonly from the appendix, but also from the small and large intestines, stomach, pancreas, lungs, breast, gallbladder, fallopian tubes, and ovaries. Due to its lazy behavior, peritoneal pseudomyxoma is often found incidentally at a relatively late stage during laparoscopy, laparotomy, or imaging studies for other medical purposes. Peritoneal pseudomyxoma merits consideration as a ‘borderline malignancy’ with a variable prognosis depending on the site of origin.

*Keywords:* pseudomyxoma of the peritoneum, adenomatous polyps, mucocoele, cytoreduction, mitomycin C, cancer markers.

**П**ациенты с семейным аденоматозным полипозом (ФАП) демонстрируют повышенный риск развития муцинозной аденокарциномы червеобразного отростка. Мутация KRAS также присутствует в 70% аденом аппендикса. [1]

Предполагаемая заболеваемость псевдомиксомой брюшины составляет примерно от 1 до 4 случаев на миллион в год. Первичный участок идентифицирует-

## ПСЕВДОМИКСОМА БРЮШИНЫ

**Кондратюк Эвелина Рустемовна**

Кандидат медицинских наук, доцент, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

**Алядинова Сафинар Серверовна**

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь  
safinar.alyadinova@bk.ru

**Соловьёва Екатерина Васильевна**

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь  
kateyako@mail.ru

**Умерова Мавиле Джелаловна**

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь  
umerova.2000@mail.ru

*Аннотация.* Псевдомиксома брюшины (ПМП) — редкое клиническое заболевание, характеризующееся диффузным внутрибрюшным студенистым асцитом, так называемым “желеобразным животом”, с муцинозными имплантатами на поверхности брюшины. Верт впервые ввел термин псевдомиксома брюшины в 1884 году. Первоначально считалось, что она возникает из-за перфорированной цистаденомы аппендикса. Однако в настоящее время он более широко используется для описания перитонеального распространения новообразования, продуцирующего слизь, чаще всего из аппендикса, а также тонкой и толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, легких, молочной железы, желчного пузыря, фаллопиевых труб и яичников. Из-за своего ленивого поведения псевдомиксома брюшины часто обнаруживается случайно на относительно поздней стадии во время лапароскопии, лапаротомии или визуализирующих исследований для других медицинских целей. Псевдомиксома брюшины заслуживает рассмотрения как ‘пограничная злокачественная опухоль’ с изменяющимся прогнозом в зависимости от места происхождения.

*Ключевые слова:* псевдомиксома брюшины, аденоматозные полипы, мукоцеле, циторедукция, митомицин C, онкомаркеры.

ся преимущественно как муцинозная аденокарцинома аппендикса. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял 53 года. Женщины поражаются чаще, чем мужчины. [2]

Существует несколько этапов, участвующих в патогенезе псевдомиксомы брюшины. Первоначально опухольные клетки, происходящие из муцинозного эпителия червеобразного отростка, непрерывно выделяют

слизь в просвет червеобразного отростка и образуют мукоцеле, которое в конечном итоге разрывается. Свободно плавающие муцинозные эпителиальные опухолевые клетки затем имплантируются в различные части брюшной полости под действием тока внутрибрюшинной жидкости и силы тяжести, благодаря отсутствию у них адгезивных свойств. Это называется так называемым 'феноменом перераспределения'. Внутрибрюшинная жидкость чаще всего реабсорбируется через правый параколический желоб к правой гемидиафрагме и большому и малому сальнику, становясь, таким образом, основными местами отложений опухоли, когда клетки попадают в ловушку в небольших лимфатических системах. Гравитация является другим важным механизмом перераспределения, который способствует накоплению опухолевых клеток в малом тазу, таких как ректовезикальный мешок или мешок Дугласа. [3,4]

Подвижные органы, такие как тонкая кишка и ее брыжейка, обычно менее подвержены поражению по сравнению с более неподвижными частями, такими как антральный отдел, двенадцатиперстно-ювенильный изгиб, связка Трейтца, илеоцекальная и ректосигмоидная области, на ранней стадии процесса заболевания. Но на терминальной стадии заболевания может быть охвачена вся брюшная полость. Имплантированные опухолевые клетки продолжают размножаться и вырабатывать большое количество слизи и в конечном итоге образуют муцинозный асцит в течение месяцев или даже лет. Чрезмерная опухолевая нагрузка и последующее высокое внутрибрюшное давление могут еще больше ограничить опорожнение кишечника и даже привести к непроходимости тонкой кишки, требующей хирургической резекции. Сообщалось о внебрюшинной инвазии в основном в плевральную полость. Лимфатические или гематогенные метастазы встречаются редко. [5,6,7]

Макроскопическое исследование часто выявляет обильный студенистый тазовый или брюшной муцин, или муцинозный асцит, сопровождающийся кистозными эпителиальными имплантатами на поверхности брюшины. Эти повреждения варьируются в размерах от нескольких мм до нескольких сантиметров. Также часто встречается большой 'сальниковый пирог'.

Для псевдомиксома брюшины было предложено несколько гистологических систем классификации. Ронетт и др. сначала псевдомиксома брюшины была разделена на две группы: диссеминированный перитонеальный аденомуциноз (DPAM) и перитонеальный муцинозный карциноматоз (PMCA). DPAM характеризуется обильной слизью, содержащей скудные муцинозные эпителиальные клетки с минимальной цитологической атипией и митотической активностью, в то время как

PMCA характеризуется более обильными муцинозными эпителиальными клетками с цитологической атипией высокой степени и митотической активностью. В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дополнительно усовершенствовала систему классификации. [8,9]

- ◆ Бесклеточный муцин: муцин в брюшной полости без опухолевых эпителиальных клеток.
- ◆ Низкодифференцированная муцинозная карцинома брюшины (синоним DPAM) представлена в виде пулов муцина с низкой клеточностью (менее 10%), невыразительной цитологией и нерасплаивающимся кубовидным эпителием. Опухолевые клетки расположены в виде полосок или железоподобных структур. Инфильтративного роста нет.
- ◆ Муцинозная карцинома брюшины высокой степени злокачественности (синоним PMCA): пулы муцина с высокой клеточностью, умеренной / тяжелой цитологической атипией, многочисленными митозами и решетчатой формой роста. Часто присутствует деструктивная инфильтративная инвазия в нижележащие органы.
- ◆ Муцинозная карцинома брюшины высокой степени злокачественности с перстневидными клетками: любое поражение с компонентом перстневидных клеток, классифицируемое отдельно из-за их худшего прогноза.

Исследователи предположили сверхэкспрессию MUC2 в качестве молекулярного маркера для PMP кишечного происхождения. Опухоли аппендикса также экспрессируют CK20, SEA и CDX2 и обычно отрицательны для CK7 и CA 125. Также имеются сообщения о потере экспрессии белка генов репарации MLH1 и PMS2. [10,11,12]

На начальной стадии псевдомиксома брюшины часто протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими признаками и симптомами, которые иногда ошибочно диагностируются как синдром раздраженного кишечника. По мере прогрессирования заболевания у пациентов могут проявляться симптомы, похожие на аппендицит, увеличение обхвата живота, наличие тазовых масс или недавно возникшая грыжа. Более запущенное заболевание может привести к вздутию живота, асциту, непроходимости кишечника и нарушению питания. [13,14,15]

Физикальное обследование может выявить вздутие живота с пальпируемым сальниковым налетом. Ректальное исследование может выявить отложения в мешке Дугласа или ректовезикальном мешке. У женщин могут прощупываться образования в яичниках. [16,17]

Компьютерная томография с контрастированием грудной клетки, брюшной полости и таза в настоящее время является методом визуализации выбора для диагностики псевдомиксомы брюшины. Типичным видом КТ является 'зубчатость' поверхности печени и селезенки, вызванная локализованными скоплениями муцина, который отличает муцин от жидкого асцита. Муцинозный материал похож по плотности на воду. Существуют также островки более высокого ослабления из-за рассеянных твердых элементов и кальцификации в муцинозном материале. Однако первичное поражение аппендикса может отсутствовать или его трудно идентифицировать при визуализации. По сравнению с КТ, МРТ с добавлением гадолиния более чувствительна при локализации опухоли и оценке тонкой кишки, а также гепатодуоденальной связки. ПЭТ / компьютерная томография может быть полезна при более агрессивных вариантах, выявляя экстраабдоминальные заболевания. [18,19]

Установлено, что онкомаркеры имеют прогностическую ценность и полезны для наблюдения за пациентами после лечения. Обнаружено, что СЕА и СА 19.9 имеют высокий уровень РМР аппендицитного происхождения. Также обнаружен высокий уровень СА 125, но с вовлечением яичников. [20]

Окончательный диагноз основывается на гистопатологическом исследовании биопсии и хирургического образца с помощью лапароскопии или лапаротомии, особенно когда клинические и рентгенологические проявления неспецифичны. Чрескожная биопсия под контролем изображения имеет ограниченную ценность, поскольку результирующим материалом может быть бесклеточный муцин. [21]

Традиционное периодическое хирургическое лечение было менее предпочтительным из-за неизбежного рецидива заболевания и более высокого риска повторных операций. В настоящее время рекомендуемое стандартное лечение ПМП состоит из полной циторедукции (CRS) и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC). Целью CRS является удаление

всех видимых опухолей. Резекция считается завершённой, если не осталось образований размером более 2,5 мм. HIPEC нацелен на уничтожение любых макроскопических или микроскопических остатков опухоли. Наиболее часто используемым химиотерапевтическим средством является митомицин С (ММС), и причиной нагревания является увеличение проникновения препарата. Базовую компьютерную томографию, а также определение онкомаркеров рекомендуется проводить через 3 месяца после операции, а затем каждые 6 месяцев для контроля рецидива. Выборочная операция второго взгляда при рецидиве рассматривается для отдельных пациентов. Однако, поскольку CRS / HIPEC является агрессивным методом лечения, перед операцией следует тщательно оценить сопутствующие заболевания. А пациенты с поражениями высокой степени или клеточными компонентами перстневидного кольца с оценкой эффективности ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) от 2 до 3 имеют значительно более низкую общую выживаемость после операции. Этим пациентам может быть полезна обширная паллиативная резекция для улучшения качества жизни. Было показано, что послеоперационная системная химиотерапия приносит пользу пациентам с опухолью высокой степени злокачественности после CRS / HIPEC, но не пациентам с опухолью низкой степени злокачественности. Однако в настоящее время не существует общепринятого стандартизированного плана. Предоперационная системная химиотерапия, как правило, не помогает. [22,23,24]

Прогноз псевдомиксомы брюшины тесно коррелирует с гистопатологической классификацией. Десятилетняя выживаемость пациентов с опухолями низкой степени злокачественности / DPAM составляет 63% по сравнению с 40,1% у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности / PMCA и 0% у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности с перстневидными клетками после лечения CRS / HIPEC в одном недавнем исследовании. Однако данные различаются в разных исследованиях. Прежде всего, пациенты, которые проходят CRS / HIPEC, имеют лучший долгосрочный результат, чем те, кто проходит операцию по удалению опухоли. [25]

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Moran BJ, Cecil TD, The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003 Jul; [PubMed PMID: 14567019]
2. Diagnosis of Pseudomyxoma peritonei via endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration: a case report and review of literature. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017 May; [PubMed PMID: 28155576]
3. Mittal R, Chandramohan A, Moran B, Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017 Aug; [PubMed PMID: 28540829]
4. Baratti D, Kusamura S, Milione M, Pietrantonio F, Caporale M, Guaglio M, Deraco M, Pseudomyxoma Peritonei of Extra-Appendiceal Origin: A Comparative Study. *Annals of surgical oncology*. 2016 Dec; [PubMed PMID: 27352203]

5. Shih IM, Yan H, Speyrer D, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Ronnett BM, Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *The American journal of surgical pathology*. 2001 Aug; [PubMed PMID: 11474297]
6. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA, Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008 Feb; [PubMed PMID: 17524597]
7. García KM, Flores KM, Ruiz A, González FL, Rodríguez ÁM, Pseudomyxoma Peritonei: Case Report and Literature Review. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2019 Jan 8; [PubMed PMID: 30618002]
8. Sugarbaker PH, Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Annals of surgery*. 1994 Feb; [PubMed PMID: 8129480]
9. Sulkin TV, O'Neill H, Amin AI, Moran B, CT in pseudomyxoma peritonei: a review of 17 cases. *Clinical radiology*. 2002 Jul; [PubMed PMID: 12096860]
10. Pestieau SR, Esquivel J, Sugarbaker PH, Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Annals of surgical oncology*. 2000 Apr; [PubMed PMID: 10791850]
11. Smeenk RM, Bruin SC, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Pseudomyxoma peritonei. *Current problems in surgery*. 2008 Aug; [PubMed PMID: 18590843]
12. Rizvi SA, Syed W, Shergill R, Approach to pseudomyxoma peritonei. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2018 Aug 27; [PubMed PMID: 30190782]
13. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, Dalton RR, Ettinghausen SE, Jacquet P, Jelinek J, Koslowe P, Kurman RJ, Shmookler B, Stephens AD, Steves MA, Stuart OA, White S, Zahn CM, Zoetmulder FA, Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Advances in surgery*. 1996; [PubMed PMID: 8960339]
14. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM, Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to [PubMed PMID: 7503361]
15. Ramaswamy V, Pathology of Mucinous Appendiceal Tumors and Pseudomyxoma Peritonei. *Indian journal of surgical oncology*. 2016 Jun; [PubMed PMID: 27065718]
16. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ, A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *The American journal of surgical pathology*. 2016 Jan; [PubMed PMID: 26492181]
17. Shetty S, Natarajan B, Thomas P, Govindarajan V, Sharma P, Loggie B, Proposed classification of pseudomyxoma peritonei: influence of signet ring cells on survival. *The American surgeon*. 2013 Nov; [PubMed PMID: 24165252]
18. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, Gui X, Isaac S, Milione M, Misdraji J, Pai RK, Rodriguez-Justo M, Sobin LH, van Velthuysen MF, Yantiss RK, The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017 Dec; [PubMed PMID: 28746986]
19. Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, Siqueira SA, Carvalho FM, Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosis type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008 Jan-Feb; [PubMed PMID: 17511804]
20. Fernandes ACO, Rocha GRMD, Oliveira AD, Guimarães MD, Carvalho SC, Chojniak R, Pseudomyxoma peritonei in a pediatric patient: A case report and literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*. 2018 Feb; [PubMed PMID: 29641675]
21. Sullivan BJ, Bolton N, Sarpel U, Magge D, A unique presentation of superinfected pseudomyxoma peritonei secondary to a low-grade appendiceal mucinous neoplasm. *World journal of surgical oncology*. 2019 Feb 18; [PubMed PMID: 30777068]
22. Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ, Pseudomyxoma peritonei. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010 Jan 15; [PubMed PMID: 21160816]
23. Hinson FL, Ambrose NS, Pseudomyxoma peritonei. *The British journal of surgery*. 1998 Oct; [PubMed PMID: 9782010]
24. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, Baratti D, Deraco M, Elias D, Sardi A, Liauw W, Yan TD, Barrios P, Gómez Portilla A, de Hingh IH, Ceelen WP, Pelz JO, Piso P, González-Moreno S, Van Der Speeten K, Morris DL, Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10; [PubMed PMID: 22614976]
25. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA, Progression of pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: management and outcome. *Annals of surgical oncology*. 2007 Feb; [PubMed PMID: 17103067]

© Кондратюк Эвелина Рустемовна, Алядинова Сафинар Серверовна ( safinar.alyadinova@bk.ru ),

Соловьёва Екатерина Васильевна ( kateyako@mail.ru ), Умерова Мавиле Джеляловна ( umerova.2000@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ГИБРИДНАЯ АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА

**HYBRID AUTOMATED ASSESSMENT  
OF THE CLINICAL AND ECONOMIC  
EFFECTIVENESS OF MELANOMA  
ANTITUMOR DRUG THERAPY, TAKING  
INTO ACCOUNT THE TUMOR'S  
MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS  
AND THE PATIENT'S FUNCTIONAL  
STATUS**

***Yu. Konstantinova  
M. Kanevsky***

*Summary.* The cost of treating cancer patients is a serious problem in the Russian Federation, where funding decisions are based on health technology assessment — a systematic, explicit, multidisciplinary comparison of various treatments from a clinical, economic, ethical, and social point of view. While conventional methods of pharmacoeconomic analysis focus on the effectiveness of anticancer drug therapy from a health care system perspective, these data are often insufficient to improve treatment strategies in a particular health care setting. In our opinion, it is necessary to use a hybrid approach, namely: automation of the calculation of primary data with subsequent optimization of the revealed results by clinicians and oncologists. To analyze the volume of expenditures at the expense of the healthcare system and compulsory medical insurance funds, we used routine data on the functional status and molecular genetic features of tumors that affect the prognosis of the disease in patients. Data processing was performed in the PharmBudget software, which uses algorithms for calculations based on the theory of optimal resource allocation. This made it possible to identify opportunities for optimizing costs without reducing the survival rate. Subsequently, this information was used by expert oncologists to calculate the distribution of identified funds for more expensive manual therapy and, as a result, an increase in patient survival. The introduction of a hybrid automated assessment of the clinical and economic efficiency of antitumor drug therapy for cancer, taking into account the molecular genetic characteristics of the tumor and the functional status of the patient, greatly simplifies the process of studying treatment strategies and economic costs, frees up resources for those drugs that will be most in demand at a particular stage of activity in depending on the structure of the incidence to increase

***Константинова Юлия Сергеевна***

*Кандидат медицинских наук, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России  
cons-jul@yandex.ru*

***Каневский Максим Александрович***

*Генеральный директор, ООО «Гайка Групп», Санкт-Петербург  
maxkanevsky@narod.ru*

*Аннотация.* Стоимость лечения онкологических пациентов является серьезной проблемой в Российской Федерации, где в основе принятия решения о финансировании лежит оценка технологий здравоохранения — систематическое эксплицитное мультидисциплинарное сравнение различных методов лечения с клинической, экономической, этической и социальной точек зрения. В то время как общепринятые методы фармакоэкономического анализа фокусируются на эффективности противоопухолевой лекарственной терапии с точки зрения системы здравоохранения, зачастую этих данных бывает недостаточно для улучшения стратегий лечения в условиях конкретного учреждения здравоохранения. По нашему мнению, необходимо использовать гибридный подход, а именно: автоматизация расчета первичных данных с последующей оптимизацией выявленных результатов клиницистами онкологами. Чтобы проанализировать объем расходов за счет системы здравоохранения и фондов обязательного медицинского страхования использовались рутинные данные о функциональном статусе и молекулярно-генетических особенностях опухолей, влияющих на прогноз заболевания пациентов. Обработка данных выполнялась в программном обеспечении PharmBudget, которое применяет для расчетов алгоритмы на основе теории оптимального распределения ресурсов. Это позволило выявить возможности оптимизации расходов без снижения показателя выживаемости. В дальнейшем эти сведения были использованы экспертами онкологами для расчета распределения выявленных средств на более дорогостоящую терапию в ручном режиме и, как следствие, увеличение выживаемости пациентов. Внедрение гибридной автоматизированной оценки клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии ЗНО с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли и функционального статуса пациента существенно упрощает процесс изучения стратегий лечения и экономических затрат, высвобождает ресурсы под те препараты, которые будут наиболее востребованы на том или ином этапе деятельности в зависимости от структуры заболеваемости для увеличения выживаемости у максимального числа пациентов. В результате в лечебно-про-

survival in the maximum number of patients. As a result, the healthcare organizations can establish a continuous process of improving the balance of clinical and economic outcomes in cancer patients.

*Keywords:* melanoma, Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER), artificial intelligence, machine learning.

**В**ведение: противоопухолевая лекарственная терапия меланомы, применяемая на разных этапах лечения как в качестве основного, так и в качестве вспомогательного метода, является значительным фактором затрат в клинической медицине. По разным причинам стоимость новых противоопухолевых агентов довольно высока, и некоторые биологические подтипы и стадии меланомы необходимо лечить самыми современными иммуноонкологическими и таргетными препаратами [1]. Более того, возникающие серьезные нежелательные явления зачастую требуют длительного стационарного лечения, в том числе в отделении интенсивной терапии, что является дополнительными факторами затрат, особенно у соматически ослабленных пациентов [2]. По этой причине оценка экономической эффективности фармакологических методов лечения приобретает все большее значение. В то время как большинство из фармако-экономических анализов предназначены для того, чтобы продемонстрировать эффективность нового препарата по сравнению с текущим стандартом лечения с точки зрения системы здравоохранения (референтного значения инкрементального показателя «затраты/эффективность» (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER), непосредственно клинических исходов, исходов с позиции пациента (patient-reported outcomes, PRO), интегрального показателя «годы качественной жизни» (quality-adjusted life-years, QALY) и других параметров), эти значения не всегда отвечают реальным практическим задачам и потребностям клиницистов и администраторов здравоохранения [3, 4]. Очевидно, что для составления бюджета больницы, возмещения расходов или распределения ресурсов есть потребность в наиболее полной оценке при принятии решений о финансировании, а это, в свою очередь, требует максимально полного списка критериев ценности. Однако в рутинной практике это становится труднореализуемой задачей [5]. Проблема состоит в сложности учета множества критериев и стратификации их по степени важности в «ручном режиме», что создает объективную потребность в автоматизации процесса для повышения скорости и эффективности принятия решений [6]. Основываясь на тех критериях, которые необходимо, по нашему мнению, учитывать, чтобы избежать финансовых потерь при лечении, нами был проведен анализ данных пациентов с меланомой,

филактическом учреждении может быть налажен непрерывный процесс улучшения баланса клинических и экономических результатов у онкологических больных.

*Ключевые слова:* меланома; инкрементный показатель «затраты/эффективность»; искусственный интеллект; машинное обучение, оптимальное распределение ограниченных ресурсов.

пролеченных в отдельном учреждении за 2021 год, с целью определить, привели ли действующие стратегии терапии в больнице к устойчивому балансу финансовых затрат и реальных клинических потребностей. Таким образом, разработка автоматизированного подхода к анализу и проверка концепции на практике будут основными вопросами, освещенными в настоящей статье.

Материалы и методы для расчета: задача нахождения оптимального бюджета лечения является *np*-полной. Для решения задачи «в лоб», требуется перебор всех возможных вариантов, что приводит к экспоненциальному росту сложности расчета при увеличении количества входных данных (группы пациентов и терапии). Например, только для одной нозологии меланома в предлагаемой платформой матрице расчета терапии 67 групп и 21 лекарственная схема. Это значит, что количество возможных комбинаций — 21 в 67 степени, т.е. несколько десятков триллионов. Одним из способов оптимизации расчета, является приведение условий к задаче линейного программирования, для решения которой можно использовать теорию оптимального распределения ресурсов Л. В. Канторовича.

Условия задачи:

1. Нельзя превышать заданный бюджет;
2. Эффективность лечения должна быть максимальной;
3. Для каждой группы может быть применена только одна схема терапии.

Входные данные:

1. Массив терапевтических схем (цена, эффективность)
1. Массив групп пациентов (количество пациентов, выживаемость, доступные опции терапии).

В ответ получаем бюджет, выживаемость, массив решений (группа, терапия).

Формулировка задачи:

$$f = \sum_{i,j}^{n \rightarrow \max} n_i g_i e_j x_{ij} / n$$

Администрация

- Управление Доступом
- Организации
- Пользователи

Параметры

- Управление Параметрами
- Направления
- Нозологии
- Лекарственные средства
- Группы пациентов**
- Детали схем лечения

Калькулятор

- Расчет Бюджета

Список групп пациентов

Нозология  
Меланома

Мутация	Стадия	Возрастная группа	ЛДГ повышенный	Статус по ECOG (>1)	Осложняющие факторы	Суммарный объем опухолевой массы (больше 10 см)	Количество мтс-очагов (больше 3)	Вовлечение ЦНС	Номер линии терапии	Количество пациентов	Выживаемость, %	Действия
BRAFmut	IIБ-IIС	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	85	...
BRAFmut	III	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	2	80	...
BRAFmut	IV	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	2	1	80	...
BRAFmut	IV	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	1	5	47	...
BRAFmut	IIБ-IIС	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	7	...
BRAFmut	IIБ-IIС	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	53	...
BRAFmut	III	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	7	83	...
BRAFmut	IV	От 30 до 60 лет	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	1	12	83	...
BRAFmut	IIБ-IIС	Старше 60 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	0	45	...
BRAFmut	III	Старше 60 лет	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	1	18	44	...
BRAFmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	2	8	77	...
BRAFmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	1	15	77	...
BRAFmut	IIБ-IIС	До 30 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1	1	35	...

