

ISSN 2223-2966



СОВРЕМЕННАЯ НАУКА:
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

№ 2 2019 (ФЕВРАЛЬ)

Учредитель журнала
Общество с ограниченной ответственностью
«НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

Журнал издается с 2011 года.

Редакция:

Главный редактор
А.В. Царегородцев
Выпускающий редактор
Ю.Б. Миндлин
Верстка
А.В. Романов

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) 755-1913
E-mail: redaktor@nauteh.ru
<http://www.nauteh-journal.ru>

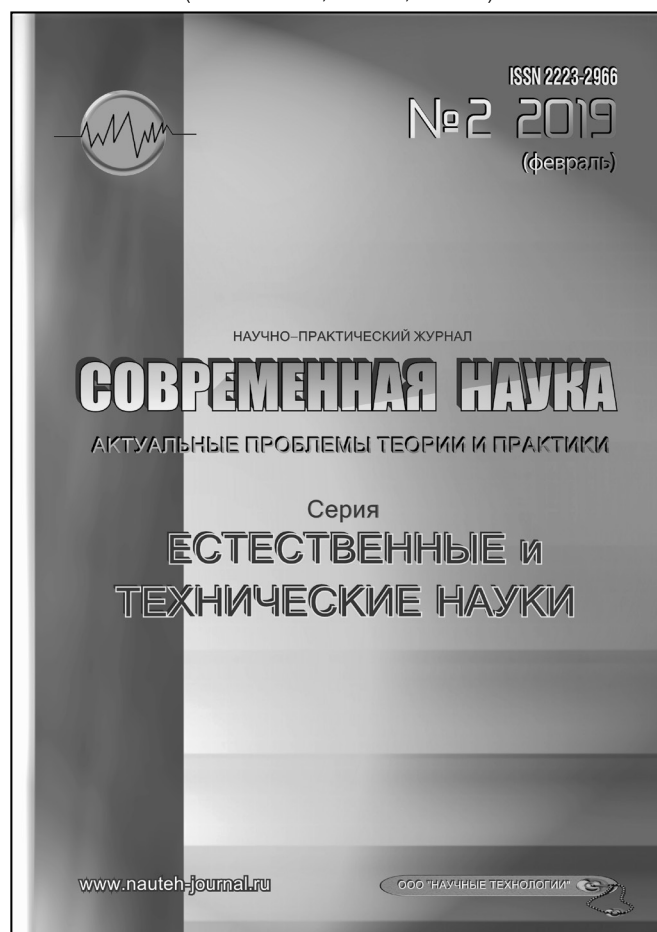
Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.

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

Научно-практический журнал

Scientific and practical journal

(БАК – 05.13.00, 03.02.00, 14.01.00)



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:
Актуальные проблемы теории и практики» обязательна.

Журнал отпечатан в типографии
ООО «КОПИ-ПРИНТ» тел./факс: (495) 973-8296
Подписано в печать 15.02.2019 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., Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», с.н.с.

Матвеев Всеволод Борисович — д.м.н., профессор, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Миндлин Юрий Борисович — к.э.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

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

Царегородцев Анатолий Валерьевич — д.т.н., профессор, Московский государственный лингвистический университет

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Общая биология

Аманбаева Г. М., Байджуранова А. — Влияние искусственного электромагнитного излучения на растения и животных
Amanbaeva G., Baijuranova A. — Influence of artificial electromagnetic radiation on plants and animals 5

Иванова Н. А., Юмагулова Э. Р., Скоробогатова О. Н., Соцкий Р. Н. — Влияние нефтепромыслового факела на морфологию хвои и орехопродуктивность сосны сибирской
Ivanova N., Jumagulova E., Skorobogatova O., Sotski R. — Influence of oilfield on the morphology of the torch of pine and siberian pine nut productivity 9

Мамина Д. Х., Рыков Р. С. — Экологические проблемы утилизации ТБО
Mamina D., Rykov R. — Ecological problems of disposal of MSW 16