Рис. 1. Личный кабинет. Список групп пациентов

Фармакоэкономический анализ

По Бюджету

По Эффективности

192843725

млн Р

Рассчитать

Скачать Все Результаты

Вариант "Стандарт" (Бюджет 113 743 436 Р, Одногодичная выживаемость 35,59 %, Стоимость лечения 1 пациента 291 649,84 Р)

Вариант "Оптима" (Бюджет 112 413 436 Р, Одногодичная выживаемость 35,58 %, Стоимость лечения 1 пациента 288 239,58 Р)

**Пожалуйста, ознакомьтесь с оптимальным бюджетом!**

При изменении эффективности терапии на 0,01 %, в общем бюджете сохранится 1 330 000 рублей. См. подробнее вариант 1. Этого хватит чтобы дополнительно пролечить 4 пациента при средней стоимости лечения 1 пациента — 288 239,58 рублей. Дополнительно выживет не менее 2 пациентов

Как мы считаем

Вариант "Турбо" (Бюджет 111 349 436 Р, Одногодичная выживаемость 35,56 %, Стоимость лечения 1 пациента 285 511,37 Р)

**Турбооптимизация!**

В общем бюджете сохранится 2 394 000 рублей. См. подробнее вариант 2. Этого хватит чтобы дополнительно пролечить 8 пациентов при средней стоимости лечения 1 пациента — 285 511,37 рублей. При этом дополнительно выживет не менее 3 пациентов.

Как мы считаем

Сводный анализ результатов расчета

Рис. 2. Результаты фармакоэкономического анализа в укрупненном виде.



Условия:

$$x_{ij} \geq 0 [x, i, j \in \mathbb{Z}]$$

$$\sum_j x_{ij} = 1 [\forall i]$$

Назначение одной терапии каждой группе:

$$\sum_{ij} n_i p_j x_{ij} \leq b$$

Бюджетное ограничение:

$$x_{ij} \leq c_{ij}$$

Ограничение на разрешенные типы терапии:

Переменные:

$i$  — номер группы  $j$  — номер терапии  $n_j$  — количество пациентов в  $i$ -ой группе  $g_i$  — успешность лечения (например, выживаемость в течение определенного срока) пациентов в  $i$ -ой группе  $e_j$  — успешность (например, выживаемость в течение определенного срока) лечения  $j$ -ой терапии  $x_{ij}$  — факт применения  $j$ -ой терапии для  $i$ -ой группы  $c_{ij}$  — факт доступности  $j$ -ой терапии для  $i$ -ой группы  $n$  — количество пациентов во всех группах

В качестве исходного материала для расчета были использованы рутинные данные о пациентах с разбивкой по 67 группам, клинические рекомендации Минздрава РФ и Ассоциации клинических онкологов (RUSSCO), а также сведения о стоимости терапии и эффективности, импортированные из табличного файла типа XLSX в Систему. (рис. 1)

На основе вышеуказанных данных Система произвела расчет оптимального распределения средств с учетом достижения максимально возможной эффективности и предоставила 3 варианта («Стандарт», «Оптима», «Турбо»).

Результаты: при меланоме кожи, обозначив статистически недостоверными различия в выживаемости в 5%, мы руководствовались показателем «уровень статистической значимости» (в отечественной литературе называемый также «статистической достоверностью» или числом  $p$ ), общепринятым пороговым значением для которого является число 0,05 при условии достаточной выборки пациентов, что на практике имеет следующее значение: в случае, если между исследуемыми методами лечения нет истинного различия в эффективности, то вероятность увидеть различие в результатах такой величины, как наблюдается в группах сравнения, составляет 0,05, т.е. не более 5% [7].

Система выявила возможность сэкономить 2 394 000 (два миллиона триста девяносто четыре тысячи) рублей для выборки 385 пациентов при изменении максимально возможной эффективности в 5 раз меньше уровня погрешности, то есть всего на 1%. (рис. 2, 3)

После проведения автоматизированного расчета с помощью Системы к распределению дополнительных средств были привлечены специалисты-онкологи. Эксперт счел, что высвободившиеся средства рациональнее всего было потратить на 12 дополнительных флаконов пембролизумаба (для годового курса лечения 1 пациента с метастатической меланомой 1й линии суммарной стоимостью 2046000 рублей), 24 упаковки интерферона (для годового курса лечения 2 пациентов, получающих адъювантную терапию, суммарной стоимостью 295488 рублей), по 24 флакона паклитаксела и карбоплатина соответственно (для годового курса лечения 2 пациентов с метастатической меланомой 3-ей и последующих линий лечения по схеме ТС, суммарной стоимостью 36024 рублей), оставшиеся средства (16488 рублей) целесообразно расходовать на препараты для активной сопроводительной терапии (антиэметики, глюкокортикостероиды, антигистаминные средства и т.д.).

Таким образом в результате применения оценки были определены два варианта расходования дополнительных средств на терапию, а именно: 8 пациентов автоматический расчет PharmBudget и 5 пациентов, экспертный ручной расчет онколога, который предполагается применять в реальной терапии до выявления возможности проверки точности автоматизированного расчета. При этом общие показатели работы онкологического отделения улучшатся в среднем на 1,3% в год только по одной нозологии.

Использование подобного гибридного автоматизированного подхода для оценки клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии для других локализаций злокачественных новообразований, в том числе значительно более многочисленных и не менее затратных по сравнению с меланомой (рак легкого, молочной железы, колоректальный рак и т.д.), можно ожидать значимого положительного влияния на показатели эффективности работы онкологической службы учреждения.

Обсуждение: внесение необходимых данных из электронных систем, предусмотренных для ведения историй болезни, осуществима, сравнительно проста и может быть выполнена с минимальными затратами времени и средств, поскольку сведения доступны сотрудникам и могут быть быстро конвертированы в табличный формат, например в популярном редакторе

WT	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	1	7	Пембролизумаб	27,38	2 387 000
WT	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	2	5	Пембролизумаб	27,38	1 705 000
WT	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	1	19	Пембролизумаб	62,9	6 479 000
c-KITmut	IV	До 30 лет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	3	1	Пембролизумаб	22,94	341 000
c-KITmut	IV	До 30 лет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	2	1	Пембролизумаб	29,6	341 000
c-KITmut	IV	От 30 до 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	2	1	Пембролизумаб	62,16	341 000
c-KITmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	1	1	Пембролизумаб	52,54	341 000
c-KITmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	1	2	Пембролизумаб	32,56	682 000
c-KITmut	IV	До 30 лет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	2	1	Пембролизумаб	62,9	341 000
c-KITmut	IV	от 30 до 60 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	2	0	Ипилимумаб+ниволумаб	13,2	0
c-KITmut	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	2	3	Пембролизумаб	44,4	1 023 000
NRASmut	IV	До 30 лет	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да	3	2	Пембролизумаб	44,4	682 000
NRASmut	IV	от 30 до 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	3	1	Пембролизумаб	7,4	341 000
NRASmut	IV	Старше 60 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	3	4	Пембролизумаб	27,38	1 364 000
NRASmut	IV	До 30 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	2	0	Темозоломид	4,34	0
NRASmut	IV	от 30 до 60 лет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да	3	1	Пембролизумаб	45,14	341 000
NRASmut	IV	Старше 60 лет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	2	2	Пембролизумаб	45,14	682 000
BRAFmut	IIb-IIIc	До 30 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	1	5	Интерферон	10,24	92 340

Рис. 3. Результаты фармакоэкономического анализа с разбивкой по группам.

Excel, практически в каждом лечебном учреждении. Валидация методики в рамках одного медицинского центра на примере меланомы была проведена путем использования подобной выгрузки из электронной системы и последующей выборочной проверки полных историй болезни, чтобы убедиться, что вся необходимая информация внесена корректно. Было обнаружено, что незначительные отклонения связаны с вариациями кодирования. Несмотря на то, что на территории РФ существуют стандарты кодирования диагнозов и процедур, единичные ошибки все равно могут возникать, но фактическая точность кодирования так или иначе остается достаточно высокой (до 95%). Похожие данные приводят службы медицинского страхования в Германии (MDS): так, около 11% всех заявок на страховые выплаты по историям болезни заявляются как необоснованные и в 40% этих претензий впоследствии при проверках обнаруживаются фактические ошибки. Это означает, что почти в 96% кодирование при выгрузке из электронной системы является правильным [8, 9]. Очевидно, что так или иначе в рутинной клинической практике невозможно исключить случаи, когда расходы больницы на противоопухолевое лечение или коррекцию нежелательных явлений, связанных с ним, будут стоить дороже тарифа, установленного фондом обязательного медицинского страхования. В большинстве этих случаев причиной длительного и дорогостоящего лечения будут веские объективные медицинские осно-

вания, но тем не менее значительная часть изученных нами историй болезней были совершенно стандартны, что указывает на существующие возможности оптимизации стратегии противоопухолевой лекарственной терапии меланомы.

Выводы: автоматизированный анализ на основе рутинных данных — это простой способ напрямую связать прогноз заболевания с экономическими результатами. Расчет при помощи программного обеспечения PharmBudget с использованием методов линейного программирования позволяет преодолеть экспоненциальный рост сложности с большим объемом входных данных и выявляет возможности для оптимизации стратегий терапии. Последующая обработка результатов автоматизированного расчета экспертами распространяет экономический эффект на увеличении выживаемости среди пациентов с диагнозом ЗНО.

В дальнейшем в отношении разработанного инструмента планируется проведение валидации на примере других локализаций злокачественных новообразований и противоопухолевых лекарственных препаратов с целью проверки устойчивости получаемых результатов и формирования понимания терапевтической ценности. Внедрение гибридной автоматизированной оценки клинико-экономической эффективности противоопухолевой лекарственной терапии ЗНО с уче-

том молекулярно-генетических особенностей опухоли и функционального статуса пациента в процесс принятия решений о финансировании в конкретном учреждении здравоохранения может повлиять на доступность терапии, например, обеспечить доступность высокоэффективных, инновационных препаратов для большего числа пациентов, у которых их применение

будет оказывать наибольшее положительное влияние на выживаемость.

Конфликт интересов и источники финансирования:

Каневский М. А. является автором программы для ЭВМ PharmBudget™ [10].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Строяковский Д.Л., Абрамов М. Е., Демидов Л. В., Жукова Н. В., Новик А. В., Орлова К. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11), 16
2. Bezdenezhnikh T.P., Musina N. Z., Fedyaeva V. K. et al. Analysis of approaches to defining thresholds of willingness to pay for health technologies, setting their limit values on the example of countries with a developed system for assessing health technologies. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. 2018; 11 (4): 73–80. DOI: 10.17749/2070–4909.2018.11.4.073–080
3. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М.: «ЦЭКМП», 2016; 20.
4. Henshall C., Schuller T. Health technology assessment, value-based decision making, and innovation. Int. J. Technol. Assess. 2013; 29 (4): 353–359.
5. von Weizsäcker F, Maio G. Ethical insolvency? Deutsch Med Wochenschr 2010,135(16):819–21.
6. InEK gmbH: G-DRG Report-Browser. g-DRG Report-browser 2008/2010; Available at: [http://www.g-drg.de/cms/index.php/G-DRG-System\\_2010/Abschlussbericht\\_zur\\_Weiterentwicklung\\_des\\_G-DRG-Systems\\_und\\_Report-Browser/Report-Browser\\_2008\\_2010](http://www.g-drg.de/cms/index.php/G-DRG-System_2010/Abschlussbericht_zur_Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report-Browser/Report-Browser_2008_2010) Accessed September 1, 2022
7. Wilke, M., Grube, R. Pharmaco-economic evaluation of antibiotic therapy strategies in DRG-based healthcare systems — a new approach. Eur J Med Res 15, 564 (2010).
8. Pick P, Busley A: MDK — Prüfungen im Krankenhaus, Oral presentation, Dt. Krankenhaustag. 2009. Nov 19th 2009
9. Жуков Н. В. Теория и практика клинических исследований. URL: [https://netoncology.ru/uploads/expert/1183/Jukov\\_39.file.pdf](https://netoncology.ru/uploads/expert/1183/Jukov_39.file.pdf) (Дата обращения: 01.09.2022)
10. Свидетельство 2022611871 выдано 02.02.2022 Федеральной службой по интеллектуальной собственности. PharmBudget™. Программа для ЭВМ. URL: [https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=EVM&DocNumber=2022611871&TypeFile=html](https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2022611871&TypeFile=html) (дата обращения: 01.09.2022)

© Константинова Юлия Сергеевна ( [cons-jul@yandex.ru](mailto:cons-jul@yandex.ru) ), Каневский Максим Александрович ( [maxkanevsky@narod.ru](mailto:maxkanevsky@narod.ru) ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА И СВЯЗАННЫХ С НИМ РАССТРОЙСТВ

### CLINICAL PICTURE OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM AND RELATED DISORDERS

**A. Kravchenya**  
**M. Polidanov**  
**I. Kondrashkin**  
**D. Tyapkina**  
**D. Kravchenya**

*Summary.* The article describes the clinical aspects of pseudohypoparathyroidism, a disease belonging to the spectrum of rare disorders of mineral metabolism, characterized by features due to the resistance of the end organs to parathyroid hormone. The phenotypes of Albright's hereditary osteodystrophy, originally described as associated with the disease, may be associated with endocrine manifestations of hormonal resistance. Genetic and epigenetic analyses, although not necessary for making a diagnosis based on basic and secondary criteria in accordance with clinical and biochemical characteristics, will allow differentiating different forms for proper therapy planning, counseling and follow-up.

*Keywords:* pseudohypoparathyroidism, Albright osteodystrophy, hereditary osteodystrophy, hormonal resistance, therapy planning.

**Кравченя Алия Римовна**

*К.м.н., доцент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского*

**Полиданов Максим Андреевич**

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
maksim.polidanoff@yandex.ru*

**Кондрашкин Иван Евгеньевич**

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского*

**Тяпкина Дарья Андреевна**

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского*

**Кравченя Данила Сергеевич**

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского*

*Аннотация.* В статье описаны клинические аспекты псевдогипопаратиреоза, заболевания, относящегося к спектру редких нарушений минерального обмена, характеризующихся особенностями, обусловленными резистентностью конечных органов к паратиреоидному гормону. Фенотипы наследственной остеодистрофии Олбрайта, первоначально описанные как связанные с заболеванием, могут быть связаны с эндокринными проявлениями гормональной резистентности. Генетические и эпигенетические анализы, хотя и не являются необходимыми для постановки диагноза на основе основных и второстепенных критериев в соответствии с клиническими и биохимическими признаками, позволяют дифференцировать различные формы для надлежащего планирования терапии, консультирования и последующего наблюдения.

*Ключевые слова:* псевдогипопаратиреоз, остеодистрофия Олбрайта, наследственная остеодистрофия, гормональная резистентность, планирование терапии.

### Введение

Этот обзор является своевременным, учитывая публикацию в 2018 году первого международного консенсусного заявления по диагностике и лечению псевдогипопаратиреоза (ПГП) и связанных с ним заболеваний [1]. Цель этого обзора — предоставить знания, необходимые для распознавания и лечения ПГП и его наиболее распространенных подтипов — с обзором всего спектра и кратким описанием ведения для клинического применения.

ПГП — редкое генетическое заболевание (в мире распространенность составляет 1–9 на 1 000 000 че-

ловек [1]), которое в связи со схожестью клинической картины очень часто приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как гипопаратиреоз (ГПТ), эпилепсия, синдром мальабсорбции, гипогликемический синдром. При всех этих состояниях наблюдаются судороги, но при этом имеют место снижение концентрации в крови кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона (ПТГ) [2–4]. Так, при гипогликемическом синдроме перечисленные выше показатели находятся в нормальных пределах, тогда как при ГПТ и синдроме мальабсорбции наблюдается снижение концентрации кальция в сыворотке крови, концентрация фосфора, щелочной фосфатазы и ПТГ в норме или повышена. При ГПТ, как и при ПГП, фос-

фор повышен, а щелочная фосфатаза в норме. При эпипсии значения перечисленных показателей остаются нормальными, в то же время кальций может быть снижен, а щелочная фосфатаза и ПТГ повышены, может наблюдаться остеопороз [5,7].

В настоящий момент выделяют 4 патогенетические формы: типы 1А, 1В, 1С, 2 [2, 3]. 1-й (А тип): дефект возникает в циторецепторе, который связывает паратгормон. Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. 1-й (В тип): отмечается дефект нуклеотидсвязывающего белка, который связывает рецептор с аденилатциклазой. Также характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, но не исключается сцепленный с X-хромосомой тип, нехарактерно поражение эндокринных желез. 1-й (С тип): характеризуется отсутствием гипокальциемии, гиперфосфатемии, судорог и остеомалации. 2-й тип обусловлен ферментативной недостаточностью аденилатциклазы. Паратгормон связывается с рецепторами и вызывает нормальную реакцию клеток на паратгормон в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Однако внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет реализоваться действию паратгормона. Но сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой [4]. Ген ПГП тип 1А локализован на длинном плече 20 хромосомы и кодирует стимулирующую альфасубъединицу G белка (Gs альфа), которая служит посредником между рецепторами гормонов на поверхности клеток-мишеней и аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ и запускает реакцию клеток на воздействие гормонов. Мутантные Gs альфа не активируют аденилатциклазу, либо их активность сильно снижена, поэтому реакция клеток-мишеней на ПТГ ослаблена [2]. Из-за того, что материнский локус GNAS отвечает за экспрессию Gs-белка в щитовидной железе, гонадах и гипофизе, наблюдается резистентность к другим гормонам, чьи рецепторы связаны с Gs белком, таким как тиреотропный, лютеотропный и фолликулостимулирующий. Резистентность к тиреотропному гормону проявляется в виде гипотиреоза, чаще субклинического; возможна диагностика гипотиреоза по результатам неонатального скрининга [5], резистентность к глюкагону (без клинических проявлений), резистентность к гонадолиберину (аменорея), резистентность к антидиуретическому гормону (нарушение концентрационной функции почек) [2]. Снижение чувствительности к инсулину и сахарный диабет 2 типа присутствуют у значительной части взрослых пациентов.

Стоит отметить, что в настоящее время имеются также данные о снижении чувствительности к соматотропному гормону (СТГ) и к инсулину у взрослых [6–8].

Специфичных патологоанатомических изменений нет. При сниженном уровне кальция в сыворотке возникает гиперплазия паращитовидных желез. Клинические особенности связаны главным образом с изменениями скелета и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена [2]. Для наследственной остеодистрофии Олбрайта характерен типичный фенотип: ожирение, округлое («лунообразное») лицо, низкорослость (до карликовости) за счет коротких конечностей, короткая шея, крылообразные шейные складки, укорочение пястных и плюсневых костей, связанное с преждевременным закрытием эпифизов (брахидактилия), из-за укорочения III и IV пястных костей II палец кажется самым длинным, кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты, остеопороз, нарушения со стороны органов обоняния, слуха и зрения (лентиккулярная катаракта), дистрофия ногтей, гипоплазия эмали, экзостозы и аплазия зубов, умственная отсталость [4; 9–14]. Интеллектуальный дефект не прогрессирует [2]. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Больные быстро устают, испытывают слабость, головную боль [10]. Неврологические проявления (подкорковая деменция, локальные судороги, тетанические спазмы, экстрапирамидные нарушения; мозжечковые симптомы, нарушение речи, пирамидные знаки, эпилептические приступы) считаются ведущими нарушениями, так как обусловлены кальцификацией коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка [2; 15–17].

Клиническими признаками гипогонадизма являются задержка пубертата, аменорея или олигоменорея и/или бесплодие. Происходит повышение показателя ПТГ и фосфора, затем снижение уровня кальция в крови, хотя в некоторых случаях нормокальциемия сохраняется на протяжении всей жизни. Клиническими проявлениями гипокальциемии могут быть симптомы спазмофилии, тетанические судороги, позднее прорезывание зубов [6]. Рентгенологически определяется остеосклероз, периостоз трубчатых костей, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа, лентовидные уплотнения метафизов, преждевременное обызвествление реберных хрящей, кальцификация стенок периферических артерий, связок, сухожилий, почек, мышц, сосудов и оболочек головного мозга, базальных ганглиев, гипоталамических структур, мозжечка [6; 11]. При биохимическом исследовании выявляют гипокальциемию, гиперфосфатемию, увеличение уровня ПТГ, гипофосфатурию [2]. Необходимо также обследование родственников, так как синдром может проявляться минимальной симптоматикой [18].

Дети, страдающие от данной патологии, чаще рождаются с умеренной задержкой внутриутробного развития, также у них развивается раннее ожирение. Повышенный

ТТГ часто выявляется при неонатальном скрининге и может быть начальным признаком заболевания, которое может быть неправильно диагностировано как врожденный гипотиреоз. Резистентность к ПТГ, отличительный признак этого заболевания, обычно отсутствует при рождении; она развивается со временем, и к 7–8 годам у большинства пациентов появляется гипокальциемия. Интересно, что поскольку брахидактилия и низкорослость являются следствием преждевременного прекращения роста длинных костей, эти признаки также развиваются со временем, и дети часто имеют нормальный рост в течение первых 5–7 лет жизни. Дефицит гормона роста из-за нарушения реакции гипофизарных соматотропов на GHRH также способствует низкорослости. Пациенты этой патологией также имеют повышенный риск астмы, а также апноэ во сне. Также нередко встречаются легкие или умеренные когнитивные нарушения с высокой степенью вариабельности даже внутри семьи. Важно отметить, что у этих пациентов сообщалось о некоторых психических отклонениях, которые связывали с длительно существующей гипокальциемией. У некоторых пациентов могут быть структурные изменения центральной нервной системы (ЦНС), такие как макроцефалия, спинальный стеноз, мальформация Киари и краниосиностоз, которые могут привести к неврологическим нарушениям. ПГ часто ассоциируется с особенностями зубов и полости рта, такими как отсутствие прорезывания зубов, ретенция молочных моляров, гиподонтия, гипоплазия эмали, неправильный прикус, гиперплазия десен и гингивит со спонтанным кровотечением и болью.

Дифференциальная диагностика проводится с истинным ГПТ, синдромами Аарскога, Барде — Бидля; болезнью Фара, Галлервордена — Шпатца, Шерешевского — Тернера, Вильсона — Коновалова, Гентингтона, Бассена — Корнцвейга, паразитарным поражением нервной системы (токсоплазмоз, эхинококкоз, цистицеркоз), туберозным склерозом Бурневилля [16;19].

Лечение направлено на нормализацию уровня кальция и неорганического фосфора в крови [4]. У па-

циентов с нормокальциемией целью терапии будет снижение показателя ПТГ и приближение его к норме. Не существует специфических методов лечения различных проявлений наследственной остеодистрофии Олбрайта, в частности подкожных кальцификатов [20]. Медикаментозная коррекция дефицита гормона роста существенно увеличивает скорость роста и должна начинаться как можно раньше ввиду раннего закрытия зон роста у больных с данной генетической патологией [21]. При лечении применяют большие дозы витамина D, поскольку действие этого витамина на фосфорно-кальциевый обмен аналогично действию ПТГ. На интеллектуальное недоразвитие лечение действия не оказывает, но исчезают тетания и судорожный синдром [22]. При недостаточности других желез внутренней секреции проводят заместительную терапию соответствующими гормонами. При неврологических нарушениях используют симптоматическую терапию: противосудорожные препараты; антиоксиданты и препараты леводопы [23; 24].

## Заключение

Проявление и тяжесть ГПП и связанных с ним расстройств различаются у разных пациентов со значительным клиническим и молекулярным совпадением между различными типами. К сожалению, диагноз часто ставится с опозданием из-за недостаточного распознавания синдрома и связанных с ним особенностей. Пациенты должны проходить обследование при постановке диагноза и во время наблюдения на предмет выявления специфических признаков, таких как резистентность к ПТГ, резистентность к ТТГ, СТГ, гипогонадизм, деформации скелета, состояние полости рта, увеличение веса, непереносимость глюкозы или сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. В целом, скоординированный и междисциплинарный подход от младенчества до зрелого возраста, включая программу переходного периода, должен помочь улучшить уход за пациентами, страдающими этими расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mantovani G., Bastepe M., Monk D. et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14 (8): 476–500.
2. Кудрявцева Н.А., Королькова Е.Ю., Никитинская В.И. и др. Псевдогипопаратиреоз (болезнь Олбрайта). *Вестник Новгородского государственного университета.* 2015; 2 (85): 110–113.
3. Chagin AS, Kronenberg HM. Role of G-proteins in the differentiation of epiphyseal chondrocytes. *J Mol Endocrinol.* 2014; 53 (2): R39–R45.
4. Пономарев В.В., Карасев Ю.А. Болезнь Олбрайта: клинический случай и анализ литературы. *Международный неврологический журнал.* 2017; 3 (89): 125–129.
5. Koo B.B., Schwindinger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. *Acta. Pediatr. Scan.* 1995; 36 (1): 3–13.
6. Тыртова Л.В., Оленев А.С., Дитковская Л.В. и др. Псевдогипопаратиреоз 1а типа с ранним дебютом у сестер. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 62 (4): 93–98.

7. Cho S.Y., Yoon Y.A., Ki C.S. et al. Clinical characterization and molecular classification of 12 Korean patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; 121 (9): 539–545.
8. Sanctis L., Bellone J., Salerno M. et al. GH secretion in a cohort of children with pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: 97–103.
9. Muniyappa R., Warren M.A., Zhao X. et al. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (11): 1796–801.
10. Дроздов А.А., Дроздова М.В. Эндокринология. М.: Ньютон, 2009. 160 с.
11. Казанцева А.З., Новиков П.В. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1998; 5: 43–45.
12. Wilson L.C., Leverton K., Oude L. et al. Brachydactily and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. *A m.J. Med. Genet*. 1995; 56 (2): 400–407.
13. Fernández-Rebollo E.I., Lecumberri B., Gaztambide S. et al. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (5): 996–1006.
14. Nacihamdioğlu B., Arslan M., Sari E. et al. Brachydactily mental retardation syndrome in differential diagnosis of pseudopseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26 (7–8): 793–795.
15. Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Псевдогипопаратиреоз. *Проблемы эндокринологии*. 2015; 61 (3): 47–56.
16. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб.: Фолиант, 2005; 105–109.
17. Лихачев С.А., Дрозд И.С., Корбут Т.В. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз типа 1 а) с кальцификацией базальных ганглиев. *Неврологический журнал*. 2007; 5: 21–25.
18. Пономарев В.В., Науменко Д.В. Болезнь Фара: Клиническая картина и подходы к лечению. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 2004; 3: 62–64.
19. Темина П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 325 с.
20. Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее. *Медицинские новости*. 2007; 5: 23–28.
21. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (10): 3020–3030.
22. Mantovani G., Ferrante E., Giavoli C. et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5011–5017.
23. Казанцева Л.З., Новиков П.В., Белова Н.А. и др. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1998; 5: 43–45.
24. Лукьянчиков В.С. Гипокальциемия. *Русский медицинский журнал*. 2013; 28: 1429.

---

© Кравченя Алия Римовна, Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru),  
Кондрашкин Иван Евгеньевич, Тяпкина Дарья Андреевна, Кравченя Данила Сергеевич.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

GUT MICROBIOTA  
IN ALZHEIMER'S DISEASE

**E. Kuliyeva**  
**L. Gumenyuk**  
**D. Meshchryak**  
**E. Ignatikova**  
**E. Titukh**

*Summary.* The aim of the study consists of considering the changes in the taxonomic composition of intestinal microbiota and to assess the nature of their's relationship between representatives of some bacterial taxa and Alzheimer's disease.

In recent years, a significant pool of scientific data has been accumulated on the relationship between the gut microbiota and brain functioning. In addition, significant quantitative and qualitative changes in the gut microbiome in Alzheimer's disease have been reported. According to the distinct tendency of increasing the prevalence of Alzheimer's disease, its association with functional disability and complete loss of social independence, as well as the lack of effective therapies, the search for pathophysiological mechanisms of the intestinal microbiota's influence on the development and progression of Alzheimer's disease becoming important for nowadays. The present review discusses current ideas about the peculiarities of changes in the gut microbiota in Alzheimer's disease and their relationship with its development and progression, which can become a justification for further research, and possibly opens up new approaches to the treatment of this disease.

*Keywords:* Alzheimer's disease, dementia, gut microbiota, short-chain fatty acids, lipopolysaccharides, neurotransmitters.

**Кулиева Эльвина Рустамовна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь  
elvina-malvina@hotmail.com

**Гуменюк Леся Николаевна**

Доктор медицинских наук, профессор, Медицинская  
академия имени С.И. Георгиевского (структурное  
подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»),  
г. Симферополь

lesya\_gumenyuk@mail.ru

**Мещеряк Дарья Юрьевна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь  
daria.mesheryak@yandex.ru

**Игнатикова Екатерина Евгениевна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь  
Ket290601.Kpl@gmail.com

**Титух Елена Евгениевна**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
(структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им.

В.И. Вернадского»), г. Симферополь

*Аннотация.* Цель исследования — рассмотрение изменений таксономического состава микробиоты кишечника и оценка характера их взаимосвязи между представителями отдельных таксонов бактерий и болезнью Альцгеймера. В последние годы накоплен значительный пул научных данных о взаимосвязи между микробиотом кишечника и функционированием мозга. Кроме того, сообщалось о существенных количественных и качественных изменениях микробиома кишечника при болезни Альцгеймера. Учитывая отчетливую тенденцию к увеличению распространенности болезни Альцгеймера, ее сопряженность с функциональной инвалидностью и полной утратой социальной независимости, а также отсутствие эффективных методов терапии, поиск патофизиологических механизмов влияния микробиоты кишечника на развитие и прогрессирование болезни Альцгеймера становится все более перспективной задачей. В настоящем обзоре обсуждаются актуальные представления об особенностях изменений микробиоты кишечника при болезни Альцгеймера и их связи с ее развитием и прогрессированием, что может стать обоснованием для проведения дальнейших исследований, а также, возможно, открыть новые подходы к терапии этого заболевания.

*Ключевые слова:* болезнь Альцгеймера, деменция, микробиота кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, липополисахариды, нейромедиаторы.



**Б**лезнь Альцгеймера (БА) занимает ведущее место в структуре дементирующих процессов у пожилых людей [1]. В мире насчитывается более 35 млн. человек, страдающих БА [2]. БА поражает около 10% лиц, достигших 65 лет и 32% лиц в возрасте 80 лет и старше. Учитывая отчетливую тенденцию к увеличению распространенности БА с каждым годом, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что к 2050 году число пациентов с БА может увеличиться в три раза и будет соответствовать 1 больному на 45 человек [3].

В свете современных представлений, БА — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся нарастающим дефицитом когнитивных, эмоциональных и физических функций, приводящих к функциональной инвалидности и полной утрате социальной независимости [4]. БА характеризуется дегенеративными изменениями и повреждением нейронов с нарушением синаптической связи между последними, в результате которого наблюдается гиперпродукция  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ) с образованием амилоидных бляшек снаружи и накоплением гиперфосфорилированного тау-белка внутри нейронов. Отложение  $A\beta$  и агрегация тау способствуют дестабилизации микротрубочек, синаптической недостаточности, нарушению гомеостаза  $Ca^{2+}$  в нейронах и, в конечном счете, нейронному апоптозу [5]. Несмотря на последние достижения в исследованиях, механизмы, лежащие в основе БА неясны, а существующие методы терапии обеспечивают лишь незначительное снижение выраженности симптомов. Изучение дополнительных этиологических факторов, в том числе вклад измененной микробиоты кишечника в патогенез БА, открывает перспективы в разработке первичной профилактики и новых подходов к терапии этого заболевания [6].

#### Цель исследования

Рассмотрение изменений таксономического состава микробиоты кишечника и оценка характера их взаимосвязи между представителями отдельных таксонов бактерий и болезнью Альцгеймера.

#### Роль нормальной микробиоты кишечника в функционировании организма человека

Микробиота Кишечника (МК) представляет собой ассоциацию микроорганизмов, составляющих микроэкологическую систему, населяющую желудочно-кишечный тракт. МК взрослого человека содержит около 100 триллионов микроорганизмов, включая по меньшей мере 1000 различных видов известных бактерий [7]. Несмотря на значительное разнообразие МК, нали-

чие более 2000 видов микроорганизмов, 93,5% приходится на типы Firmicutes, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia. Находясь в тесных взаимосвязях с организмом хозяина, МК обеспечивает функционирование внутренней среды организма и сопряженность со всеми органами и системами, в том числе и с центральной нервной системой (ЦНС) [8]. В свою очередь, нарушение мутуализма в системе хозяин-бактерии, приводит к нарушениям обмена веществ, расстройств работы желудочно-кишечного тракта и развитию дисфункции мозга [9]. МК является наиболее многочисленной и разнообразной в сравнении с микробными сообществами других экологических ниш внутри человеческого организма, поэтому привлекает наибольший интерес ученых со всего мира. Кроме того, каждая МК специфична для своего хозяина, развивается на протяжении всей жизни индивидуума и подвержена как экзогенным, так и эндогенным модификациям. Экзогенные факторы представлены особенностями питания, образом жизни и реакциями на стресс организма хозяина, тогда как эндогенные зачастую представлены полиморфизмом генов, иммунитетом, метаболитами и гормонами [10]. У здоровых людей МК преимущественно представлена бактериями типа Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria и Verrucomicrobia.

МК является центральным звеном в перекрестных нейро-иммунно-эндокринных взаимодействиях [11].

Дисбиоз кишечника представляет собой нарушения в микробной экосистеме различных отделов кишечника, зачастую сопровождающийся избыточным ростом одних микроорганизмов и гибелью других [12].

#### Роль микробиоты кишечника в функционировании центральной нервной системы и развитии нейродегенеративных заболеваний

За последнее десятилетие участие МК в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) и развитии нейродегенеративных заболеваний стало предметом повышенного научного интереса, а изучение «метаболической интеграции», реализуемой посредством оси микробиота-кишечник-мозг (GBA-gut-brain axis) является перспективным направлением исследовательского поиска [13]. На сегодняшний день многие мировые ученые сходятся во мнении о существенной роли изменений в МК в развитии нейродегенеративных заболеваний [14], точные основы патофизиологии которых до сих пор не ясны. Считается, что МК взаимодействует с мозгом непосредственно через бактериальные метаболиты, нейротрансмиттеры и компоненты бактериальной клетки.

Рассмотрим некоторые возможные пути связи, объединяющие МК и мозг. Так, бактериальные метаболиты, в частности, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются ключевыми продуктами жизнедеятельности МК, обеспечивающие ассоциацию между кишечником и микроглией. Среди КЦЖК, влияющих на функции ЦНС выделяют бутират, пропионат и ацетат, которые обеспечивают выработку энергии митохондриями в виде АТФ, контролируют кишечный гомеостаз и регулируют иммунные реакции. Бутират, обладая нейропротекторными и противовоспалительными свойствами, способен ингибировать секрецию провоспалительных медиаторов клетками иммунной системы и восстанавливать целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15]. В экспериментальном исследовании [16] показано, что введение натрий бутирата трансгенными мышами с БА приводило к улучшению функции обучения и формирования памяти даже на поздних стадиях заболевания. Ацетат, в свою очередь, влияет на функционирование микроглии и изменяет число нейротрансмиттеров [17]. И наконец, пропионат защищает ГЭБ, лимитируя влияние провоспалительных и окислительных факторов [18]. При дисбактериозе кишечника выработка *Scfa* изменяется, что, в свою очередь, может способствовать метаболическим нарушениям микроглии, отложению бляшек Аβ в головном мозге и впоследствии снижению когнитивных способностей. [19].

Фрагменты бактериальной клетки, а именно липополисахариды (ЛПС), обнаруженные в стенке всех грамотрицательных бактерий, играют важную роль в возникновении БА. Zhao et al. [20] были первыми, кто сообщил о наличии ЛПС в гиппокампе и неокортексе верхней височной доли у пациентов с БА. Так, по данным [21] у пожилых пациентов с БА уровень ЛПС в гиппокампе был выше в 26 раз по сравнению с контрольной группой. В экспериментальном исследовании [22] показано, что ЛПС, инокулированные экспериментальным животным, вызывали симптоматику, схожую с БА. В работе [23] представлены доказательства роли ЛПС в поддержании фибриллогенеза амилоида: инъекция ЛПС мышам индуцировала повышение у них уровня Аβ в области гиппокампа, вызывая дефекты когнитивных функций. Кроме того, было обнаружено, что циркуляции ЛПС запускает системное воспаление через TLR4, активируя секрецию провоспалительных цитокинов и IgM/IgA, тем самым усугубляя системное воспаление [24].

Известно, что нейротрансмиттеры, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин и дофамин, синтез которых осуществляется в головном мозге и может происходить с участием МК, являются промежуточным звеном, обеспечивающим связь кишечника

с мозгом [25]. А именно, некоторые таксоны бактерий кишечника продуцируют ферменты, которые способствуют синтезу самих нейротрансмиттеров или их предшественников. Но, поскольку нейротрансмиттеры, такие как ГАМК, дофамин и серотонин не проникают через ГЭБ, синтез их происходит непосредственно уже в головном мозге из предшественников, представленных в виде аминокислот, таких как тирозин и триптофан, поступающих в организм вместе с пищей [26].

Ацетилхолин является важным холинергическим нейромедиатором, недостаток которого может быть связан с развитием нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА. Ацетилхолин является продуктом синтеза множества бактерий МК, включая *Lactobacillus plantarum*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и золотистый стафилококк. Поскольку ацетилхолин не может проникать через гематоэнцефалический барьер, нейроны ЦНС синтезируют ацетилхолин из холина и ацетилкоэнзима А, катализируемого холинацетилтрансферазой, который транспортируется в мозг через носители, расположенные на эндотелиальных клетках капилляров [27].

Серотонин в основном синтезируется серотонинергическими нейронами в ядрах RF. Недостаток и нарушение функции серотонина в головном мозге напрямую связаны с патогенезом когнитивных расстройств, и риском развития дементивных состояний. Следует отметить, что примерно 90% серотонина синтезируется в периферических частях человеческого организма, главным образом энтерохромаффинными клетками кишечного эпителия. Серотонин поступает в головной мозг в виде своего предшественника-триптофана, который поглощается энтерохромаффинными клетками кишечника с пищей. Спорообразующие бактерии кишечника, преимущественно *Clostridium*, также способствуют биосинтезу серотонина путём активации бактериальных метаболитов, выступающих в виде сигнальных молекул, запускающих процесс [28].

ГАМК — это тормозящий нейромедиатор, который синтезируется ГАМКергическими нейронами и участвует в различных метаболических и физиологических процессах. Тот факт, что ГАМК может вырабатываться в кишечнике определёнными таксонами бактерий, был обнаружен случайно. Так, исследование, включающее метод совместного культивирования для выявления критических факторов роста, необходимых для выживания бактерий, выделило грамположительные бактерии, принадлежащие к *Ruminococcaceae* (обозначенные как "KLE1738") из МК человека [29]. Впоследствии было обнаружено, что ГАМК является основным фактором роста, продуцируемым *B. fragilis*. Более того, эта система совместного культивирования показала, что

*Parabacteroides*, *eubacterium* и *bifidobacterium* также синтезируют ГАМК, что было подтверждено путём обнаружения данных бактерий в результате анализа образцов человеческих фекалий [30]. Учитывая значимую роль нейротрансмиттеров в различных функциях мозга, включая движение, эмоции, обучение и память, их дисбаланс может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний, включая БА.

### Изменения таксономического состава микробиоты кишечника при БА

На сегодняшний день накоплен значительный пул экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих роль МК в патогенезе БА. Так, команда в составе Женевского университета (UNIGE) и Университетского госпиталя (HUG) в Швейцарии вместе с итальянскими коллегами из Национального исследовательского центра по лечению болезни Альцгеймера и психиатрических заболеваний Фатенебенефрателли в Брешии и исследовательским центром IRCCS SDN в Неаполе подтвердили связь между дисбалансом кишечной микробиоты и развитием амилоидных бляшек в головном мозге, которые лежат в основе нейродегенеративных расстройств, характерных для болезни Альцгеймера [31]. Например, в экспериментальном исследовании Peng W et al. [32] было показано, что МК трансгенных мышей SAMP8 с моделью болезни БА, экспрессирующих мутантные человеческие гены белка предшественника амилоида и PS1 по сравнению с контрольными мышами SAMR1 характеризовалась повышением представленности бактерий *Lachnospiraceae* и *Alistipes*. Было увеличено у данных мышей, что согласуется с отчетом, показывающим повышенную регуляцию *Lachnospiraceae* у пациентов с БА. Более того, Аналогичные результаты представлены в клиническом исследовании [33], у пациентов с БА наблюдалось увеличение численности бактерий *Lachnospiraceae* и *Alistipes*. Эти последовательные изменения у животных моделей и пациентов свидетельствуют о важности этих таксонов в патогенезе БА [34]. Periyana K. et al. [35] обнаружили, что МК трансгенных мышей с моделью БА (APP/PS1) характеризовалась увеличением представленности *Rikenellaceae* и снижением *Allobacillum* и *Akkermansia*, что наблюдается при ожирении и диабете 2 типа, которые являются ключевыми факторами риска, приводящими к деменции. У мышей APP/PS1 было показано значительное увеличение содержания бактерий, принадлежащих к *Bacteroidetes* и *Tenericutes*, и снижение числа *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* по сравнению с мышами дикого типа аналогичного возраста. Состав микробиоты у мышей APP/PS1 и мышей дикого типа начинает отличаться еще в молодом возрасте (1–3 месяца) до начала отложения амилоида с образованием бляшек и активации

микроглии в области бляшек. Снижение когнитивных функций у трансгенных мышей был связан со снижением численности *Ruminococcaceae*. В ходе проведенного эксперимента на мышах 5xFAD была обнаружена экспрессия белка-предшественника  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ PP) не только в головном мозге, но и в тканях кишечника в результате чего было выдвинуто предположение, что наличие мутировавших генов A $\beta$ PP и PS1, связанных с развитием БА, влияет на функцию кишечника и, следовательно, на состав микробиоты [36]. БА у людей также имеет очень специфическую структуру микробиоты, которая значительно отличается от нормы. Так, у пациентов с БА наблюдается снижение представленности *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Eubacterium rectale*, которые, как известно, являются продуцентами бутирата и увеличение числа *Bacteroidetes*, *Escherichia* и *Shigella*, определяемых как провоспалительные [37]. Идентичные данные получены при сравнении МК пациентов с БА и здоровым контролем: первые характеризовались снижением представленности *Firmicutes* и *Bifidobacterium* и увеличением численности *Bacteroidetes* [38]. В исследовании Li et al. [39] с участием двух групп пациентов с дегенеративными изменениями ЦНС: группа легких когнитивных расстройств (ЛКР) и группа БА также обнаружено снижение представленности *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Eubacterium rectale* и увеличение числа *Bacteroidetes*, *Escherichia* и *Shigella*. При этом авторы отметили, что число бактерий *Shigella* увеличилось, как в МК, так и в плазме крови. Yildirim et al. [40] показали, что изменения МК у пациентов с ЛКР и БА характеризовались преобладанием бактерий *Prevotella* и *Bacteroides*. В исследованиях Zheng Z. et al. [41] показано, что МК пациентов с БА и ЛКР характеризовалась значительным увеличением представленности бактерий *Actinomycetaceae*, *Actinomycetales*, *Atopobiaceae*, *Saccharimonadaceae* и TM7x без статистически значимых различий между группами. Этот факт позволил авторам предположить, что эти бактерии могут играть потенциальную роль “зажигания” в раннем развитии заболевания [42]. В свою очередь представленность *Carnobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Gemella*, *Gemellaceae*, *Granulicatella*, *Staphylococcus*, *Colidextribacter* и *Oscillibacter* статистически значимо отличалась между группами ЛКР и БА, но не достигала уровня статистической значимости между группой здорового контроля и группой ЛКР. Полученные данные, возможно, указывают, что вышеперечисленные бактерии выполняют роль “ускорителя” в развитии БА [41]. Важно отметить, что представленность пяти таксонов, включая *Erysipelatoclostridiaceae*, *Erysipelotrichales*, *Saccharimonadales*, *Patescibacteria* и *Saccharimonadia* имела тенденцию к изменению по мере нарастания симптомов деменции. В частности, у пациентов с БА по сравнению с группой ЛКР и здоровым контролем отмечалось статистически значимое увеличение чис-

ла Erysipelotrichales, Patescibacteria, Saccharimonadales, and Saccharimonadia [37].

### Заключение

Актуальным направлением исследовательского поиска является накопление достаточного количества

доказательных данных, устанавливающих роль и причинно-следственные взаимосвязи между изменениями МК и развитием нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА. Выявление дополнительных этиологических факторов открывает перспективы в разработке первичной превенции и новых подходов к терапии БА.

### ЛИТЕРАТУРА

- Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156.
- Карапетян К.В. Патогенез и факторы риска развития болезни Паркинсона. *Медицинская наука. Армении.* 2020; 60 (1): 16–32.
- Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M. et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurology.* 2011; 11 (1): 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
- Иванова С.А., Алифирова В.М., Жукова И.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена COMT с болезнью Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(3):70–78. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-70-78.
- Palin O, Herd C, Morrison K.E. et al. Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 243–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.017.
- Jafari S, Etrminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2013; 28(9): 1222–9. doi: 10.1002/mds.25458.
- Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29(9): 613–9. doi: 10.1007/s10654-014-9921-4.
- Yang F, Lagerros Y.T., Bellocco R. et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(Pt 2): 269–75. doi: 10.1093/brain/awu323.
- Hawkes C.H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23(13): 1799–807. doi: 10.1002/mds.22242.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- Hewison M, Adams J.S. Extrarenal 1 $\alpha$ -hydroxylase. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D.* 3rd ed. London: Academic; 2011; 777–804. doi: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10045-9.
- Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. и др. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 24–37. doi: 10.15372/SSMJ20200503.
- Annweiler C, Schott A.M., Berrut G. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010; 62 (3): 139–150. doi: 10.1159/000318570.
- Hiller A, Murchison C.F., Lobb B.M. et al. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: does age matter? *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637.
- Cass W.A., Smith M.P., Peters L.E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1074: 261–271. doi: 10.1196/annals.1369.023.
- Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *A m.J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (5): 1004–1013. doi: 10.3945/ajcn.112.051664.
- Pertile R.A., Cui X., Eyles D.W. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience.* 2016; 333: 193–203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.020.
- Goetz C.G. et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders.* 2008; 23 (15): 2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340.
- Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2004; 19 (9): 1020–1028. doi: 10.1002/mds.20213.
- Noyce A., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012; 72(6): 893–901. doi: 10.1002/ana.23687.
- Jamali A.A., Jamali G.M., Tanwani B.M. et al. Frequency of low vitamin D3 levels in subjects with Parkinson's disease. *Advances in Parkinson's Disease.* 2018; 7(1): 7–18. doi: 10.4236/apd.2018.71002.
- Fahmy E.M., Elawady M.E., Sharaf, S. et al. Vitamin D status in idiopathic Parkinson's disease: an Egyptian study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2020; 56: 45. doi: 10.1186/s41983-020-00175-2.
- Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N. et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1348–52. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348.

24. Liu Y., Zhang B.S. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci.* 2014; 35: 67–71. doi: 10.1007/s10072–013–1539-x.
25. Mizwicki M.T., Liu G., Fiala M. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid- $\beta$  phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2013; 34: 155–70. doi: 10.3233/JAD-121735.
26. Sleeman I., Aspray T., Lawson R. et al. The role of vitamin d in disease progression in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7: 669–75. doi: 10.3233/JPD-171122.
27. Lima L.A.R, Lopes M.J.P, Costa R.O. et al. Vitamin D protects dopaminergic neurons against neuroinflammation and oxidative stress in hemiparkinsonian rats. *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 249. doi: 10.1186/s12974–018–1266–6.
28. Gascon-Barre M., Huet P.M. Apparent [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 uptake by canine and rodent brain. *Am J Phys.* 1983; 244(3): E266–71.

© Кулиева Эльвина Рустамовна ( elvina-malvina@hotmail.com ), Гуменюк Леся Николаевна ( lesya\_gyumenyuk@mail.ru ),  
 Мещеряк Дарья Юрьевна ( daria.mesheryak@yandex.ru ), Игнатикова Екатерина Евгениевна ( Ket290601.Kpl@gmail.com ),  
 Титух Елена Евгеньевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Симферополь

## ЧАСТОТА ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПРИ ОТМОРОЖЕНИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ С 2014 ПО 2020 ГОДЫ

### THE FREQUENCY OF DISABILITY IN FROSTBITE OF LIMBS IN THE ARKHANGELSK REGION FROM 2014 TO 2020

**A. Panasyuk  
V. Veresova  
E. Koreneva  
N. Nazarenko**

*Summary.* The article presents statistical data on disability due to frostbite of the limbs in the Arkhangelsk region from 2014 to 2020. The material discusses the degree, pathogenesis and modern methods of treatment of frostbite — conservative and surgical treatment. Information is provided on the tactics of first aid to a victim of cold injury, on the drugs used in different periods of the development of the disease. The aim of this study was to study the frequency of disability due to frostbite of the extremities in the period from 2014 to 2020 in the Arkhangelsk region. Analyzed information about citizens recognized as disabled due to frostbite, and the average annual temperature in Arkhangelsk from 2014–2020. It is difficult to consider the factor of an increase in the average annual air temperature as the main reason for the decrease in the incidence of disability due to limb amputations in cryoinjury.