Соловьев А. С., Будина А. П., Анащенко Т. А. — Роль С-концевого участка опухолевого супрессора p14ARF в активации неселективной аутофагии в клетках человека
Soloviev A., Budina A., Anaschenkova T. — The role of C-terminal segment of the tumor suppressor p14ARF in the activation of nonselective autophagy in human cells 19

Информатика, вычислительная техника и управление

Брусков А. А., Назаров И. Ю., Релич С. Т., Филяев Г. А., Еремин А. В. — Алгоритмы стабилизации
Bruskov A., Nazarov I., Relich S., Filyaev G., Eremin A. — Stabilization algorithms 23

Жарлыкасов Б. Ж., Чубаркова Е. В. — Использование метода яркостных гистограмм для решения задачи детектирования движения объектов на нерегулируемых пешеходных переходах
Zharlykasov B., Chubarkova E. — Using the method of brightness histograms for solving the problem of detecting the movement of objects at unregulated pedestrian crossings 31

Мауленов К. С., Жарлыкасов Б. Ж., Чубаркова Е. В. — Разреженное представление изображений в задачах распознавания с использованием идеи метода Монте-Карло
Maulenov K., Zharlykasov B., Chubarkova E. — The sparse representation of the image in the problems of recognition with the use of the ide of the Monte-Carlo method 35

Осьмуха С. А. — Моделирование распределения гидродинамических коэффициентов в потоке жидкости по данным аэротрубного эксперимента
Osmukha S. — Simulation of the distribution of hydrodynamic coefficients in the fluid flow according to the aerotube experiment 39

Рогова О. С., Добржинская Т. Ю., Фоминова Е. Р. — Анализ защищенности распределённых систем и методов тестирования
Rogova O., Dobrzhinskaya T., Fominova E. — Security analysis of distributed systems and testing methods 43

Уфимцева В. Н. — Разработка имитационной модели производства губчатого титана
Ufimtseva V. — Design of imitating model of titanium sponge production 46

Клиническая медицина

Абдулкеримова С. М., Куликова А. А., Бакаев Ю. А., Хабадзе З. С., Карнаева А. С. — Интенсивность минерализации зубной биопленки в зависимости от физико-химических свойств питьевой воды в Москве
Abdulkerimova S., Kulikova A., Bakaev Yu., Khabadze Z., Karnaeva A. — The intensity of dental biofilm mineralization depending on the physics and chemical properties of drinking water in the Moscow 54

Авраменко Е. В. — Характеристика новых пломбировочных материалов и методов, применяемых для лечения кариеса зубов
Avramenko E. — Characterization of new restorative materials and techniques used for the treatment of dental caries 62