*Keywords:* frostbite, amputation, disability.

**Панасюк Александра Сергеевна**  
Северный государственный медицинский  
университет, г. Архангельск  
asmaletina@icloud.com

**Вересова Валерия Александровна**  
Северный государственный медицинский  
университет, г. Архангельск

**Коренева Екатерина Васильевна**  
Северный государственный медицинский  
университет, г. Архангельск

**Назаренко Наталья Анатольевна**  
Доктор медицинских наук, Северный  
государственный медицинский университет,  
г. Архангельск  
nasarenko\_n\_a@mail.ru

*Аннотация.* В статье приведены статистические данные об инвалидизации при отморожениях конечностей в Архангельской области с 2014 по 2020 годы. В материале рассматриваются степени, патогенез и современные методы лечения отморожений — консервативное и хирургическое лечение. Приведена информация о тактике первой помощи пострадавшему от холодимой травмы, о применяемых лекарственных препаратах в разные периоды развития заболевания. Целью настоящего исследования явилось изучение частоты инвалидизации при отморожении конечностей в период с 2014 по 2020 годы в Архангельской области. Проанализированы сведения о гражданах, признанных инвалидами, вследствие отморожений, и среднегодовая температура в г. Архангельске с 2014–2020 годы. Затруднительно считать фактор повышения среднегодовой температуры воздуха основной причиной снижения частоты случаев инвалидизации по поводу ампутаций конечностей при криоповреждении.

*Ключевые слова:* отморожения, ампутация, инвалидность.

**О**тморожения — местное повреждение тканей вследствие воздействия низких температур. Частота отморожений в Российской Федерации в среднем не превышает 0,3–1% от числа всех несчастных случаев.

По глубине травмы выделяют 4 степени отморожения:

I степень — поражённый участок кожи становится гиперемированным, отёчным. Может быть синюшная

или мраморная окраска. Отмечаются зуд, покалывания. Некроз не развивается. Полное выздоровление наступает к 7–10 дню.

II степень — появление пузырей, заполненных прозрачным экссудатом. Регенерация кожи происходит через 2–3 недели.

III степень — пузыри уже содержат геморрагический экссудат. После отторжения струпа в дальнейшем образуются грануляционная ткань и рубцы.

IV степень — происходит некроз мягких тканей и костных структур.

### Патогенез отморожений

В результате воздействия низких температур спазмируются сосуды. Биологически активные вещества, такие как гистамин, серотонин, кинины, накапливаются в тканях, вызывая болевую реакцию и гипердреналию, что приводит к нарушению микроциркуляции, гиперкоагуляции и тромбозу сосудов, что, в свою очередь, вызывает некроз тканей. Всё это является причиной развития инфекционно-воспалительных осложнений. Базируясь на этом и следует выбирать дальнейшую тактику оказания помощи.

Лечение холодовой травмы конечностей включает: оказание первой помощи, консервативная терапия и хирургические вмешательства.

Первая помощь при отморожениях заключается в наложении теплоизолирующей повязки, иммобилизации повреждённой конечности [1,2]. Пострадавшего следует переместить в тёплое помещение.

#### Консервативное лечение

- ◆ дореактивный период: наложение многослойных теплоизолирующих повязок не менее на 12 часов [3,4];
- ◆ ранний реактивный период: обработка поражённых участков растворами антисептика и наложение сухих повязок [3,4]; поражённому перорально дают пирроксан в дозе 0,025 г в течение одной или двух недель [5].
- ◆ поздний реактивный период: использование повязок с раствором антисептика или с мазями с антибактериальным эффектом. Замена повязок по необходимости.
- ◆ период гранулирования, эпителизации, рубцевания: использование повязок с дезинфицирующими или антибактериальными мазями [3]. Смена повязок ежедневно или по необходимости.

#### Хирургические вмешательства:

- ◆ поздний реактивный период: если отморожения поверхностные — удаление отслоившегося эпидермиса только при нагноении; до 5–6 суток при отморожениях всей кисти или стопы IV степени выполняется некротомия [2,6]; до 7–10 суток при отморожениях плюсны IV степени выполняется некрэктомия [1,2,6,7].
- ◆ период гранулирования, эпителизации, рубцевания: при отморожениях III степени, если площадь повреждения более 5 см<sup>2</sup> выполняется аутопластика [1]. Ампутации осуществляются при дости-

жении чёткой линии демаркации и купирования воспалительных явлений [2].

### Специализированная медицинская помощь

Всем пациентам с отморожением III–IV степени рекомендуется начинать комплексную терапию в течение первых суток. Продолжительность медикаментозной интенсивной терапии — 3–4 суток.

Пациентам в дореактивном периоде накладываются термоизолирующие повязки, при наличии болевого синдрома назначается обезболивание в соответствии с классической схемой фармакотерапии боли ВОЗ (1986) [1]. Кроме того, если у пострадавшего проявляются признаки гиповолемии, рекомендуется проводить инфузионную терапию изотоническими кристаллоидными растворами [5,6].

У пациентов с риском развития III–IV степени отморожений проводят регионарные блокады иннервации [1, 7, 9]. Также вводят в/в или п/к антикоагулянты в профилактической дозе, спазмолитики (Дротаверин 2 мл в/м через 6 часов), дезагреганты (Пентоксифиллин 2% 5–10 мл в/в капельно через 8 часов, Никотиновая кислота 1% 3–5 мл в/в через 8 часов), антигипоксанты и антиоксиданты (Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота в/в по 10–20 мл через 12 часов на 5% растворе глюкозы или Меглюмина натрия сукцинат в/в по 400–800 мл в сутки) [1,5,7]. Пациентам с влажной гангреной, инфекцией или сепсисом показана антибактериальная терапия [1, 10, 11].

В тяжёлых случаях острая криотравма может привести к инвалидности с ампутацией конечностей, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение частоты инвалидизации при отморожении конечностей в период с 2014 по 2020 годы в Архангельской области.

В таблице № 1 представлена статистика Федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы» по Архангельской области и Ненецкому автономному округу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации о частоте инвалидизации граждан старше 18-летнего возраста вследствие отморожений в период с 2014 по 2020 годы.

Наибольшее число граждан, признанных инвалидами, приходилось на жителей города Архангельска. В 2014 году их было 18; в 2015–17; в 2016–18; в 2017–17 человек. В последующие годы, численность граждан, признанных инвалидами, снижалась. В 2018 году этот показатель составил 11; в 2019–7; в 2020–6 человек. В остальных районах Архангельской области просле-

**Таблица 1. Сведения о гражданах, признанных инвалидами старше 18-летнего возраста вследствие отморожений, по районам Архангельской области, за 2014–2020 гг. (сведения предоставлены согласно ФГИС ЕАВВИАС МСЭ)**

№ п/п	Район области	Год						
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1	МО «Город Архангельск»	18	17	18	17	11	7	6
2	МО «Северодвинск»	0	0	5	0	1	0	2
3	МО «Город Новодвинск»	0	1	1	2	1	0	0
4	МО «Город Коржма»	0	1	1	1	0	0	0
5	МО «Котлас»	2	2	1	6	2	3	3
6	МО «Мирный»	0	0	0	0	0	0	0
7	МО «Вельский муниципальный район»	2	4	4	3	6	7	1
8	МО «Верхнетоемский муниципальный район»	1	4	1	1	1	0	0
9	МО «Вилегодский муниципальный район»	0	0	0	1	1	0	3
10	МО «Виноградовский муниципальный район»	2	1	5	3	3	2	0
11	МО «Каргопольский муниципальный район»	1	0	0	0	0	0	1
12	МО «Коношский муниципальный район»	0	4	1	3	0	0	0
13	МО «Котласский муниципальный район» (без г. Котлас)	1	4	2	1	2	0	1
14	МО «Красноборский муниципальный район»	2	5	2	1	2	1	2
15	МО «Ленский муниципальный район»	3	2	3	1	0	0	0
16	МО «Лешуконский муниципальный район»	0	1	1	0	0	0	0
17	МО «Мезенский муниципальный район»	0	0	1	0	0	1	1
18	МО «Няндомский муниципальный район»	0	5	1	1	0	0	0
19	МО «Онежский муниципальный район»	0	1	1	5	2	0	0
20	МО «Пинежский муниципальный район»	0	2	3	2	3	0	2
21	МО «Плесецкий муниципальный район» (без г. Мирный)	5	4	3	5	4	2	1
22	МО «Приморский муниципальный район»	1	2	4	3	2	5	1
23	МО «Устьянский муниципальный район»	2	1	1	3	1	1	3
24	МО «Холмогорский муниципальный район»	0	1	1	3	1	1	0
25	МО «Шенкурский муниципальный район»	1	1	2	3	0	1	0
	<b>ВСЕГО</b>	<b>41</b>	<b>63</b>	<b>62</b>	<b>65</b>	<b>43</b>	<b>31</b>	<b>27</b>



Таблица 2. Средние месячные и годовые температуры в г. Архангельск [8]

год	Янв.	Фев.	Мар.	Апр.	Май	Июнь	Июль	Авг.	Сен.	Окт.	Нояб.	Дек	За год
2014	-13.2	-6.6	-2.8	0.5	8.0	12.5	15.8	16.1	9.6	-1.6	-2.2	-6.9	2.4
2015	-12.9	-5.9	-0.6	1.7	11.6	13.7	12.7	12.1	10.6	3.0	-3.4	-4.9	3.1
2016	-18.2	-3.2	-2.4	3.7	11.5	13.7	19.2	16.1	9.0	3.0	-7.5	-7.3	3.1
2017	-10.0	-8.2	-1.5	-1.0	3.0	9.7	17.7	15.5	7.7	2.7	-1.2	-4.0	2.5
2018	-5.8	-13.3	-12.0	0.9	9.3	12.1	19.4	15.3	10.8	3.5	-1.0	-8.4	2.6
2019	-12.8	-7.1	-3.6	1.7	8.4	13.3	13.5	11.4	9.1	1.6	-3.6	-2.8	2.4
2020	-7.0	-4.9	-2.0	0.0	6.5	13.8	17.0	13.2	10.4	4.3	0.6	-7.7	3.7

дять динамику изменения показателя инвалидизации по поводу ампутаций конечностей при отморожениях не было возможности из-за отсутствия статистической значимости.

Как правило острая криотравма при воздействии низких температур наблюдается в период года, когда температура окружающего воздуха снижается ниже нуля. Для города Архангельска этот период продолжается в среднем с ноября по март. Однако, согласно литературным данным, отморожение конечностей может наступать и при положительных значениях температуры. Поэтому, нами был проведён анализ влияния температуры воздуха окружающей среды в городе Архангельске (таблица 2) на частоту случаев отморожений, закончившихся ампутациями конечностей. Если исходить из зависимости частоты случаев инвалидизации от среднегодовой температуры, то наименьшее количество пострадавших регистрировалось в 2020 году, где среднегодовая температура воздуха равнялась показателю 3,7 С. Этот показатель среднегодовой температуры воздуха был самым высоким по сравнению с остальными значениями временного периода с 2014 по 2020 годы. Именно в 2020 году количество пациентов с ампутациями конечностей по поводу отморожений было самым наименьшим и равнялось 6 случаям.

Однако следует учитывать, что среднегодовая температура складывается из температурных значений всего года. Среднегодовая температура воздуха, регистрируемая в 2015 и 2016 годах, равнялась 3,1 С, в эти годы число случаев инвалидности равнялось 17 и 18 соответственно. Противоположно, в 2014 и 2019 годах среднегодовая температура воздуха равнялась 2,4 С, а частота случаев инвалидизации соответствовала 18 и 7 соответственно.

Поэтому нельзя считать фактор повышения среднегодовой температуры воздуха основной причиной снижения частоты случаев инвалидизации по поводу ампутаций конечностей при криоповреждении. Помимо показателя среднегодовой температуры воздуха необходимо учитывать влажность, силу ветра, продолжительность нахождения пострадавшего при низкой температуре. Важна так же адекватность защиты конечностей с помощью одежды; своевременность оказания неотложной помощи, проведения рациональной медикаментозной терапии и хирургического вмешательства; наличия сопутствующих заболеваний. Необходимо так же продолжать поиск новых эффективных лекарственных препаратов, влияющих на патогенез отморожений, позволяющих назначить их как с профилактической, так и лечебной целью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вахнин М.В., Гузь В.Н., Данилов А.К., Мирошник В.Н. Принципы комплексного лечения отморожения конечностей // Казанский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 46–48.
2. Кардовский А.Г. Тактика лечения больных с глубокими отморожениями конечностей // Медицина экстремальных ситуаций: научно-практический рецензируемый журнал ФМБА России. 2016. № 4. С. 50–57.
3. Алексеев А.А., Алексеев Р.З., Брегадзе А.А., Коннов В.А., Михайличенко А.В., Семенов С.В., Сизоненко В.А., Скворцов Ю.Р., Шаповалов К.Г. Диагностика и лечение отморожений // Клинические рекомендации. 2020. С. 13.
4. Касьян А.Р., Кузнецов А.В., Помыткин А.В., Пурпурас С.Г., Сорокин Р.В., Цхай В.Х. Комплексный метод лечения отморожений // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2013. № 2. С. 60–64.
5. Дронова Е.В., Карасева Ю.В., Киреев С.С., Светлова С.Ю., Халкина А.В. Холодовая травма // Вестник новых медицинских технологий. 2017. № 1. С. 153–158.
6. Бородин А.В., Гостищев В.К., Липатов К.В., Маракуца Е.В., Стан Е.А., Хо Б.О. Лечебная тактика при отморожениях // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. С. 10–15.

7. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В. Способ лечения отморожений // Тульский государственный университет. 2005. С. 4.
8. Средние месячные и годовые температуры в Архангельске: [Электронный ресурс]// Погода и климат.URL: <http://www.pogodaiklimat.ru/history/22550.htm> (Дата обращения: 28.11.2021).
9. Зиновьев, А.Р. Анализ ранних и поздних осложнений отморожений по данным ГУЗ «городская клиническая больница № 1» / А.Р. Зиновьев, К.А. Ничипорук, А.С. Утюжников // Медицина завтрашнего дня: Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Чита, 23–26 апреля 2019 года / Сборник научных трудов. — Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2019. — С. 94–95.
10. Левчук, И.П. Первая помощь при замерзании и отморожении / И.П. Левчук, М.В. Костюченко, А.П. Назаров // Справочник поликлинического врача. — 2014. — № 1. — С. 11–12.
11. Догоспитальный этап скорой медицинской помощи при локальных отморожениях: ошибки тактики / П.К. Крылов, А.В. Семиглазов, Е.В. Зиновьев, К.М. Крылов // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. — 2021. — № 51. — С. 39.

© Панасюк Александра Сергеевна (asmaletina@icloud.com), Вересова Валерия Александровна,  
Коренева Екатерина Васильевна, Назаренко Наталья Анатольевна (nasarenko\_na@mail.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Северный государственный медицинский университет

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА БАРИЦИТИНИБА

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 USING BARICITINIB

**N. Salbieva  
A. Cheldieva  
E. Plieva  
S. Aliev  
D. Dunets**

*Summary.* This article discusses the complexities and various aspects associated with the treatment of pregnant women with COVID-19. The experience of Chinese doctors who were the first to face this threat is considered, as well as a new method, the use of the drug Baricitinib for more successful treatment of COVID-19.

*Keywords:* COVID-19, pregnancy, baricitinab, COVID-19 treatment.

**Салбиева Наталия Георгиевна**

К.м.н., Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия  
Salbieva267@gmail.com

**Чельдиева Аида Амурхановна**

Д.м.н., Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия  
Haldieva@yandex.ru

**Плиева Эмма Губеевна**

К.м.н., Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия  
plievaE@mail.ru

**Алиев Шамиль Убайдулаевич**

Дагестанский государственный медицинский  
университет  
shamilaliev@yandex.ru

**Дунец Дмитрий Александрович**

Тульский государственный мед университет  
dunec@gmail.com

*Аннотация.* В данной статье рассмотрены сложности и различные аспекты, связанные с лечением беременных женщин, больных COVID-19. Рассмотрен опыт Китайских врачей, которые первыми столкнулись с этой угрозой, также рассмотрен новый метод, применение препарата Барицитиниба для более успешного лечения COVID-19.

*Ключевые слова:* COVID-19, беременность, барицитинаб, лечение при COVID-19.

## Введение

С эпидемией COVID-19 человечество столкнулось внезапно, для того чтобы уменьшить число жертв, властям различных стран приходилось принимать разного рода беспрецедентные меры, такие как закрытия границ и введения карантинных. Еще одной проблемой с которой пришлось работать врачам, стало большое число инфицированных COVID-19, которые имели различные болезни и осложнения, не связанные с данной инфекцией.

Одной из трудностей, тало наличие беременных женщин, которые к еще были заражены и COVID-19, данный аспект сильно осложнял лечение пациенток, было необходимо обеспечить лечение матери и безопасность плода. Также нужно было найти способ лечения данных пациентов, без вреда для плода, если срок беременности был маленьким.

Для лечения беременных женщин, больных COVID-19 применялись различные методики и препараты, которые подбирались таким образом, чтобы максимизировать пользу и минимизировать вред для плода. Одним из препаратов, который решили использовать для лечения беременных женщин, больных COVID-19, был Барицитиниб, представляет собой лекарство для лечения ревматоидного артрита, оценка его применения для лечения COVID-19 у беременных женщин рассмотрена далее. [1–3]

## Материалы и методы

Лечение беременных женщин больных COVID-19 в Китае

Подходя к сравнительной оценке лечения беременных женщин, инфицированных COVID-19 необходимо учитывать множество аспектов, влияющих на здоровье

женщины и ее плода, учитывать физиологические адаптационные изменения во время беременности, а также такой фактор как наличие у некоторых женщин иммунокомпрометированного статуса, беременные женщины в некоторых, распространенных, случаях могут быть более восприимчивы к инфекции COVID-19, чем население в целом, это также может быть обусловлено тем, что женскому организму сложнее справиться с вирусами из-за наличия плода. Поскольку COVID-19 быстро распространяется, ведение таких пациенток, а также безопасность плода становятся серьезной проблемой, одновременно с этим, информации об оценке и ведении беременных женщин, инфицированных COVID-19, мало, и потенциальный риск вертикальной передачи неясен. [4]

В новых исследованиях и клинических случаях, где встречаются беременные женщины, инфицированные при этом COVID-19 сообщается о клинических особенностях, акушерских и неонатальных исходах беременности с пневмонией, вызванной COVID-19, особенно часто это происходит в Ухане, Китай. Были обследованы семь беременных женщин, инфицированных COVID-19 их симптомы начала заболевания, были схожи симптомами, о которых сообщалось у небеременных взрослых с COVID-19. Все пациентки получали кислородную терапию и противовирусное лечение в изоляции. Всем пациенткам было сделано кесарево сечение, в результате удалось спасти женщин и их плоды. Три новорожденных были протестированы на COVID-19, двое болели тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), и один был инфицирован COVID-19 через 36 часов после рождения. Результаты исследования дают некоторые указания для клинической оценки и ведения беременных женщин с COVID-19, однако остаются множество не отвеченных вопросов и не освещенных аспектов о том, как вести лечение беременных женщин, инфицированных COVID-19. [5–7]

Как сообщили исследователи и врачи, наблюдавшие данных женщин, пять беременных женщин лечились гормональными препаратами после кесарева сечения, две из них дополнительно использовали методы традиционной китайской медициной. Однако нет достоверных данных, рекомендующих какое-либо конкретное лечение COVID-19 у беременных женщин. Руководство ВОЗ и некоторые клинические данные не рекомендуют использовать кортикостероиды при COVID-19. Пул применяемых лекарств, для лечения беременных женщин должен основываться на надежных, доказанных данных. Необходимо проводить клинические испытания, чтобы доказывать или опровергать эффективность тех или иных препаратов и методик лечения, а также исследовать их влияние на плод, чтобы разработать грамотное, стандартизированное лечение для беременных

женщин инфицированных COVID-19. Также, китайские врачи продолжают исследовать эффективность лечения, при применении практик китайской традиционной медицины.

Время родов в данном исследовании составляло от 37 недель до 41 недели с погрешностью в 5 дней, практически все роды прошли при применении Кесарева сечения. В случае беременных женщин с COVID-19, на данный момент недостаточно данных, чтобы точно определять, когда необходимо провести Кесарево сечение, а когда возможны роды естественным путем, требуется более обширная практика. Предыдущий опыт лечения не позволяет определить, какой метод родоразрешения является более безопасным среди данных пациентов. В исследовании и коллеги сообщили о девяти беременных женщинах с COVID-19. [12] Семь женщин родили своих детей путем кесарева сечения, а две — путем вагинальных родов. Все новорожденные, рожденные вагинально (включая двух близнецов), имели оценку по шкале Апгар не менее 9 баллов и отрицательный тест на нуклеиновую кислоту. [8]

В данных исследованиях обсуждались женщины находились в третьем триместре, и у всех были только легкие симптомы. Следовательно, влияние инфекции SARS-CoV-2 на плод в первом или втором триместре, или у пациентов с умеренной или тяжелой инфекцией неизвестно. Как сообщалось в предыдущем исследовании, инфекция SARS во время беременности может вызвать преждевременные роды, внутриутробное ограничение роста, внутриутробную смерть и смерть новорожденного. [11] Учитывая, что вероятность и точные механизмы, позволяющие SARS-CoV-2 вызывать тяжелые акушерские и неонатальные неблагоприятные исходы неизвестен, необходима намного большая врачебная практика и сбор данных о таких пациентах, а также дальнейшие исследования, и тщательный скрининг предполагаемых случаев во время беременности, а также долгосрочное наблюдение за матерями и их новорожденными. [9]

#### **Клинический случай применение Барicitиниба при лечении беременных женщин, инфицированных COVID-19**

Барicitиниб, является одним из ингибиторов, высвобождения цитокинов, является перспективным противовоспалительным препаратом. Это лицензирован для лечения ревматоидного артрита (РА), данный препарат имеет с хорошие показатели эффективности и безопасности. Есть информация, что по-видимому данный препарат обладает антивирусным действием благодаря своему взаимодействию с одним из ассоциированных белков, снижая эндомитоз SARS-CoV-2.

Таблица 1. Анализ крови, для участников двух групп лечения

Характеристики	Группа, принимавшая Барицитиниб	Группа, получавшая стандартное лечение	Значение вероятности, P
Средняя температура	38	38.1	0.356
Частота дыхания, раз./мин.	23	22	0.665
Насыщение кислородом, %	91	92	0.157
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	290	268.6	0.603
Пульс	82	90	0.069
Систолическое давление, мм рт.ст.	120	105	0.003
Диастолическое давление, мм рт.ст.	70	62.5	0.094
Белые кровяные тельца, (x10 <sup>9</sup> /л.)	7.8	8.2	0.908
Нейтрофилы (x10 <sup>9</sup> /л.)	6.5	6.9	0.707
Лимфоциты (x10 <sup>9</sup> /л.)	0.7	0.89	1.000
Гемоглобин (г./л.)	118	125	0.568
Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /л.)	203	366	0.000
АЛТ (ед./л.)	28.5	44	0.157
АСТ (ед./л.)	34	44	0.525
Креатин (мг./дл.)	1.00	1.00	0.583
CRP, (мг./л.)	8.2	3	0.002
Прокальцитонин, (нг./мг.)	0.7	1.2	0.902

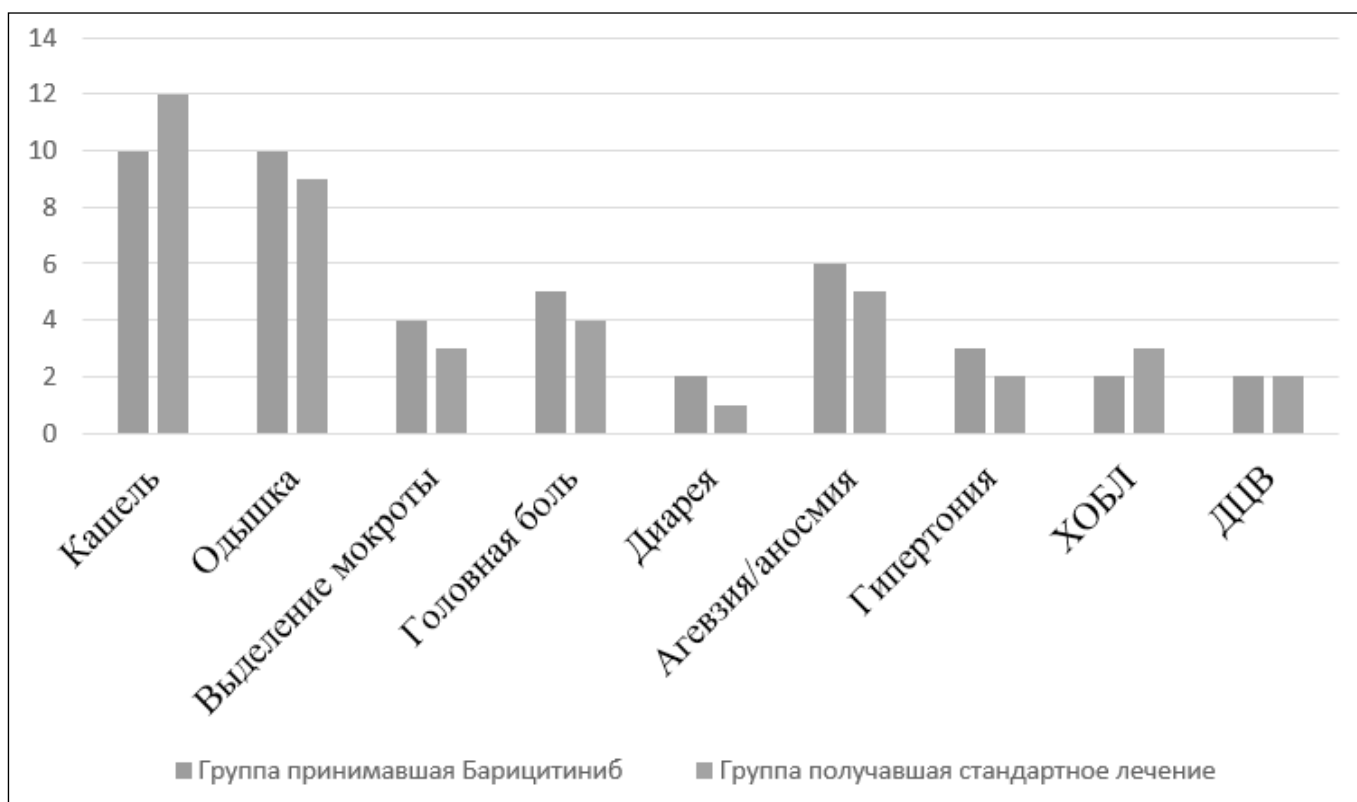


Рис. 1. График, показывающий наличие тех или иных симптомов у пациентов  
 1 — кашель, 2 — одышка, 3 — выделение мокроты, 4 — головная боль, 5 — диарея,  
 6 — агевзия/аносмия, 7 — гипертензия, 8 — ХОБЛ, 9 — ДЦВ.

Исходя из этого, было принято решение оценить и эффективность и безопасность терапии барицитинибом у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, оценивали его клиническое воздействие. Все пациенты были госпитализированные с 1 марта по 15 апреля, с умеренной степенью тяжести COVID-19, все пациенты были старше 18 лет, а именно возрастная группа от 25 до 30 лет, всего было обследовано 34 пациента, они лечились в течение 2 недель таблетками барицитиниба 4 мг/день, это было добавление к стандартной методике лечения.

Первый пациент, получавший лечение барицитинибом, служил контрольным, все препарат получали 17 женщин из 34, остальные 17 подвергались стандартному лечению, прием барицитиниба происходил в виде таблеток, перорально, тесты на COVID-19 забирались при помощи оральных и носовых мазков. Критерии оценки пациентов включали в себя наличие по крайней мере лихорадки, кашля, миалгии, усталости. [10]

После выписки пациенты, получавшие лечение барицитинибом, планировалась наблюдать в течение 6 месяцев.

## Выводы

Таким образом, были рассмотрены механизмы лечения беременных женщин при наличии у них заболева-

ния COVID-19, был рассмотрен подход к этому вопросу Китайских врачей, которые первыми столкнулись с данной проблемой, был рассмотрены их опыт и их клинические случаи, а также проблемы с которыми им пришлось столкнуться и методы решения данных задач.

Было уделено внимание применению барицитиниба для лечения, был рассмотрен клинический случай исследования данной методики лечения, при использовании данного препарата, также необходимо продолжить наблюдение за пациентами, которые принимали барицитиниб при лечении от COVID-19, для того чтобы иметь полную картину, позволяющую сделать вывод о неэффективности или эффективности данного метода лечения, а также исследовать возможные последствия, которые могут наступить от такой методики лечения.

Требуется больше исследований, связанных с лечением беременных женщин, больных COVID-19, для того чтобы составить более полную и целостную картину лечения данных пациентов, так как беременность накладывает определенные ограничения по использованию препаратов и методик лечения, а также увеличивает сложность клинической ситуации, необходимо заботиться не только о здоровье роженицы, но и ее ребенка, а также наблюдать за ребенком в период после родов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Islam T. et al. Comparative evaluation of authorized drugs for treating Covid-19 patients //Health Science Reports. — 2022. — Т. 5. — № . 4. — С. e671.
2. Rossotti R. et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis //Journal of Infection. — 2020. — Т. 81. — № . 4. — С. e11-e17.
3. Yang L. et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics //Signal transduction and targeted therapy. — 2020. — Т. 5. — № . 1. — С. 1–8.
4. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19—navigating the uncharted //New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 382. — № . 13. — С. 1268–1269.
5. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19—navigating the uncharted //New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 382. — № . 13. — С. 1268–1269.
6. Taylor M. M. et al. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action //The Lancet Global Health. — 2021. — Т. 9. — № . 3. — С. e366-e371.
7. Durankuş F., Aksu E. Effects of the COVID-19 pandemic on anxiety and depressive symptoms in pregnant women: a preliminary study //The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. — 2022. — Т. 35. — № . 2. — С. 205–211.
8. Pastick K.A. et al. A systematic review of treatment and outcomes of pregnant women with COVID-19—a call for clinical trials //Open forum infectious diseases. — US: Oxford University Press, 2020. — Т. 7. — № . 9. — С. ofaa350.
9. Ahmad A., Zaheer M., Balis F.J. Baricitinib //StatPearls [Internet]. — StatPearls Publishing, 2021.
10. Jorgensen S.C.J. et al. Baricitinib: a review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19 //Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. — 2020. — Т. 40. — № . 8. — С. 843–856.
11. Chen L. et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China //New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 382. — № . 25. — С. e100.
12. Chen L. et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China //New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 382. — № . 25. — С. e100.

© Салбиева Наталия Георгиевна ( Salbieva267@gmail.com ), Чельдиева Аида Амурхановна ( Haldieva@yandex.ru ),

Плиева Эмма Губеевна ( plievaE@mail.ru ), Алиев Шамиль Убайдулаевич ( shamaliev@yandex.ru ), Дунец Дмитрий Александрович ( dunec@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕТЕРИЗАЦИЯ КАВЕРНОЗНЫХ СИНУСОВ И ПЭТ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

## APPLICATION CATHETERIZATION OF CAVERNOUS SINUSES AND PET FOR THE DIAGNOSIS OF ACTH-SECRETING PITUITARY ADENOMAS

**K. Tihonov  
V. Cherebillo**

**Summary.** The article presents the results of the use of catheterization of cavernous sinuses and PET for the diagnosis of ACTH-secreting pituitary adenomas when MRI with contrast does not allow to visualize the tumor. Data analysis was carried out on patients hospitalized in the neurosurgical department of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University from 2015 to 2022, who underwent endoscopic transsphenoidal adenectomy for ACTH-secreting pituitary adenomas. Effective treatment of ACTH-secreting pituitary adenomas is necessary because this tumor is associated with the development of Itsenko-Cushing's disease, and in the absence of adequate and timely treatment and preservation of hypercorticism, 5-year mortality of these patients exceeds the general population, reaching 50%, therefore, an important aspect in treatment is timely and accurate diagnosis.

**Keywords:** Pituitary adenoma, ACTH secreting, corticotropinoma, selective blood sampling, catheterization of cavernous sinuses. Cushing's disease.

**Тихонов Константин Владиславович**

Аспирант, Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет им. акад.

И.П. Павлова  
y94@bk.ru

**Чербилло Владислав Юрьевич**

Д.м.н., профессор, зав. Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет им. акад.

И.П. Павлова  
cherebillo@mail.ru

**Аннотация.** В статье представлены результаты применения катетеризация кавернозных синусов и ПЭТ для диагностики АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, когда МРТ с контрастированием не позволяет визуализировать опухоль. Анализ данных проводился на пациентах, госпитализированных в нейрохирургическое отделение ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова с 2015 по 2022 г., которым была выполнена эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия по поводу АКТГ-секретирующих аденом гипофиза. Эффективное лечение АКТГ-секретирующих аденом гипофиза необходимо, потому что данная опухоль связана с развитием болезни Иценко-Кушинга, а при отсутствии адекватного и своевременного лечения и сохранении гиперкортицизма, 5-летняя смертность данных пациентов превышает общепопуляционную, достигая 50%, поэтому важным аспектом в лечении является своевременная и точная диагностика.

**Ключевые слова:** Аденома гипофиза, АКТГ-секретирующая, кортикотропинома, селективный забор крови, катетеризация кавернозных синусов. болезнь Кушинга.

## Введение

**К**ортикотропинома — аденома гипофиза, вызывающая развитие болезни Кушинга (БК), которая является тяжелой нейроэндокринной патологией, вызванной избыточной продукцией АКТГ аденомой гипофиза, что в свою очередь приводит к гиперстимуляции коры надпочечников и хроническому гиперкортицизму [1], усиленной пигментацией кожи в результате повышенной продукции наряду с АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона [4,10]. При отсутствии адекватного и своевременного лечения и сохранении гиперкортицизма, 5-летняя смертность пациентов с БК превышает общепопуляционную, достигая 50% [5]. Раннее развитие серьезных эндокринных нарушений способствует выявлению опухоли до появления оф-

тальмо-неврологических симптомов, связанных с ее увеличением. Методом выбора при лечении БК в настоящее время является трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия (ТСЭА) [2,7–9].

На сегодняшний день основным инструментальным методом диагностики аденом гипофиза является МРТ с контрастированием. Данный метод позволяет подтвердить наличие аденомы, оценить её размеры и степень инвазии в кавернозный синус [21]. Несмотря на эффективность данного метода диагностики, бывают случаи, когда на МРТ не визуализируется образование [13,14]. Чаще всего такое встречается при небольших размерах аденом гипофиза, а также, когда аденома подвлена гипофизом из-за чего она не попадает в срезы МРТ. В этих случаях Teramoto и др. в начале 90-х годов

разработали метод селективного забора крови непосредственно из кавернозных синусов, учитывая их близкое расположение к гипофизу [15]. По данным некоторых авторов чувствительность и специфичность метода достигает 100% [15,16].

## Пациенты и методы

В исследование включены 40 пациентов, в том числе 26 женщин в возрасте от 20 до 62 лет и 14 мужчин в возрасте от 21 до 58 лет госпитализированных в нейрохирургическое отделение ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова с 2015 по 2022 г., которым была выполнена эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины, которым была показана эндоскопическая транссфеноидальная аденомэктомия
2. Подтверждённый диагноз БК в послеоперационном периоде

Критерия исключения:

1. Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга
2. Беременность
3. Противопоказания к выполнению МРТ гипофиза с контрастированием

## Результаты и обсуждение

На дооперационном этапе всем пациентам были выполнены необходимые обследования: неврологическое, нейроофтальмологическое, эндокринологическое, лабораторные исследования, инструментальные методы исследования. У 38 из 40 больных наблюдалась клиническая картина болезни Кушинга разной степени тяжести, общемозговая симптоматика — у 40 больных, нарушение зрительной функции — у 26 больных.

Неврологическое, нейроофтальмологическое, эндокринологическое обследование включало:

1. Оценка общемозговой симптоматики
2. Выявление патологии со стороны черепно-мозговых нервов
3. Диэнцефальные нарушения
4. Осмотр офтальмолога (оценка остроты зрения, поля зрения, наличие и степень выраженности глазодвигательных нарушений, исследование глазного дна)
5. Осмотр эндокринолога (эндокринологическая симптоматика, характерная для болезни Иценко-Кушинга)

Лабораторные исследования:

1. Общеклинические анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, определение свертывающей системы крови.
2. Радиоиммунные исследования гормонов крови. Данным методом производится определение содержания тропных гормонов гипофиза в крови (пролактин, СТГ, АКТГ, ТТГ, соматомедин — С (ИРФ-1)), а также гормонов, продуцируемых периферическими эндокринными железами (Т3, Т4, кортизол и его метаболиты, половые гормоны).

Инструментальные методы исследования: на сегодняшний день МРТ с контрастированием является золотым стандартом в диагностике аденом гипофиза, позволяющая в большинстве случаев подтвердить наличие аденомы, оценить её размеры и степень инвазии в кавернозный синус. У 4 пациентов МРТ не подтвердила наличие аденомы гипофиза, несмотря на явную клиническую картину. Им в дальнейшем проводилась катетеризация кавернозных синусов и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Катетеризация кавернозных синусов была выполнена ещё 10 пациентам.

Катетеризацию кавернозных синусов проводят с целью селективного забора крови на АКТГ и пролактин. Под местной анестезией выполнялась пункция и катетеризация правой общей бедренной вены. Направляющий катетер проводили в левую внутреннюю яремную вену, микрокатетер с помощью микропроводника проводили в кавернозный синус. Выполняли синусографию, забор крови. Аналогичным способом осуществляли забор крови из правой стороны, а затем из нижней полой вены ниже устья почечных вен [3.11]. Принято считать, что соотношение уровней АКТГ из центральных образцов крови более 2 свидетельствовало в пользу болезни Кушинга. Соотношение уровней пролактина в образцах крови было рассчитано для стороны, соответствующей доминантному соотношению АКТГ. Значения более 1,8, согласно данным литературы, свидетельствовали о технически правильном выполнении катетеризации [12].

У всех пациентов, которым была выполнена катетеризация кавернозных синусов, соотношение АКТГ синуса к АКТГ периферической крови было  $\geq 2$ , что оценивается как предиктор кортикотропином.

ПЭТ-КТ с введением радиофармпрепарата 18F-51 фтордезоксиглюкозы выполнили 4 пациентам с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ гипофиза с контрастированием. В 3 случаях было визуализировано образование гипофиза.



После полного обследования больных и определения целесообразности хирургического лечения пациентам было выполнено эндоскопическое трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. У всех пациентов было подтверждено наличие аденомы гипофиза во время оперативного вмешательства. Окончательно диагноз подтвердился в послеоперационном периоде по результатам гистологического исследования удаленного образования, где выявлена экспрессия АКТГ клетками опухоли.

### Клинический пример

Мужчина 54 года, с признаками проявления гиперкортицизма на протяжении 3 лет: отмечает периоды повышения артериального давления до 160/90 мм рт.ст. без постоянной гипотензивной терапии, морбидным ожирением, стриями, наиболее характерными для гиперкортицизма. В результате дооперационного обследования сложилось представление об АКТГ-зависимом гиперкортицизме: кортизол сыворотки вечером — 754 нмоль/л, свободный кортизол в суточной моче — 1280 нмоль/сут, кортизол в слюне в 24.00–5,7 нмоль/л. По результатам МРТ гипофиза визуализация аденомы отсутствовала. Пациенту была выполнена катетеризация кавернозных синусов, полученные данные свидетельствовали в пользу болезни Кушинга. По результатам ПЭТ-КТ головного мозга с введением радиофармпрепарата 18F-51 фтордезоксиглюкозы был обнаружен

очаг повышенного накопления радиофармпрепарата размером 4 мм. Во время выполнения хирургического вмешательства визуализирована микроаденома, расположенная за гипофизом, которая была радикально удалена. Подтверждение диагноза было установлено на основании результатов иммуногистохимического исследования операционного материала, где выявлена экспрессия АКТГ клетками опухоли, индекс Ki-67 составил 2,8%. В раннем послеоперационном периоде (на 2–3 сутки) у пациента отмечалось снижение уровня кортизола сыворотки до 513,1, кортизол в слюне был выше — 9,3 нмоль/л., уровень АКТГ был в пределах нормы — 42,2 пг. При обследовании на 12–14 сутки кортизол сыворотки в 24.00 был 487,2 нмоль/л, свободный кортизол в моче был в пределах нормы — 255,3 нмоль/сутки, уровень АКТГ плазмы был 44,3 пг/мл. Через год после хирургического лечения была подтверждена ремиссия болезни Кушинга.

### Выводы

Катетеризация кавернозных синусов является отличным методом, как для диагностики АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, так и для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Что касается ПЭТ-КТ с введением радиофармпрепарата 18F-51 фтордезоксиглюкозой, необходимо продолжить исследование, увеличить количество наблюдений, что позволит оценить чувствительность и специфичность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Мельниченко, Г.А. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 2. — С. 55–77.
2. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко — Кушинга и акромегалией // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — Т. 5. — № 37. — С. 121–129.
3. Опыт применения катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма / Н.В. Гуссаова [и др.] // Трансляционная медицина. — 2015. — № 2–3. — С. 39–47.
4. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states / J. Newell-Price [et al.] // Endocrine Reviews. — 1999. — Vol. 19. — P. 647–672.
5. Cushing's disease / X. Bertagna [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2009. — Vol. 23. — P. 607–623.
6. Plotz, C.M. The natural history of Cushing's syndrome / C.M. Plotz, A.I. Knowlton, C. Ragan // Am J Med. — 1952. — Vol. 13. — P. 597–614
7. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis / J. Fang [et al.] // Physicians Surg Pak. — 2018. — Vol. 28, № 7. — P. 554–559.
8. Dallapiazza, R.F. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery / R.F. Dallapiazza, J.A. Jane Jr. // Endocrinol Metab Clin North Am. — 2015. — Vol. 44, № 1. — P. 105–15.
9. Starke, R.M. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission / R.M. Starke, D.L. Reames, C.J. Chen // Neurosurgery. — 2013. — Vol. 72, № 2. — P. 240–247
10. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states / J. Newell-Price [et al.] // Endocrine Reviews. — 1999. — Vol. 19. — P. 647–672.
11. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study / A. Colao [et al.] // Eur J Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 499–507.
12. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome / E.H. Oldfield [et al.] // N Engl J Med. — 1991. — Vol. 325, № 13. — P. 897–905.

13. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's state. *Endocrine Review*. 1998;19(5):647–672.
14. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sellaturcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(5):1183–1190.
15. Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, Sasaki Y, Machida T. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Gushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(3):637–641.
16. Potts MB, Shah JK, Molinaro AM, Blevins LS, Tyrrell JB, Kunwar S et al. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling and dynamic magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2014;116(3):593–600.
17. Чербилло, В.Ю. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза / В.Ю. Чербилло, А.В. Полежаев, В.Р. Гофман // Журн«Нейрохирургия» — 2007. — № 2. — С 75.
18. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence / S. Petersenn [et al.] // *Eur J Endocrinol*. — 2015. — Vol. 172, № 6. — P. 227–239
19. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Li [et al.] // *World Neurosurg*. — 2017. — Vol. 101. — P. 236–246.
20. Hardy, J. Transsphenoidal hypophysectomy / J. Hardy // *J Neurosurg*. — 1971. — Vol. 34, № 4.
21. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity / N. Mathioudakis [et al.] // *Pituitary*. — 2012. — Vol. 15, № 4. — P. 526–532.

© Тихонов Константин Владиславович (y94@bk.ru), Чербилло Владислав Юрьевич (cherebillo@mail.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF STAGE I ENDOMETRIAL CANCER

**I. Tripac  
V. Stratan  
V. Tutuianu  
V. Sitnic  
A. Dobrovolskaia  
A. Misina**

*Summary.* The increase in the incidence of endometrial cancer dictates the need not only for early detection of this disease, but also for proper treatment, taking into account clinical and pathological prognostic factors and patterns of recurrence. According to the current ESMO guidelines for the management of patients with endometrial tumors, treatment tactics are determined by the results of risk stratification. Cell proliferation is an indicator of the degree of tumor aggressiveness, which can be assessed using the percentage of Ki-67-positive nuclei. The expression of the Ki-67 antigen was determined by immunohistochemical method in endometrial tissue in 100 examined patients with stage I–II EC. The Ki-67 marker is a predictive risk factor for the recurrence of stage 1 endometrial cancer. The expression level of the Ki-67 marker depended on the degree of tumor differentiation and was a predictor of an unfavorable disease prognosis.

*Keywords:* endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia, disease prognosis, recurrences.

**Трипак Ирина Евгеньевна**

Кандидат медицинских наук, Институт Онкологии  
Респ. Молдовы

*i\_iacovlev@yahoo.com*

**Стратан Валентина Георгиевна**

Кандидат биологических наук, Институт  
Онкологии Респ. Молдовы

**Цуцуяну Валерий Григорьевич**

Научный сотрудник, Институт Онкологии Респ.  
Молдовы

**Сытник Виктор Юрьевич**

Научный сотрудник, Институт Онкологии Респ.  
Молдовы

**Добровольская Алена Викторовна**

Ассистент, Молдавский Государственный  
Медицинский и Фармацевтический Университет Респ.

Молдовы имени Н. Тестемицану

**Мишина Анна Евгеньевна**

Доктор медицинских наук, Институт Матери  
и Ребенка Молдовы

*Аннотация.* Абляция эндометрия показана при доброкачественных заболеваниях эндометрия, предраковых состояниях и раке тела матки в ранней стадии (IA) у пациенток в пре- и постменопаузе, у которых выявляется неэффективность, резистентность или противопоказания к гормональной терапии или радикальному хирургическому лечению в связи с тяжелой экстрагенитальной патологией. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать абляцию эндометрия как альтернативу классическим методам лечения у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранними стадиями рака эндометрия.

*Ключевые слова:* рак эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия, прогноз заболевания, рецидивы.

### Введение

**П**остоянное увеличение заболеваемости РЭ не только в пожилом, но и в молодом возрасте может быть связано с повышением средней продолжительности жизни («старение») населения и уровнем ожирения [6; 7; 21; 22]. Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия I стадии, в частности, остаются не вполне удовлетворительными. До 30% пациенток умирают от прогрессирования заболевания, обусловленного неизлечимостью первичной опухоли, развитием рецидивов и метастазов. В настоящее время еще недостаточно ясны условия возникновения регионарных и отдаленных метастазов и рецидивов забо-

левания при РТМ I–II стадии. Согласно новым модифицированным критериям и рекомендациям ESGO (2015) критериями стратификации больных в группы риска являются: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухоли, наличие перилимфо-вазкулярной инвазии. При расчете группы риска учитываются возраст пациентки, стадия заболевания по FIGO, глубина инвазии в миометрий, степень дифференцировки и гистотип опухоли (эндометриодная/неэндометриодная), а также вовлечение в процесс лимфатических сосудов.

Одним из показателей агрессивности опухолевого процесса является клеточная пролиферация, которая

Таблица 1. Группы риска поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования.  
(консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2015 г.)

Группа риска	
Низкий	Эндометриоидный рак стадия IA, высокая и умеренная степень дифференцировки G1–2, нет инвазии перилимфо-васкулярного пространства
Промежуточный	Эндометриоидный рак стадия IB, высокая и умеренная степень дифференцировки G1–2, нет инвазии перилимфо-васкулярного пространства
Промежуточно-высокий	Эндометриоидный рак стадия IA, низкая степень дифференцировки G3, стадия IA и IB, высокая и умеренная степень дифференцировки G1–2, есть инвазия перилимфо-васкулярного пространства
Высокий	Эндометриоидный рак стадия IB, низкая степень дифференцировки G3, стадия II стадия III, без остаточной опухоли неэндометриоидный рак I–III стадии, без остаточной опухоли

может быть оценена с помощью процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Высокое процентное содержание Ki-67 ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. По данным разных авторов, «порог» Ki-67, определяющий прогноз течения РЭ, варьирует в пределах 33–51%. Наличие инвазии лимфо-васкулярного пространства, диаметра опухоли более 2 см, высокого процентного содержания Ki-67 являются наиболее значимыми морфологическими факторами риска рецидива

В зависимости от клинической ситуации обосновываются объем хирургического вмешательства и послеоперационная терапия.

В соответствии с факторами риска и на основании проспективных и ретроспективных данных РЭ I–II стадии разделяется на низкий, промежуточный, промежуточно-высокий и высокий риск поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования.

В группу низкого риска входят пациентки с IA стадией по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 эндометриоидного рака высокой и умеренной степени дифференцировки.

К группе высокого риска относят пациенток с IB стадией эндометриоидного рака низкой степени дифференцировки и все случаи неэндометриоидного РЭ.

Больше всего разногласий связано с определением критериев промежуточного риска. Пациентки РЭ

IA стадии низкой степени дифференцировки и IB стадии высокой и умеренной степени дифференцировки были отнесены к группе промежуточного риска. Вместе с тем, данная группа оказалась весьма неоднородной в зависимости от дополнительных факторов риска, что потребовало выделение подгруппы высокого-промежуточного риска. Критерии подгруппы высокого-промежуточного риска определены Keys H et al в рандомизированном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG) –99.

Согласно новым модифицированным критериям и рекомендациям ESGO (2015) критериями стратификации больных в группы риска явились: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухоли, наличие перилимфо-васкулярной инвазии (таб.1)

По данным, предоставленным Национальным регистром рака в Республике Молдова, в 2019 году заболеваемость раком эндометрия составила 380 случаев, а смертность — 92 случая [1].

Более 77,0% случаев диагностируются на ранних стадиях (стадии I и II) с высокой выживаемостью 5 лет [1].

Однако, детальный анализ показал, что результаты 5-летней выживаемости зависят от стадии: при стадии Ia — 91–95%, а при стадии Ib — 80–65%. Выживаемость через 5 лет у пациенток со II стадией составила всего 50,6%.

Проблеме рецидивов, как одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения больных РЭ, в последнее время придается все большее значение. Правильное определение степени дифференцировки и типа опухоли становится основополагающим моментом при разработке индивидуального плана лечения.

## Материалы и методы

Целью нашего исследования был анализ клинико-морфологических факторов прогноза и особенностей рецидивирования рака эндометрия I–II стадии при комплексном ретроспективном и проспективном изучении клинико-морфологических данных 200 больных РЭ I–II стадии, находившихся на лечении в отделении Онкогинекологии Института Онкологии Республики Молдова за период 2015–2018.

По гистологическому строению удаленные опухоли — аденокарциномы или имели строение железисто-плоскоклеточного рака, а по степени дифференцировки делились на высокодифференцированные — G1, умереннодифференцированные — G2, низкодифференцированные — G3 и недифференцированные G4.

Инвазия лимфоваскулярного пространства и диаметр первичной опухоли более 2 см были выявлены у 16 больных. В нашем исследовании среднее значение Ki-67 для больных РЭ I–II стадии в группе высокого и промежуточно-высокого риска составило 46% и 41% соответственно.

Только хирургическое лечение было проведено 40 больным, 160 пациенток получили в послеоперационном периоде курс лучевой терапии. Из 200 больных РЭ I–II стадии, включенных в исследование, рецидивы основного заболевания были выявлены у 20 пациенток случаях из группы высокого и промежуточно-высокого риска.

## Результаты

Все больные были разделены на 4 группы в соответствии с группами стратификации риска поражения лимфатических узлов и метастазирования. В первую группу высокого риска вошли 60 больных РЭ, вторую группу составили 50 больных РЭ, третью группу промежуточного риска составили 72 больные и четвертую группу низкого риска составили 18 больных низкого риска.

Нами было проанализировано распределение больных с рецидивами и отдельно с метастазами РЭ I–II стадии в зависимости от морфологических признаков первичной опухоли (морфологическая структура, ха-

рактер и глубина инвазии в миометрий (без инвазии, с инвазией до 50%, с инвазией более 50%) и строению шейки матки, степень клеточной и ядерной анаплазии, инвазия перилимфоваскулярного пространства, плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и наличие очагов некроза).

Экспрессия антигена Ki-67 определялась иммуногистохимическим методом в ткани эндометрия у 100 обследованных пациенток с РЭ I–II стадии.

В качестве контрольной группы с полными данными были отобраны 100 пациенток с РЭ без рецидива.

Все рецидивы были разделены нами на 4 группы:

1. локальный рецидив: рецидив во влажной культе,
2. рецидив в лимфатических узлах в области таза,
3. перитонеальное распространение: вовлекающее брюшную полость или область таза (или оба), обычно сопровождающееся асцитом, карциноматозом, перитонитом или кишечная непроходимостью,
4. гематогенная диссеминация: легкие, печень или другие участки (например, надпочечники, грудь, мозг, кость или кожа через гематогенное распространение).

Таким образом мы расценивали рецидивы опухоли в хирургической культе влажной, во влажной, боковых стенках таза или тазовые лимфатических узлах как локо-регионарные. Все другие рецидивы (перитонеальный, гематогенный и рецидивы в лимфатических узлах вне таза) как внетазовые или дистанционные.

После завершения лечения пациенты вошли в рутинную программу наблюдения с мониторингом каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев до 5 лет и ежегодно после этого.

Анализ выживаемости основывался на методе Каплана-Мейера, а результаты сравнивались с использованием логарифмического критерия. Логистический регрессионный анализ был использован для определения факторов рецидива.  $\chi^2$  тест и t-тест Стьюдента были использованы для анализа непарных данных. Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения MedCalc (версия 16.0; Mariakerke, Бельгия).

## Результаты

Анализ удельного веса возрастных периодов обследованных больных показал, что в группы больных как РЭ с I–II вошли преимущественно больные перимено-

Таблица 2. Удельный вес больных разных возрастных периодов.

Группы	Количество больных (п)	%	Средний возраст, лет
репродуктивный период	24	12,3	48
перименопауза	94	46,8	52
постменопауза	82	40,9	67

Таблица 3. Распределение больных РЭ по стадиям заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки.

Параметр	Количество больных	
	N	%
Стадия заболевания		
I стадия	162	81
II стадия	38	19
Гистологический тип		
эндометриоидный	182	91
неэндометриоидный	18	9
Степень дифференцировки		
низкая	64	32
умеренная	100	50
высокая	36	18

паузального периода (46,8%), в постменопаузе находились соответственно 40,9%, тогда как в репродуктивном периоде было соответственно 12,3% больных. Удельный вес больных разных возрастных групп представлен в табл. 2.

Распределение больных РЭ по стадиям заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки представлено в табл. 3.

При анализе особенностей опухолевого процесса было выявлено, что из всего числа обследованных больных I стадию имели 81%, II была диагностирована у 19% больных. Эндометриоидный гистотип диагностирован у 91% больных, неэндометриоидный — 9% больных РЭ. У половины больных была выявлена умеренная степень дифференцировки, тогда как высокая и низкая дифференцировка РЭ определена в 32% и 18% случаев, соответственно.

Из 200 больных РЭ I стадии, включенных в исследование, рецидивы и метастазы отмечены у 20 (40%) пациенток. Локальный рецидив (в области влагалища) был выявлен у 3 пациенток, перитонеальный (с распространением по брюшине малого таза, асцитом) у 2 пациенток. Лимфогенный путь метастазирования (с поражением парааортальных лимфоузлов) установлен у 6 пациенток. Метастаз во влагалище выявлен у 4 больных, в легкие — у 1 и метастазы в печень у 3 пациенток. У 1 пациентки отмечены кожные метастазы.

Другими словами, в нашем исследовании местные рецидивы встречались в 2 раза реже по сравнению с отдаленными.

Для лечения местных рецидивов у 5 пациенток была проведена радиотерапия, у 15 пациенток была проведена лучевая терапия плюс химиотерапия.

Среднее время появления рецидива составило 24,5 месяцев. У 11 пациенток рецидив развился до 24 месяцев, а у 9 рецидив в сроке до 60 месяцев.

У пациенток из группы высокого риска было зарегистрировано 6 случаев локо-региональных рецидивов основного заболевания (влагалищная культя, метастазы в парааортальные лимфатические узлы), а у 3 пациенток были выявлены метастазы в печень.

У пациенток из группы промежуточно-высокого риска было зарегистрировано 2 случая локорегиональных рецидивов (метастазы в лимфоузлы), а у 1 пациентки зарегистрирован метастазы в легкое.

В группе промежуточного риска нами были отмечены 4 случая метастаза в боковую стенку влагалища, у 1 пациентки метастазы в тазовые лимфоузлы.

У 2 пациенток из группы низкого риска были выявлены рецидивы с распространением по брюшине, которые проявили себя клинически канцероматозом и асцитом.

Таблица 4. Характер рецидива в зависимости от группы риска у пациенток с РЭ I–II стадии.

Группы рецидивов	Локализация	Группа высокого риска	Группа промежуточно-высокого риска	Группа промежуточного риска	Группа низкого риска
Локо-регионарные рецидивы	Культя влагалища	3			
	Метастазы в лимфоузлы	3	2	1	
	Метастазы во влагалище			4	
	Рецидив с распространением по брюшине				2
Отдаленные метастазы	Печень	3			
	Легкие		1		
	Кожа			1	

Таким образом, наши данные показали, что наиболее часто рецидив отмечался в области лимфоузлов малого таза и в стенке влагалища.

Большинство рецидивов у пациенток с аденокарциномой эндометрия возникает в течение первых 2 лет (37,5% пациенток рецидивировали в течение первого года, 54,2% в течение второго года и 8,3% в течение третьего года). Средняя продолжительность рецидива в нашем исследовании составила 24,5 месяцев.

Нами также были изучены основные морфологические характеристики и их влияние на развитие рецидива основного заболевания среди пациенток, больных РЭ в зависимости от группы риска.

Отмечено следующее распределение пациенток с рецидивами по степени дифференцировки первичной опухоли: у 2 зафиксирована высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, умеренно дифференцированная — у 9 пациенток и низкодифференцированная — у 9 больных.

Кроме того, значительную роль в развитие рецидива основного заболевания играл размер первичной опухоли. Особенно следует отметить влияние этого фактора в группе пациенток низкого риска, где несмотря на то, что опухоль была ограничена только эндометрием, диаметр первичной опухоли составил 2 см.

При анализе распределения больных РЭ I–II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий установлено, что при рецидивах у пациенток из группы низкого риска в 2 случаях опухоль локализовалась в пределах эндометрия, в 10 — глубина инвазии в миометрий была меньше 50% и в 8 случаях инвазия первичной опухоли в миометрий составила более 50%.

Проведен анализ уровня Ki67 в опухолях во взаимосвязи с риском возникновения рецидивов у больных РЭ I–II стадии. У больных с высокой степенью дифференцировки аденокарциномы эндометрия индекс Ki-67 был преимущественно ниже среднего значения индекса пролиферации, тогда как в случаях с умеренной дифференцировкой примерно одинаковое количество больных (54% и 46%) имели медиану индекса Ki-67 больше и меньше 49%. У 75% больных с низкой степенью дифференцировки индекс пролиферации был выше показателя медианы.

При более подробном анализе индекса экспрессии Ki-67 было выявлено, что в группе больных РЭ низкого риска значение индекса Ki-67 составило 14%. У больных РЭ из группы промежуточного риска уровень экспрессии колебался в пределах от 15 до 66%, среднее значение составило 25,5%. У пациенток с РЭ из группы высокого риска показатели экспрессии Ki-67 достоверно отличались от показателей больных РЭ из группы низкого риска, среднее значение составило 52,1%, в подгруппе промежуточно-высокого риска этот показатель колебался в пределах от 11 до 78%, среднее значение составило 33,5%. У больных с неэндометриоидным РЭ индекс Ki-67 находился в интервале от 16 до 77%, среднее значение индекса составило 37%. При этом наибольшие показатели индекса наблюдались у больных серозно-папиллярным РЭ.

Согласно данным результатов гистологического исследования, пациенты с РЭ из группы низкого риска представляют приблизительно 99% эндометриоидных аденокарцином, в значительной степени ограниченных маткой. У пациенток с РЭ из группы с низким риском при наличии одного фактора риска (диаметр опухоли более 20 см), вероятность рецидива в 27 раз выше по сравнению с пациентами, не имеющими этого фактора риска. На этом фоне, группа низкого риска, представляет на-

учно-практический интерес в исследовании влияния неизвестных факторов риска рецидивирования.

В заключение можно отметить, что прогрессирующие заболевания при раке эндометрия II стадии разви-

ваются практически у каждой третьей (32,1%) больной и не позднее 3 лет после установления диагноза, что подтверждает важность осуществления более пристального наблюдения за пациентками группы высокого риска в этот период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М., 2006. 208 с. [Agadzhanyan N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. Actual problems of adaptation, environmental and rehabilitation medicine. Moscow, 2006. 208 p. (in Russian)].
2. Балашов П.Ю., Старинский В.В., Александрова Л.М. Кадровые ресурсы онкологической службы России. Европейский онкологический журнал. 2014; 3(03): 976. [Balashov P.Yu., Starinsky V.V., Alexandrova L.M. Human resources of the oncological service of Russia. European Oncology Journal. 2014; 3 (03): 976. (in Russian)].
3. Гордиенко В.П., Вахненко А.А. Возможные факторы социального риска онкологической патологии в отдельно взятом регионе. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012; 115(8): 86–89. [Gordienko V.P., Vakhnenko A.A. Probable factors of social risk of oncological pathology in a separately taken region. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2012; 115(8): 86–89. (in Russian)].
4. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2014; (3) [Internet]. URL: [http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang, ru/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/) (дата обращения 17.01.2017). [Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapagina O.V., Rolko E.M. Major avenues of work for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region. Electronic Scientific Journal «Social aspects of population health». 2014; (3) [Internet]. URL: [http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang, ru/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/) (cited 17.01.2017). (in Russian)].
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2009. 255 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality). Moscow, 2009. (in Russian)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 255 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 255 p. (in Russian)].
7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. ВОЗ. Женева. 1989. 1: 698. [International Statistical Classification of Diseases and Health Problems. X revision. WHO. Geneva. 1989. 1: 698. (in Russian)].
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. 1. 224 с. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). Saint-Petersburg, 2011. Part 1. 224 p. (in Russian)].
9. Давыдов М.И., Петровский А.В. Онкология. Клинические рекомендации. М., 2018. 976 с. [Davydov M.I., Petrovsky A.V. Oncology. Clinical recommendations. Moscow, 2018. 976 p. (in Russian)].
10. Плетнев В.В. Выявление предрасположенности к раку и методика его первичной профилактики. М., 2015. 160 с. [Pletnev V.V. Identification of cancer susceptibility and methods of its primary prevention. Moscow, 2015. 160 p. (in Russian)].
11. Россия в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник. М., 2019. 549 с. [Russia in numbers. 2019: A Brief Statistical Digest. Moscow, 2019. 549 p. (in Russian)].
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М., 2009. 191 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2008. Moscow, 2009. 191 p. (in Russian)].
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236 p. (in Russian)].
14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
15. Swerdlow A.J., Harvey C.E., Milne R.L., Pottinger C.A., Vachon C.M., Rwigyema L., Winn D. The national cancer institute cohort consortium: An international pooling collaboration of 58 cohorts from 20 countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Nov; 27(11):1307–1319. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0182.

© Трипак Ирина Евгеньевна (i\_iacovlev@yahoo.com), Стратан Валентина Георгиевна,  
Цуцуюну Валерий Григорьевич, Сытник Виктор Юрьевич,  
Добровольская Елена Викторовна, Мишина Анна Евгеньевна.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



DOI 10.37882/2223–2966.2022.12.36

# ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЕ УДАЛЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ ЛИМФОГЕННОЙ ОПУХОЛИ ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ — КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## VIDEO-ASSISTED REMOVAL OF A GIANT LYMPHOGENIC TUMOR OF THE ANTERIOR MEDIASTINUM — A CLINICAL CASE

**A. Khmara  
R. Sukharev  
M. Lebedev**

*Summary.* Mediastinal tumors are one of the most difficult sections of thoracic surgery and oncology. The problem of giant mediastinal neoplasms remains less studied. The difficulty of diagnosing formations in this area is associated with a variety of morphological forms, anatomical features, non-specificity of the clinical picture, and with giant sizes — with the difficulties of precise localization of the tumor, its prevalence and connection with surrounding organs and tissues.

In our opinion, this case deserves special attention, due to the fact that there are isolated mentions of giant formations of the anterior mediastinum in the literature, in addition, there are currently no standard approaches to the treatment of patients with this pathology.

Despite the technical difficulties associated with the localization of pathological formation, infiltration of vital organs and tissues, which required lightning-fast decision-making in choosing surgical tactics, it was almost completely possible to remove a giant tumor of the anterior mediastinum in a 37-year-old patient.

*Keywords:* tumor, anterior mediastinum, surgical treatment, videothoracoscopy.

**Хмара Артем Дмитриевич**

Кандидат медицинских наук, врач-хирург  
торакального хирургического отделения  
Университетской клинической больницы № 1 им.  
С.П. Миротворцева, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им.  
В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов  
premdania@yandex.ru

**Сухарев Роман Викторович**

Заведующий отделением торакальной хирургии  
Университетской клинической больницы № 1 им.  
С.П. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им.  
В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов  
sucharev@list.ru

**Лебедев Максим Сергеевич**

Кандидат медицинских наук, врач-хирург  
торакального хирургического отделения  
Университетской клинической больницы № 1 им.  
С.П. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им.  
В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Энгельс  
lebedevms1@yandex.ru

*Аннотация.* Опухоли средостения представляют собой один из наиболее сложных разделов торакальной хирургии и онкологии. Менее изученной остается проблема гигантских новообразований средостения. Трудность диагностики образований данной области связана с разнообразием морфологических форм, анатомическими особенностями, неспецифичностью клинической картины, а при гигантских размерах — со сложностями точной локализации опухоли, её распространенности и связи с окружающими органами и тканями.

По нашему мнению, данный случай заслуживает особого внимания, в связи с тем, что в литературе встречаются единичные упоминания о гигантских образованиях переднего средостения, кроме того, стандартных подходов к лечению больных с данной патологией в настоящее время нет.

Несмотря на возникшие технические сложности, связанные с локализацией патологического образования, инфильтрацией жизненно важных органов и тканей, требовавших молниеносного принятия решения в выборе хирургической тактики, практически полностью получилось удалить гигантскую опухоль переднего средостения у пациента 37 лет.

*Ключевые слова:* опухоль, переднее средостение, оперативное лечение, видеоторакоскопия.

Список сокращений

**У**ниверситетская клиническая больница № 1 им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия — Клиника

Органы грудной клетки — ОГК

Сегмент — S

Ультразвуковое исследование — УЗИ

Иммуногистохимическое исследование — ИГХ

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография — ПЭТ КТ

Частота новообразований средостения в структуре онкологических заболеваний составляет около 1%. Злокачественные и доброкачественные опухоли встречаются и диагностируются в соотношении 4:1. Опухоли средостения выявляют преимущественно в молодом и среднем возрасте (от 30 до 59 лет), заболевают одинаково часто мужчины и женщины [1, 2].

Клиническая картина при данной патологии может быть многообразной. Чаще всего опухоли средостения являются случайной находкой при рентгенологических исследованиях, так как до 40% опухолей клинически не проявляются [1, 3].

Ни у кого не вызывает сомнений, что основная тенденция современной хирургии — это минимизация хирургической травмы. Благодаря бурному развитию хирургических технологий в XXI веке основным перспективным направлением в торакальной хирургии и онкологии стало применение видеоторакоскопических методик [4].

По мнению многих авторов, считается, что хирургия новообразований средостения — один из наиболее сложных разделов торакальной хирургии, особенно это касается миниинвазивных вмешательств [4]. Торакоскопическое удаление новообразований средостения сопряжено с определенным риском осложнений, таких как интраоперационные кровотечения, повреждение трахеи и крупных бронхов, повреждение нервов, диафрагмы, легкого [5].

Учитывая, что стандартных подходов к лечению больных с данной патологией не существует [6, 7], это диктует необходимость разработки новых тактических решений в целях повышения эффективности лечения данной категории пациентов, учитывая их молодой, трудоспособный возраст.

Пациент Т., 37 лет, находился в торакальном хирургическом отделении клиники в период с 21.07.2022 по 01.08.22. При поступлении больной предъявлял жалобы на незначительную одышку при физической нагрузке, а также периодически беспокоящую, самостоятельно купирующуюся боль в груди слева. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят молодого человека в течение 2–3 недель.

Амбулаторно пациенту выполнена рентгенография органов грудной клетки (далее — ОГК), при которой выявлено объемное образование левого легкого.

С целью уточнения диагноза в стационаре проведена компьютерная томография (далее — КТ), по результатам которой в переднем средостении определяется образование, плотностью до 45 НУ, с четкими, неровными контурами, неоднородной структуры, размером: 111x71x57 мм (Рисунок 1). При исследовании с контрастным усилением связи с крупными сосудистыми структурами не выявлено. Заключение: КТ-картина объемного образования переднего средостения (лимфома?).

Анализ данных проведенной бронхоскопии показал, что признаки прорастания или сдавления трахеобронхиального дерева не определялись.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, лимфатических узлов, щитовидной железы и эхокардиографии патологических изменений не выявлено.

При электрокардиографии у больного Т. диагностирована брадикардия.

При спирографическом исследовании нарушений функции внешнего дыхания не обнаружено.

С диагностической целью больному выполнена трансторакальная пункция патологического образования (под УЗИ контролем), при цитологическом исследовании пунктата атипичных клеток не выявлено.

Таким образом, до операции не удалось уточнить морфологическую картину опухолевого процесса, его распространенность и связь с окружающими органами и тканями. Поэтому точно определиться с объемом оперативного лечения на дооперационном этапе не представлялось возможным.

Пациенту Т. выполнено оперативное вмешательство: видеоассистированное комбинированное удаление новообразования средостения слева с резекцией левого легкого и перикарда. Следует отметить, что интраоперационно в плевральной полости выявлено



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки до операции



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки после операции



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки после 1 курса химиотерапии



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки после 2 курса химиотерапии

около 300 мл светло-желтого экссудата, в переднем средостении (от рукоятки грудины и, не доходя 3–4 см до мечевидного отростка, с распространением на  $S_{1-2}$  и  $S_3$ , а также корень левого легкого, обширную часть перикарда и клетчатку средостения) определялось опухолевидное образование, сине-багрового цвета, общими размерами до 12x9x5 см.

Цитология (дважды) — злокачественных клеток нет.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, необходимость дополнительной ревизии и опас-

ность профузного кровотечения, выполнена конверсия в торакотомию. Новообразование, интимно спаянное с легким. С техническими сложностями образование было отделено с резекцией  $S_3$  (тупым и острым путем), рана легкого ушита «П»-образными швами. Новообразование выделено из корня легкого, при этом отмечено, что корень и восходящая аорта интактны. Однако определялось, что патологическое образование прорастает перикард на площади около 4x9 см.

В результате цитологического исследования биопсийного материала, взятого из толщи новообра-

зования, выявлен злокачественный рост (вероятнее всего, саркома). Необходимо отметить, что результат цитологического исследования повлиял на дальнейшую тактику оперативного вмешательства (отсутствие однозначного подтверждения злокачественного роста). Врачами-хирургами была выполнена резекция перикарда (с заходом 2–3 см на неизмененный перикард), в перикарде определялось около 70–80 мл геморрагического экссудата. С техническими трудностями опухоль выделена из структур средостения вместе с жировой клетчаткой, с последующим пересечением и перевязкой внутренней грудной артерии (в том числе клипированием). После удаления новообразования проведена пластика дефекта перикарда сетчатой полипропиленовой заплаткой. При реэкспансии легочная ткань расправляется полностью.

Удаленный препарат представлял собой новообразование 12х9х5 см, на разрезе: ткань серого цвета с наличием участков хрящевой плотности, а также единичных очагов распада.

Результат гистологического исследования: злокачественное новообразование, возможно неходжкинская лимфома; состоит сплошь из полиморфных клеток с атипичными ядрами, обширным опухолевым некрозом, местами по краю видна спавшаяся легочная ткань (спаена). С целью уточнения диагноза необходимо выполнение иммуногистохимического исследования (далее — ИГХ).

В результате ИГХ выявлены крупные опухолевые клетки, с округлыми и угловатыми крупными ядрами, обильной светлой цитоплазмой. Иммуноморфологическая картина соответствовала первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфоме.

Послеоперационный период протекал гладко, при контрольной электрокардиографии отклонений от нормальных значений не отмечалось, пациент выписан с рекомендациями по дальнейшему лечению и наблюдению в амбулаторных условиях под наблюдением врачей-специалистов профильного учреждения и по месту жительства. При рентгенографии органов грудной клетки легкие полностью расправлены.

После выписки из стационара пациенту Т. 11.08.2022 выполнена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (далее — ПЭТ КТ), при которой в переднем средостении выявлялось патологическое накопление радиофармацевтического препарата, размерами 55х36 мм на фоне послеоперационного лимфоцеле.

Тактика дальнейшего лечения больного Т., 37 лет, определялась консилиумом специалистов, по заключе-

нию которого в настоящее время молодому человеку проводится химиотерапевтическое лечение в условиях профильного стационара. По состоянию на конец ноября 2022 года проведено 2 курса химии, которую переносит больной удовлетворительно, по данным контрольной ПЭТ КТ (20.10.2022) определяются резидуальные массы 15\*12мм с повышенным накоплением радиофармацевтического препарата (было 55\*36мм), в миокарде определяется физиологическое накопление радиофармацевтического препарата. Рекомендовано в течение первого года проводить ПЭТ КТ каждые 3 месяца с целью оценки эффективности проведенного лечения и исключения рецидива опухоли.

## Обсуждение

Представленное нами клиническое наблюдение, несомненно, вызовет интерес у практикующих торакальных хирургов и врачей-онкологов. Как показала практика, а также свидетельствуют данные литературы [6], образования таких огромных размеров в переднем средостении встречаются не часто.

По мнению ряда авторов каких-либо специфичных клинических проявлений у больных с опухолями средостения, в большинстве случаев, не отмечается [7,9,13]. Описанный случай подтверждает это. Однако в ходе комплексного обследования на дооперационном этапе у больного выявлена брадикардия, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о рефлекторном воздействии гигантской опухоли от сдавления средостения.

Следует признать, что диагностика характера образования, его исходной локализации и распространенности на дооперационном этапе была затруднена, что не позволило точно определиться с выбором хирургической тактики.

Применение миниинвазивного торакоскопического вмешательства при удалении гигантской опухоли средостения позволило уточнить распространенность опухолевого процесса, морфологическую картину, определить объем оперативного лечения.

Дополнительное применение ИГХ к рутинному гистологическому исследованию позволило верифицировать диагноз, что повлияло на тактику последующего противоопухолевого лечения пациента.

## Заключение

Комплексное обследование пациентов, включающее рентгенографию ОГК, КТ (в том числе с контрастным усилением), методы оценки аппарата внешнего

дыхания и центральной гемодинамики, а также пункционная биопсия, позволяет одновременно определить оптимальный метод лечения больных с гигантской опухолью средостения. Однако в клинически сложных случаях на дооперационном этапе верифицировать диагноз часто не представляется возможным.

Методом выбора лечения опухолей средостения, в том числе гигантских патологических образований, является миниинвазивное хирургическое вмешательство (видеоторакоскопия, видеоассистированное удаление новообразований).

В клинически сложных случаях для верификации опухоли целесообразно применение ИГХ, что позволяет определить гистологический вариант опухоли, степень её дифференцировки, точную морфологическую картину, что необходимо для адекватного и своевременного специального лечения в послеоперационном периоде.

При злокачественном характере опухоли обязательно проводить ПЭТ-КТ с целью оценки эффективности проведенного лечения и раннем выявлении рецидивов заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Опухоли средостения» под ред Каприна, 2020.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г.//Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009, Том 21, № 2 (прил.2).
3. Клинические рекомендации «Опухоли средостения и сердца», Ассоциации онкологов России, 2018.
4. Ветшев П.С., Аблицов А.Ю., Аблицов Ю.А., Лукьянов П.А. Робот-ассистированная хирургия новообразований средостения. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, 2017. Т. 12, № 3. С. 101–107.
5. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М., Атюков М.А., Петров А.С. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 1, 2008. Выпуск 2. С. 119–126.
6. Пикин О.В., Волченко Н.Н., Рябов А.Б., Глушко В.А., Амиралиев А.М., Чиссов В.И., Каприн А.Д. Редкое наблюдение гигантской опухоли Аскина с локализацией в переднем средостении. 2014 УДК 616.27–006.04–07–089
7. Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С. Хирургическое лечение опухолей средостения. Клиническая медицина, 2008.
8. Барболина Т.Д., Бычков М.Б., Аллахвердиев А.К., Борисова Т.Н., Владимиров Л.Ю., Герасимов С.С., Деньгина Н.В., Козлов Н.А., Лактионов К.К., Левченко Е.В., Малютина Д.В., Пикин О.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей вилочковой железы (тимомы и рака тимуса). Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 35. С. 586–597.
9. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — 2019. — илл. -250с.
10. Пикин О.В. et al. Опухоли средостения: сборник под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. М.: Молодая гвардия, 2019. 232 р.
11. Кудрявцев А.С., Анисеева О.Ю., Дробязгин Е.А., Половников Е.С., Чикинев Ю.В. Применение трансторакальной биопсии для верификации диагноза у пациентов с образованиями в легких, плевре, грудной стенки. УДК 616.712–072–073
12. Мачаладзе З.О. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение): дисс доктора медицинских наук: Москва, 2008. — 500 с.
13. Сигал Е.И., Жестков К.Г., Бурмистров М.В., Пикин О.В. Торакоскопическая хирургия. — М., 2012. — 352 с.
14. Трехтенберг А.Х., Пикин О.В., Колбанов К.И., Рябов А.Б. Атлас операций при злокачественных опухолях легкого, трахеи и средостения. — М.: Практическая медицина, 2014. — 184 с.

© Хмара Артем Дмитриевич (premdania@yandex.ru),

Сухарев Роман Викторович (sucharev@list.ru), Лебедев Максим Сергеевич (lebedevms1@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

### SURGICAL TREATMENT OF ELDERLY AND SENIOR PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS

**L. Yakovleva**  
**P. Gavrishchuk**  
**M. Tigrov**  
**A. Khodos**  
**A. Vyalov**

*Summary.* Purpose of the study: to evaluate the possibilities and results of surgical treatment of head and neck tumors in elderly and senile patients. During the period from 2016 to 2021, 269 patients with head tumors aged 60 to 90 years were treated. The results of surgical treatment of patients in the age group from 60 to 90 years old indicate that thorough therapeutic preparation allows performing the surgical interventions necessary for the oncological pathology considered in the study in full, allowing achieving satisfactory clinical and oncological results. It was found that the development of cognitive complications is an unpredictable complication. Thus, the surgical treatment of elderly and senile patients with head and neck tumors requires further in-depth analysis with the development of algorithms for the examination, prevention and treatment of these conditions.

*Keywords:* head and neck tumors, elderly patients, surgical treatment.

**Яковлева Лилия Павловна**

*К. м. н., Московский клинический научный центр им.*

*А. С. Логинова*

*l.yakovleva@mknc.ru*

**Гаврищук Петр Александрович**

*Врач онколог, хирург отделения опухолей головы*

*и шеи*

*Московский клинический научный центр им.*

*А. С. Логинова*

*p.gavrishchuk@mknc.ru*

**Тигров Михаил Сергеевич**

*Врач-онколог, хирург отделения опухолей головы*

*и шеи*

*Московский клинический научный центр им.*

*А. С. Логинова*

*tigrov.92@mail.ru*

**Ходос Артем Валерьевич**

*Врач-онколог, хирург отделения опухолей головы*

*и шеи*

*Московский клинический научный центр им.*

*А. С. Логинова*

*a.khodos@mknc.ru*

**Вялов Алексей Сергеевич**

*Врач-онколог, хирург отделения опухолей головы*

*и шеи*

*Московский клинический научный центр им.*

*А. С. Логинова*

*a.vyalov@mknc.ru*

*Аннотация.* Цель исследования: оценить возможности и результаты хирургического лечения опухолей головы и шеи у лиц пожилого и старческого возраста. За период с 2016 г по 2021 г было пролечено 269 пациентов с опухолями головы в возрасте от 60 до 90 лет. Результаты хирургического лечения пациентов возрастной группы от 60 до 90 лет говорят о том, что проведение тщательной терапевтической подготовки позволяет выполнять необходимые при рассматриваемой в исследовании онкологической патологии хирургические вмешательства в полном объеме, позволяя достигать удовлетворительных клинических и онкологических результатов. Было выявлено, что развитие когнитивных осложнений является мало-прогнозируемым осложнением. Таким образом, хирургическое лечение пациентов пожилого и старческого возраста с опухолями головы и шеи требует дальнейшего углубленного анализа с разработкой алгоритмов обследования, профилактики и лечения данных состояний.

*Ключевые слова:* опухоли головы и шеи, пациенты пожилого возраста, хирургическое лечение.

## Введение

**З**локачественные опухоли головы и шеи (ОГШ) занимают 6-е место в структуре онкологических заболеваний. При этом 50% новых случаев рака головы и шеи приходится на пациентов старше 60 лет. У пациентов старше 70 лет до 70% случаев рак органов головы и шеи приводит к смертельному исходу, что, зачастую, обусловлено отказом в выполнении радикального хирургического лечения [1].

В существующей литературе нет четких рекомендаций по лечению пожилых людей с опухолевой патологией. Возрастные пациенты зачастую исключаются и из клинических исследований, что ограничивает возможности консервативного воздействия на ряд опухолевых процессов. В возрасте старше 85 лет отмечена тенденция к более редкому диагностированию опухолей на ранних стадиях (это случается на 10% реже, чем в возрастной группе между 65 и 84 годами) и большинство пожилых пациентов попадают на лечение уже на III или IV стадии заболевания. Эта возрастная категория значительно реже получает радикальное консервативное лечение и, зачастую, возраст и наличие сопутствующей патологии являются отказом и от хирургического вмешательства: только 65% в возрасте старше 65 лет получают весь комплекс противоопухолевого лечения по отношению к 84% среди более молодых пациентов [2]. Сопутствующая патология, функциональные и когнитивные нарушения являются причиной для отказа в лечении. В то же время, в связи с ростом населения старшей возрастной группы, возникает необходимость в определении тактических подходов по данному направлению клинической деятельности, что обуславливает актуальность исследований в данном направлении.

Публикуемые в медицинской периодике исследования зачастую носят ретроспективный характер, в них представлены достаточно разнородные схемы терапии, отсутствуют сведения о сопутствующих заболеваниях, причинах смерти. В настоящее время имеется лишь ограниченное количество данных об онкологических пациентах пожилого и старческого возраста, особенно о пожилых пациентах с раком головы и шеи [3, 4].

В целом, у лиц пожилого возраста тактика лечения формируются путем адаптации моделей лечения, разработанных для более молодых пациентов. Такая практика сопряжена с риском проведения терапии, приводящей к неприемлемым побочным эффектам, или, с другой стороны, к недостаточному лечению пациентов, что снижает их шансы на выздоровление и увеличение продолжительности жизни.

Однако имеющиеся исследования говорят о необходимости учета возраста, пола и других индивидуальных параметров во время лечения широкого спектра заболеваний [5].

В лечении опухолей патологии органов головы и шеи хирургическое вмешательство в большинстве случаев является основным этапом как самостоятельного, так и многокомпонентного лечения и отказ от хирургического вмешательства у лиц пожилого возраста может стать причиной значительного снижения эффективности противоопухолевого лечения. В исследовании доктора Джанга и его соавторов более высокая медиана общей выживаемости была среди пожилых пациентов, получавших радикальное хирургическое лечение по сравнению с другими схемами лечения (42,0 против 16,0 месяцев,  $P < 0,001$ ). При многофакторном анализе радикальное хирургическое лечение также показало более высокую общую выживаемость ( $P < 0,001$ ). Таким образом, авторы отмечают, что операция, как компонент комплексного или комбинированного лечения рака органов головы и шеи может быть рекомендована и пожилым пациентам, если позволяют сопутствующие заболевания, поскольку они обеспечивают лучшие результаты лечения по сравнению с нестандартными схемами лечения [6].

Б.П. Цервенка и его соавторы в своей работе представили анализ результатов хирургического лечения пожилых пациентов по поводу рака головы и шеи и их влияние на общую выживаемость и качество жизни: в результате анализа выявлено, что общая выживаемость при хирургическом вмешательстве не зависела от возраста [7].

При оценке общей выживаемости пациентов с опухолями головы и шеи в разных возрастных группах, получивших хирургическое лечение, Р.В. Клейман сообщили о более низкой выживаемости у пациентов старческого возраста (старше 80 лет) по сравнению с пожилыми пациентами (старше 65 лет). Авторы так же отметили, что выживаемость в группе пациентов с опухолями головы и шеи старше 80 лет была эквивалентна пациентам того же возраста, не имевших онкологической патологии [8]. Анализ послеоперационных осложнений не показал увеличения их частоты в разных возрастных группах у пациентов с опухолями головы и шеи. Так команда исследователей во главе с Забродским М. в 2004 г. обнаружили, что стадия, сопутствующие заболевания и длительность оперативного вмешательства явились увеличением частоты осложнений, однако связь с возрастом при этом не была обнаружена [9].

Выполненные исследования также свидетельствуют о том, что у пожилых людей частота повторной го-

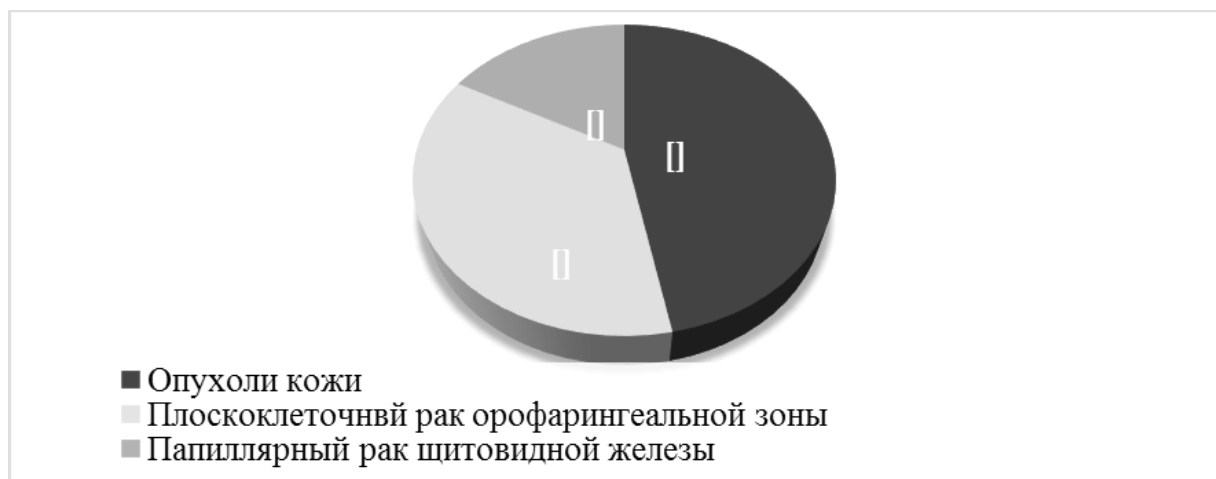


Рис. 1. Локализация опухолевого процесса у пациентов с опухолями головы и шеи пожилого и старческого возраста.

спитализации увеличивается с возрастом, также выявлена корреляция с сопутствующими заболеваниями, социальным статусом, длительностью операции, дисфагией, пневмонией и сердечно-сосудистыми осложнениями [10].

Хирургическое лечение опухолей слизистой оболочки полости рта тесно связано с реконструкцией дефектов, которая, зачастую, является неотъемлемым этапом операции. Для этих целей используются различные виды пластического материала. Результаты зарубежных исследований говорят о том, что биологический возраст не является фактором риска послеоперационных осложнений [11, 12].

При оценке результатов лечения рассматриваемой категории пациентов имеет значение не только непосредственный результат лечения, но и качество жизни в оцениваемой когорте больных. Так в 2007 г. был проведен опрос с использованием опросника UW-QOL у пациентов в возрасте от 65 до 75 и старше 75 лет, перенесших операцию на органах головы и шеи, который показал, что пациенты более старшего возраста, как правило, имеют меньше баллов по нескольким параметрам качества жизни [13]. Дивакар М. и его коллеги также обнаружили, что качество жизни после хирургического лечения рака головы и шеи снижается, но эти изменения были одинаковыми как для пациентов пожилого, так и старческого возраста [14]. Результаты других исследований говорят о том, что частота периоперационных осложнений зависит от сопутствующих заболеваний, объема хирургической резекции и продолжительности анестезии, но не от возраста — это необходимо учитывать при планировании хирургического лечения [15, 16].

В то же время, имеются исследования, которые демонстрируют следующее: пожилые пациенты, которым проводили радикальное хирургическое лечение, независимо от сопутствующих заболеваний, живут значительно дольше, чем пациенты, получавшие паллиативное лечение. Таким образом клиницистам следует рассматривать возможность использования стандартных методов лечения пожилых пациентов не с учетом паспортного возраста, а с учетом таких факторов, как состояние здоровья, качество жизни, социального статуса. К факторам, которые необходимо учитывать также относятся питание и особенности региона проживания, которые прямым образом взаимосвязано с качеством жизни [17, 18, 19].

#### Материалы и методы

В период с 2016 по 2021 г. в отделении опухолей головы и шеи ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ проведено хирургическое лечение 269 пациентам пожилого и старческого возраста с опухолями головы и шеи. Мужчин и женщин было 124 (46%) и 145 (54%) соответственно. Пациенты находились в возрастном интервале от 60 до 91 года. Все пациенты были разделены на три группы: пожилые (в возрасте от 60 до 75 лет), — 189 (70,5%), старческого возраста (от 75 до 90 лет) — 74 (27,3%), долгожители (старше 90 лет) — 6 (2,2%). У 212 пациентов (79%) были выявлены первичные опухоли, в 21% (n 57) — рецидивы заболевания. Как показано на рисунке 1, среди большинства пациентов был диагностирован рак кожи 47% (n=126) наблюдений, у 45 пациентов (17%) — высокодифференцированный рак щитовидной железы.

У 98 больных (36,4%) выявлен плоскоклеточный рак органов головы и шеи: из них в подавляющем боль-



Таблица 1. Характер опухолевого процесса в зависимости от локализации опухолевого процесса

Локализация опухоли	Первичная опухоль					Рецидив
	Всего	сТ1	сТ2	сТ3	сТ3	
Кожа	107	62	39	5	1	19
Щитовидная железа	39	24	10	3	2	6
Полость рта	38	6	10	14	8	11
гортань	21	6	3	8	4	5
Ротоглотка	6	4	2	-	-	9
Придаточные пазухи носа	3	-	-	2	1	4
Гортаноглотка	-	-	-	-	-	3
ВСЕГО	212	-	-	-	-	57

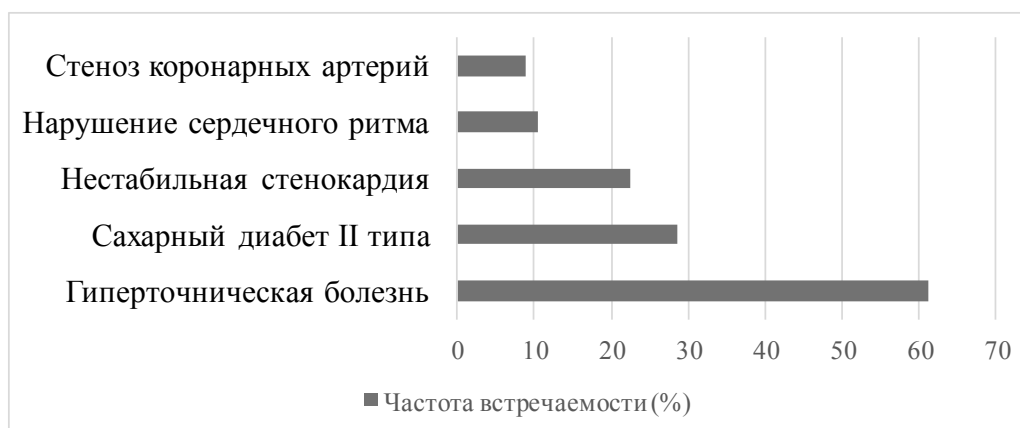


Рис. 2. Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с опухолями головы и шеи пожилого и старческого возраста.

шинстве 49% случаев имел место плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, реже гортани 26 наблюдений (26%), ротоглотки n = 15 (15%), придаточных пазух носа n7 (7%) и у 3 пациентов — гортаноглотки (3%). В 68% случаев опухолевый процесс слизистой оболочки носил первичный характер, в 32% — был подтвержден рецидив заболевания (Таблица 1).

Среди сопутствующей патологии (рисунок 2) наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (n = 165–61,2%). Сахарный диабет II типа выявлен у трети пациентов (n = 77–28,5%). Так же имели место нестабильная стенокардия (n = 60–22,4%), нарушение сердечного ритма (n = 28–10,4%), стеноз коронарных артерий (n = 24–8,9%). У части пациентов в анамнезе был инфаркт миокарда (n = 21–7,8%). 11 человек (4,1%) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения.

### Результаты

Все пациенты были оперированы. У половины пациентов (n = 152–56,4%) длительность хирургического

вмешательства составила от 1 до 5 часов. В 59 случаях (22%) — до 1 часа и аналогично у 58 (21,6%) более 5 часов (рисунок 3). Стоит отметить, что у 118 пациентов (44%) операция на первичном очаге сочеталась с выполнением боковых шейных лимфодиссекций. 9 пациентам (3,4%) — выполнена двухсторонняя шейная лимфодиссекция. В 164 случаях (60,9%) операцию выполняли с реконструктивно — пластическим компонентом. У 69 пациентов (25,4%) были использованы перемещенные лоскуты на сосудистой ножке. У остальных 95 пациентов (74,6%) замещение дефектов выполняли с использованием регионарных кожно-жировых лоскутов в связи с тем, что опухолевый процесс носил ограниченный локализованный характер.

При оценке результатов лечения отмечено, что в 5 случаях хирургическое лечение было отложено. В связи с развитием нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий в 2 случаях, из-за гипертонического криза в 3 случаях. Указанные ситуации встречались преимущественно у пациентов старческой группы и долгожителей. Интраоперационное осложнение в виде атрио-

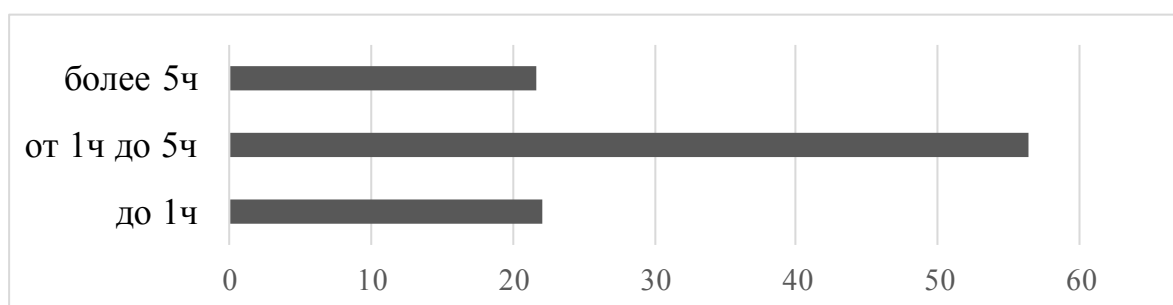


Рис. 3. Длительность хирургического вмешательства



Рис. 4. На коже левой надключичной области определяется массивная язва, инфильтративного характера, с инфильтрацией подлежащих структур размером 10–10 см. Регионарные л/узлы пальпаторно не увеличены.

вентрикулярной блокады IVст. было у одного пациента 66 лет. В группе старческого возраста и долгожителей интраоперационных осложнений отмечено не было.

При оценке послеоперационного периода выявлено, что у подавляющего числа пациентов ( $n = 265-98,5\%$ ) в послеоперационном периоде не было осложнений со стороны операционной раны. В ряде случаев ( $n = 5-1,9\%$ ) среди послеоперационных осложнений соответствующих III — IV степени по классификации Clavien-Dindo имели место диффузное раневое кровотечение из мягких тканей ( $n = 3$ ), формирование слюнного свища ( $n = 1$ ) и некроз мягких тканей шеи ( $n = 1$ ). В 29 случаях 10,7% наблюдалось замедленное нейрокognитивное восстановление, и в 1 (0,4%) случае — острый послеоперационный делирий. В 2 наблюдениях (0,7%) отмечены осложнения V степени (смерть пациентов), обусловленные развитием тромбоэмболических осложнений.

Четверть пациентов ( $n = 67$ ) была переведена из операционной сразу в отделение, минуя палату интенсивной терапии. Пребывание в ОРИТ более суток в группе пожилых составило — 4,8% ( $n = 9$ ), в группе старческого возраста — 22,9% ( $n = 17$ ) и 33,3% ( $n = 2$ ) в группе долгожителей. Данные показатели вполне закономерны и свидетельствуют о том, что возрастные пациенты требуют более тщательного контроля в послеоперационном периоде. Это и обусловило длительное пребывание (более 2 недель) данной возрастной группы в условиях стационара. 259 (96,3%) пациентов выписаны из стационара в течение 2 недель с момента хирургического вмешательства.

При оценке результатов проведенного хирургического лечения отмечено достижение показателя общей трехлетней выживаемости до 86,2% ( $n = 232$ ) во всех возрастных группах. По показателям смертности уста-

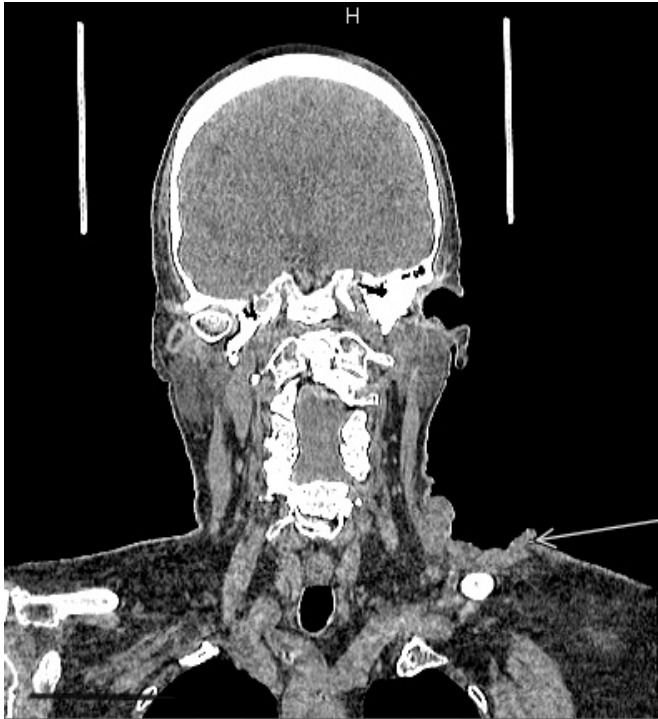


Рис. 5. КТ картина инфильтративно-язвенного образования мягких тканях левой надключичной области слева с переходом на нижнюю боковую поверхность, активно гетерогенно накапливающее контрастный препарат, с четкими неровными изрытыми контурами, размерами 80x79мм.



Рис. 6. Вид пациентки спустя 1 месяц после хирургического лечения.

новлено, что 12,3% (n = 33) умерли вследствие прогрессирования основного онкологического заболевания, 0,4% (n = 4) — по другим причинам.

В качестве клинического примера мы бы хотели привести случай пациентки 84 лет, обратившуюся в нашу клинику с жалобами на кровоточащее язвенное образование кожи левой надключичной области (рисунок 4). Из анамнеза известно, что вышеуказанное образование на коже появилось около 1.5 лет назад. С течением времени отмечено значительное увеличение опухолевого образования кожи в размерах, его изъязвления и появление кровоточивости, в связи с чем пациентка и обратилась за медицинской помощью. По месту жительства была верифицирована плоскоклеточная ороговевающая карцинома кожи левой надключичной области высокой степени дифференцировки. Из сопутствующих заболеваний имели место гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск ССО 3, варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический гастрит. При обследовании установлен диагноз атеросклероза брахиоцефальных артерий: стеноз левой внутренней сонной

артерии 80–85%. В виду возраста и высоких рисков осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в нескольких медицинских учреждениях г. Москвы пациентке было отказано в проведении хирургического лечения.

При обращении в МКНЦ пациентка была комплексно обследована. По данным лучевых методов исследования (КТ лицевого скелета и шеи с внутривенным контрастированием) КТ-картина (рисунок 5) новообразования надключичной области слева с признаками местного распространения с формированием дефекта мягких тканей и регионарной количественной лимфаденопатии. Установлен диагноз: плоскоклеточный рак кожи надключичной области слева cT3NxM0.

Кроме того, подтверждена КТ-картина атеросклеротического поражения сосудов шеи, тромбоз ВСА слева. Выполнено УЗИ брахиоцефальных артерий — эхопризнаки атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: стеноз ОСА справа 50%, слева 50%, стеноз ВСА справа 55%. Слева, соглас-

но измерениям в В-режиме, приросту ЛСК стеноз ВСА может соответствовать 80–85%. Пациентка обсуждена на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме, решением которого было рекомендовано симультанное хирургическое вмешательство. На момент госпитализации достигнута максимальная степень компенсации по сопутствующей патологии. Нами было проведено плановое хирургическое лечение в объеме удаления опухоли кожи надключичной области слева, левосторонняя функциональная шейная лимфодиссекция с замещением дефекта мягких тканей кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы слева, левосторонняя эверсионная каротидная эндартерэктомия. Хирургическое вмешательство пациентка перенесла удовлетворительно. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 8-е сутки в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из стационара. По результатам гистологического исследования операционного материала подтвержден инвазивный высококодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак кожи с перинеуральной инвазией. В настоящий момент пациентка проходит курс дистанционной лучевой терапии (рисунок 6).

## Выводы

На основании проведенного исследования складывается впечатление, что паспортный возраст пациента не может являться критерием отбора или отказа от хирургического лечения по поводу основного заболевания, при котором данное вмешательство является стандартным и приоритетным. Важными критериями для принятия решений о возможности хирургического вмешательства у пожилых пациентов с опухолями головы и шеи следует считать общее состояние пациента, его функциональный статус, оценку сопутствующих заболеваний. Кроме того, адекватная предоперационная подготовка позволяет проводить стандартное хирургическое лечение практически в любом возрасте, достигая удовлетворительных результатов общей трехлетней выживаемости, которые в нашем исследовании составили 86,2%.

Развитие когнитивных осложнений является на данный момент малопрогнозируемым осложнением и требует дальнейшего углубленного анализа с разработкой алгоритмов обследования, профилактики и лечения данных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Официальные данные Федеральной службы государственной статистики РФ. URL: <https://rosstat.gov.ru/search?q=заболеваемость> (дата обращения: 13.08.2022).
2. Письменный В.И., Письменный И.В. Лечение злокачественных опухолей кожи головы и шеи. 30-летний опыт // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4. — С. 83.
3. Kodani N., Yamazaki H., Tsubokura T. et al. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. *J Radiat Res* 2011;52:24–31.
4. Магомедова У.А., Ибрагимова С.С. Особенности заболеваемости эрозией шейки матки среди взрослого женского населения районов горной экологической зоны сельской местности республики Дагестан. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2015. № 2 (31). С. 77–79.
5. Магомедова У.А., Хачиров Д.Г. Заболеваемость эрозией шейки матки взрослого женского населения экологических зон сельской местности Дагестана. *Проблемы экологической медицины. Материалы 1-й Республиканской научно-практической конференции*. Под редакцией С.А. Абусуева, Д.Г. Хачирова. 2012. С. 192–197.
6. Jang JH, Skanthakumar T, Tan HK, Tan NC, Soo KC, Iyer NG. Elderly Patients with Advanced Head and Neck Carcinoma: Does Aggressive Treatment Result in Better Outcomes? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Apr;160(4):642–650.
7. Cervenka BP, Rao S, Bewley AF. Head and Neck Cancer and the Elderly Patient. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Aug;51(4):741–751.
8. Shalhav AL, Dunn MD, Portis AJ, Elbahnasy AM, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: the Washington University experience. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1100–4.
9. Zabrodsky M, Calabrese L, Tosoni A, Ansarin M, Giugliano G, Bruschini R, Tradati N, De Paoli F, Tredici P, Betka J, Chiesa F. Major surgery in elderly head and neck cancer patients: immediate and long-term surgical results and complication rates. *Surg Oncol*. 2004 Dec;13(4):249–55.
10. Sharpe G, Camoes Costa V, Doubé W, Sita J, McCarthy C, Carding P. Communication changes with laryngectomy and impact on quality of life: a review. *Qual Life Res*. 2019 Apr;28(4):863–877.
11. Ding L, Zhang SD, Yang DJ, Liu B, Zhou QY, Yang H. Cytotoxicity and apoptosis induction of weisiensin B isolated from *Rabdosia weisiensis* C.Y. Wu in human hepatoma cells. *J Asian Nat Prod Res*. 2008 Nov-Dec;10(11–12):1055–62.
12. Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Bublik M, Liu CD, Paiva Paolini AA, Calcaterra TC, Castro DJ. Nd: YAG laser therapy for palliation of recurrent squamous cell carcinomas in the oral cavity. *Lasers Surg Med*. 2002;31(1):64–9.
13. Elsheikh MN, Rinaldo A, Ferlito A, Fagan JJ, Suárez C, Lowry J, Paleri V, Khaff A, Olofsson J. Elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: is dissection of sublevel IIB necessary? *Oral Oncol*. 2008 Mar;44(3):216–9.

14. Dhiwakar M, Clement WA, Supriya M, McKerrow WS. Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2): CD005607.
15. Hashine K, Kakuda T, Iuchi S, Hosokawa T, Ninomiya I. Prospective longitudinal outcomes of quality of life after laparoscopic radical prostatectomy compared with retropubic radical prostatectomy. *Health Qual Life Outcomes.* 2018 Jan 5;16(1):7.
16. yadov VK, Kozyrin IA, Kovalenko ZA. [Radical surgical treatment of elderly patients with gastric cancer]. *Vopr Onkol.* 2016;62(3):443–6.
17. Магомедов М.Г., Ибнумасхудова П.М., Абдулгалимова Г.Н., Магомедова У.А. Гигиена питания здорового и больного человека. Учебно-методическое пособие к практическим занятиям для студентов 3 курса Медико-профилактического факультета («медико профилактическое дело» — 32.05.01) медуниверситетов / Махачкала, 2021.
18. Ибрагимова С.С., Магомедова У.А. Влияние природно-антропогенных факторов сельской местности республики дагестан на показатели смертности от инфаркта миокарда мужского населения. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.* 2015. № 1 (30). С. 88–92.
19. Ибрагимова С.С., Магомедова У.А. Относительный риск смерти от инфаркта миокарда женского населения экологических зон республики Дагестан. *Экологическая медицина.* 2018. Т. 1. № 1. С. 17–23.

---

© Яковлева Лилия Павловна ( l.yakovleva@mknc.ru ), Гаврищук Петр Александрович ( p.gavrishchuk@mknc.ru ),

Тигров Михаил Сергеевич ( tigrov.92@mail.ru ), Ходос Артем Валерьевич ( a.khodos@mknc.ru ),

Вялов Алексей Сергеевич ( a.vyalov@mknc.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## НАШИ АВТОРЫ    OUR AUTHORS

**Abalduev V.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
89129166567.@bk.ru

**Albakova H.** — Senior Lecturer, Ingush State University

**Albakova M.** — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Ingush State University  
albakova2017@mail.ru

**Aleksandrova S.** — Candidate of Chemical Sciences, "Pskov State University"  
superkandidat@rambler.ru

**Aleroev T.** — Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Moscow State University of Civil Engineering, National Research University, Moscow

**Aliiev S.** — Dagestan State Medical University  
shamilaliev@yandex.ru

**Alyadinova S.** — Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol  
safinar.alyadinova@bk.ru

**Asadullina G.** — Applicant, Ufa University of Science and Technology, Ufa  
valievags@gmail.com

**Aslalieva M.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
aslalieva.madina@mail.ru

**Atasheva I.** — Dagestan State Medical University, Russian Federation, Makhachkala  
rbekbolatova6@gmail.com

**Atazhanov U.** — Doctor, Ph.D., Federal State Budgetary Institution Scientific Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Belkovets A.** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; MD, Novosibirsk State Medical University  
a\_belkovets@bk.ru

**Belyaeva Yu.** — Assistant, General Medical Practice and Preventive Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Bikbaeva L.** — Doctor of Medicine, North Ossetian State Medical Academy  
larissa.2012@yandex.ru

**Blokhin I.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Bogatyreva L.** — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Ingush State University

**Bolshakova V.** — Yaroslavl State University named after P.G. Demidov

**Bozhko S.** — The candidate of agricultural sciences, associate professor, Voronezh State University  
Sveta19691@yandex.ru

**Bugero N.** — Doctor of Biological Sciences, "Pskov State University"  
bugero@mail.ru

**Cheldieva A.** — MD, North Ossetian State Medical Academy  
Haldieva@yandex.ru

**Cherebillo V.** — Doctor of Medicine, Professor, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University  
cherebillo@mail.ru

**Chizhova Yu.** — Candidate of Medical Sciences, Yaroslavl State Medical University, ultrasound diagnostics doctor  
juliachi2009@yandex.ru

**Dadabaev G.** — Researcher, Ph.D. Federal State Budgetary Institution Scientific Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Denisov A.** — Doctor of Technical Sciences, Professor, Academy of GPS of the Ministry of Emergency Situations of Russia

**Dibraeva S.** — Dagestan State Medical University, Russian Federation, Makhachkala  
dibraeva001@gmail.com

**Dobrovolskaia A.** — Professor assistant, State Medical and Pharmaceutical University "N. Testemitanu"

**Dunets D.** — Tula State Medical University

**Evdokimova I.** — Candidate of science, docent, East Siberia state university of technology and management  
evdinga@gmail.com

**Fomicheva E.** — Candidat of biological Sciences, associate professor, Yaroslavl State University named after P.G. Demidov  
fomalyona@bk.ru

**Gadzhimirzayeva R.** — Ph.D., doctor of the highest category, otorhinolaryngologist, Dagestan State Medical University, Makhachkala  
raislor@mail.ru

**Gagieva D.** — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Ingush State University

**Gavrishchuk P.** — Oncologist, head and neck tumor surgeon, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova  
p.gavrishchuk@mknc.ru

**Gorbunova Yu.** — The candidate of biological sciences, associate professor, Voronezh State University  
gorbunova.vsu@mail.ru

**Gumenyuk L.** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
esya\_gumenyuk@mail.ru

**Ignashova E.** — Radiologist and MRI diagnostics. Medical center of sports medicine HC "Locomotive"  
anendocrin@rambler.ru

**Ignatikova E.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
Ket290601.Kpl@gmail.com

**Ilyina N.** — Doctor of Biological Sciences, Professor, "Pskov State University"  
ilina@mail.ru

**Iminova N.** — Dagestan State Medical University, Russian Federation, Makhachkala  
ne\_3iminova@mail.ru

**Ivashchenko A.** — Assistant professor, Moscow State Construction University  
ivashchenko\_a@inbox.ru

**Jamalov Z.** — Postgraduate, Kazan Federal University  
z.djamalov@mail.ru

**Kanevsky M.** — General manager, LLC "Gaika Group", Saint-Petersburg  
maxkanevsky@narod.ru

**Kaplenko L.** — Graduate student, SMRC of CCS after Bakulev  
aff-26@mail.ru

**Karaev A.** — Researcher, Ph.D, Federal State Budgetary Institution Scientific Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation  
karaev8@ya.ru

**Khaptakhaeva N.** — Candidate of science, docent, East Siberia state university of technology and management  
khapnb@gmail.com

**Khizriev M.** — Dagestan State Medical University, Makhachkala  
medicalstudyblog2805@gmail.com

**Khmara A.** — Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Thoracic Surgical Department of the University Clinical Hospital No. 1 named after S.R. Mirotvotseva, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov  
premdania@yandex.ru

**Khodos A.** — Oncologist, head and neck tumor surgeon, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova  
a.khodos@mknc.ru

**Khudaverdi G.** — Doctor of biological sciences, Professor, Baku State University  
khudaverdig@mail.ru

**Khudyakova A.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
khanais@mail.ru

**Khvorova A.** — Moscow State University of Civil Engineering, National Research University, Moscow  
attemp2016@gmail.com

**Kondrashkin I.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Kondrashkin I.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Kondratyuk E.** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol

**Konstantinova Yu.** — PhD in oncology, Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency  
cons-jul@yandex.ru

**Kopylova A.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
Alexandra.Kpl@yandex.ru

**Koreneva E.** — Northern State Medical University, Arkhangelsk

**Kovtunovskaya I.** — Kuban State Medical University  
kovtunovskaya12@mail.ru

**Kravchenya A.** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Kravchenya D.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Kruchinina M.** — Associate professor, Doctor of Medical Sciences, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; Novosibirsk State Medical University  
kruchmargo@yandex.ru

**Kuliyeva E.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
elvina-malvina@hotmail.com

**Kuznetsova E.** — Postgraduate student, Bryansk State Technical University  
bi-bstu32@yandex.ru

**Lebedev M.** — Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Thoracic Surgical Department of the University Clinical Hospital No. 1 named after S.R. Mirotvotseva, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Engels  
lebedevms1@yandex.ru

**Lebedev S.** — The Main Directorate of the Ministry of Emergency Situations of Russia in the Rostov region

**Levashova O.** — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Medical Institute, Penza State University of the Russian Federation, Penza  
olga.lewashowa@yandex.ru

**Li E.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol

**Malygin A.** — Doctor of Medical Sciences, GBUZ YAO Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl  
doc\_mal@rambler.ru

**Melnikova Yu.** — Candidate of Medical Sciences, Yaroslavl State Medical University; Clinical pharmacologist  
jul-melnikova@yandex.ru

**Meshcheryakova A.** — General practitioner, GUZ "Saratov city polyclinic No. 16"

**Meshchryak D.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol  
daria.mesheryak@yandex.ru

**Milova V.** — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation (SUAI)  
milovavalentina@gmail.com

**Mirzaeva S.** — PhD student, Lankaran State University  
sebnemmirzeyeva88@gmail.com

**Misina A.** — PHD, Institute of Mother and Child Health



**Mlynar E.** — PhD in Biology, The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk  
mlynar@bk.ru

**Nazarenko N.** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Northern State Medical University, Arkhangelsk  
nasarenko\_n\_a@mail.ru

**Nurkaev M.** — Graduate student, SMRC of CCS after Bakulev  
marufnurkaev@gmail.com

**Ondar M.** — Senior lecturer, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tuva State University", Kyzyl  
ondar.82@mail.ru

**Oorzhak A.** — Candidate of Biological Sciences, docent, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tuva State University", Kyzyl  
aneta\_oorzhak@mail.ru

**Ostanin M.** — Obstetrician-gynecologist, candidate, Penza Institute of Advanced Medical Training - branch of the FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia; GBUZ "Penza city maternity hospital", Penza  
mr.ostanin.maksim@mail.ru

**Ozhiganova N.** — Graduate student, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"  
natalya.safyanova@mail.ru

**Panasyuk A.** — Northern State Medical University, Arkhangelsk  
asmaletina@icloud.com

**Petrosian M.** — Ph.D., Federal State Budgetary Institution Scientific Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Pirozhkov V.** — Candidate of Technical Sciences, associate professor, professor, Russian State University of Oil and Gas named after I.M. Gubkina, Moscow

**Plieva E.** — Candidate of Medical Sciences, North Ossetian State Medical Academy  
plievaE@mail.ru

**Polidanov M.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
maksim.polidanoff@yandex.ru

**Polidanov M.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation  
maksim.polidanoff@yandex.ru

**Ponomarenko I.** — Candidate of Medical Sciences, "Pskov State University"  
irina2@list.ru

**Rakhmatullof F.** — MD, Medical Institute of the PSU of the Russian Federation, Penza  
pgu-vb2004@mail.ru

**Ruslan A.** — Ph.D., Technology, Kazan Federal University  
kemalov@mail.ru

**Rytov M.** — Candidate of technical sciences, Associate Professor, Bryansk State Technical University  
rmy@tu-bryansk.ru

**Salbieva N.** — Candidate of Medical Sciences, North Ossetian State Medical Academy  
Salbieva267@gmai.com

**Samdan A.** — Candidate of Biological Sciences, docent, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tuva State University", Kyzyl  
andrejsamdan@yandex.ru

**Samokhina V.** — Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Department of Mathematics and Computer Science, Technical Institute (branch) of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov in Neryungri  
vsamokhina@bk.ru

**Sarkisyants L.** — Candidate of biology, North Ossetian State Medical Academy  
laura.sarkisyants@mail.ru

**Semenova E.** — Department of Mathematical Economics and Applied Informatics, Institute of Mathematics and Informatics of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov in Yakutsk  
ea.agababyan@s-vfu.ru

**Senotrusova A.** — East Siberia state university of technology and management  
saa@sibdigital.net

**Shcherbakova L.** — Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"  
9584792@mail.ru

**Shevtsov M.** — Candidate of Technical Sciences, Academy of GPS of the Ministry of Emergency Situations of Russia  
shevtsovmv@mail.ru

**Sitnic V.** — Researcher, Oncology Institute of Modova

**Sobolev A.** — Leading researcher, Ph.D. Federal State Budgetary Institution Scientific Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Sokolova Yu.** — Candidate of Technical Sciences, Leading Specialist, S.A. Lavochkin Scientific and Production Association, Khimki  
sokolovaiuv@laspace.ru

**Solovieva E.** — Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol  
kateyako@mail.ru

**Stratan V.** — PHD, Oncology Institute of Modova

**Sukharev R.** — Head of the Department of Thoracic Surgery of the University Clinical Hospital No. 1 named after S.R. Mirotvotseva, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov  
sucharev@list.ru

**Tigrov M.** — Oncologist, head and neck tumor surgeon, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova  
tigrov.92@mail.ru

**Tihonov K.** — PhD student, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University  
y94@bk.ru

**Timofeev A.** — General manager of SibDigital  
tan@sibdigital.net

**Titova A.** — Assistant "Pskov State University"  
titova.anna1907@yandex.ru

**Titukh E.** — Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"), Simferopol

**Tripac I.** — PHD, Oncology Institute of Modova  
i\_iacovlev@yahoo.com

**Tsekhomsky A.** — Kuban State Medical University  
aastartov12@mail.ru

**Tsutsieva A.** — Candidate of biology, North Ossetian State Medical Academy  
annanedviga@mail.ru

**Tutuianu V.** — Researcher, Oncology Institute of Modova

**Tyapkina D.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Tyapkina D.** — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Umerova M.** — Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol  
umerova.2000@mail.ru

**Vavanov D.** — Lecturer, Moscow State University of Civil Engineering  
kohinor51@yandex.ru

**Veresova V.** — Northern State Medical University, Arkhangelsk

**Vinogradova O.** — MD, Penza Institute of Advanced Medical Training – branch of the FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia, Penza

**Voloshenko A.** — Academy of GPS of the Ministry of Emergency Situations of Russia

**Vyalov A.** — Oncologist, head and neck tumor surgeon, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova  
a.vyalov@mknc.ru

**Yablonskikh L.** — The doctor of biological science, the professor, Voronezh State University  
lidij-jblonskikh@yandex.ru

**Yakovleva L.** — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of head and neck tumors, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova  
l.yakovleva@mknc.ru

**Yatsyshen V.** — Professor, Volgograd State University  
yatsyshen.valeriy@volsu.ru

**Zhilina A.** — Candidate of Medical Sciences, Yaroslavl State Medical University; endocrinologist  
zhilina-1979@mail.ru

**Zlobina E.** — South-Ural State Medical University  
fluchi@mail.ru

**Zubkova S.** — Junior Researcher, Federal State Budgetary Institution Scientific Medical Research Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Требования к оформлению статей, направляемых для публикации в журнале



Для публикации научных работ в выпусках серий научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» принимаются статьи на русском языке. Статья должна соответствовать научным требованиям и общему направлению серии журнала, быть интересной достаточно широкому кругу российской и зарубежной научной общественности.

Материал, предлагаемый для публикации, должен быть оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях, написан в контексте современной научной литературы, и содержать очевидный элемент создания нового знания. Представленные статьи проходят проверку в программе «Антиплагиат».

**За точность воспроизведения дат, имен, цитат, формул, цифр несет ответственность автор.**

Редакционная коллегия оста вляет за собой право на редактирование статей без изменения научного содержания авторского варианта.

Научно-практический журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» проводит независимое (внутреннее) рецензирование.

### Правила оформления текста.

- ◆ Текст статьи набирается через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word для Windows с расширением “.doc”, или “.rtf”, шрифт 14 Times New Roman.
- ◆ Перед заглавием статьи указывается шифр согласно универсальной десятичной классификации (УДК).
- ◆ Рисунки и таблицы в статью не вставляются, а даются отдельными файлами.
- ◆ Единицы измерения в статье следует выражать в Международной системе единиц (СИ).
- ◆ Все таблицы в тексте должны иметь названия и сквозную нумерацию. Сокращения слов в таблицах не допускаются.
- ◆ Литературные источники, использованные в статье, должны быть представлены общим списком в ее конце. Ссылки на упомянутую литературу в тексте обязательны и даются в квадратных скобках. Нумерация источников идет в последовательности упоминания в тексте.
- ◆ Литература составляется в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.
- ◆ Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

### Правила написания математических формул.

- ◆ В статье следует приводить лишь самые главные, итоговые формулы.
- ◆ Математические формулы нужно набирать, точно размещая знаки, цифры, буквы.
- ◆ Все использованные в формуле символы следует расшифровывать.

### Правила оформления графики.

- ◆ Растровые форматы: рисунки и фотографии, сканируемые или подготовленные в Photoshop, Paintbrush, Corel Photopaint, должны иметь разрешение не менее 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.
- ◆ Векторные форматы: рисунки, выполненные в программе CorelDraw 5.0-11.0, должны иметь толщину линий не менее 0,2 мм, текст в них может быть набран шрифтом Times New Roman или Arial. Не рекомендуется конвертировать графику из CorelDraw в растровые форматы. Встроенные - 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.

По вопросам публикации следует обращаться к шеф-редактору научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» ( e-mail: redaktor@nauteh.ru ).