Агаян А. А., Корнеева Е. В. — Инсулинорезистентность у пациентов с патологической гиперпролактинемией <i>Agayan A., Korneeva E.</i> — Insulin resistance in patients with pathological hyperprolactinemia. 65	Редька А. В., Черных Т. М. — С-реактивный белок как фактор риска фибрилляции предсердий <i>Redka A., Chernych T.</i> — C-reactive protein as atrial fibrillation risk factor 95
Бабич А. И. — Эзофагеальные кровотечения. Современные подходы к лечению <i>Babich A.</i> — Esophageal bleeding. Modern approaches to treatment 70	Самородов Н. А., Сабанчиева Ж. Х., Альмова И. Х., Нальчикова М. Т., Сижажева С. Х. — Новые технологии в применении клапанной бронхоблокации у больного с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких <i>Samorodov N., Sabanchieva Zh., Almova I., Nalchikova M., Sizhazheva S.</i> — New technology in the valve of the bronchial blocking in a patient with fibro-cavernous lung tuberculosis. 99
Крашенков О. П., Константинова Ю. С., Сапунов М. М., Карпова Н. В., Меньщикова Е. В., Савостина Н. А. — Значение динамического наблюдения больных после радикального лечения колоректального рака (обзор литературы) <i>Krashenkov O., Konstantinova Ju., Sapunov M., Karpova N., Menshchikova E., Savostina N.</i> — Importance of dynamic observation of patients after radical treatment of colorectal cancer (review of literature) 73	Степанов О. А., Снежкина А. В., Киселева М. В., Головюк А. Л., Павлов В. С., Кудрявцева А. В. — Мутации генов, вовлеченных в цикл трикарбоновых кислот, ассоциированы с агрессивным течением параганглиом и феохромоцитом <i>Stepanov O., Snezhkina A., Kiseleva M., Golovyuk A., Pavlov V., Kudryavtseva A.</i> — Mutations in genes involved in tricarboxylic acid cycle are associated with aggressiveness of paragangliomas and pheochromocytomas 105
Леонов П. С., Киселев А. М. — Опыт хирургического лечения арахноидальных кист головного мозга в условиях нейрохирургического отделения МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского <i>Leonov P., Kiselev A.</i> — The experience of surgical treatment of arachnoid cysts of the brain in the conditions of the neurosurgical department by Moscow Regional Research and Clinical Institute. 79	Токмаков М. Д. — Возможности в лечении эндометриоза у пациенток, планирующих беременность <i>Tokmakov M.</i> — Treatment opportunities for endometriosis in patients planning pregnancy 112
Лычагин А. В., Пан Чжэнью — Особенности различных методов замещения костных дефектов при ревизионном эндопротезировании коленного сустава <i>Lychagin A., Pang Zhengyu</i> — Features of various methods for replacing bone defects in revision arthroplasty of the knee joint. 85	Ю Юаньбин, Белов Ю. В. — Гипертрофическая кардиомиопатия <i>You Yuanbing, Belov Yu.</i> — Literary Review of Hypertrophic Cardiomyopathy. 115
Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Терешков П. П. — Фракционный состав жирных кислот липидов сыворотки крови у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненного кетоацидозом с диастолической дисфункцией левого желудочка <i>Mukha N., Govorin A., Zajtsev D., Tereshkov P.</i> — Fractional composition of fatty acids of blood serum lipides in patients with type 1 diabetes complicated by ketoacidosis with diastolic left ventric dysfunction. 89	Информация Наши авторы. Our Authors. 121 Требования к оформлению рукописей и статей для публикации в журнале 124

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РАСТЕНИЯ И ЖИВОТНЫХ

Аманбаева Гулнара Муктаровна

К.ф.-м.н., Международная высшая школа медицины,
Кыргызская Республика, Бишкек
muhtar.gulnar@mail.ru

Байджуранова Анара

Аспирант, Международная высшая школа медицины,
Кыргызская Республика, Бишкек

INFLUENCE OF ARTIFICIAL ELECTROMAGNETIC RADIATION ON PLANTS AND ANIMALS

**G. Amanbaeva
A. Baijuranova**

Summary. this article presents the results of a study of the effects of electromagnetic radiation from a Wi-Fi router, mobile phones and home appliances on a living organism, and the effects of electromagnetic radiation on mice and plants have been experimentally investigated. The results obtained on the quantitative changes in the morphological composition of the peripheral blood of white mice. The blood drops of the mice were examined under a microscope and obtained qualitative changes in the blood of the mice. As a result, it was found that erythrocytes in the blood of mice under the influence of EMR were glued together, that is, the homogeneity of erythrocytes was disturbed and the volume of platelets was increased. And also investigated the action of an artificial electromagnetic radiation from a Wi-Fi router on the germination of grains of cereals.

Keywords: electromagnetic radiation (EMR), electromagnetic field (EMF), frequency range, radio frequency, bioecosystem, blood viscosity, biological effect, red blood cells, platelets, seed of cereals.

Аннотация. в этой статье представлены результаты исследования воздействия электромагнитных излучений от Wi-Fi роутера, мобильных телефонов и бытовой техники на живой организм, экспериментально исследовано воздействие электромагнитного излучения на мышей и растения. Получены результаты на количественные изменения морфологического состава периферической крови белых мышей. Капли крови мышей исследованы под микроскопом и получены качественные изменения крови мышей. В результате было выявлено, что эритроциты в крови мышей, находящихся под влиянием ЭМИ были склеены между собой, т.е. нарушена однородность эритроцитов и увеличен объем тромбоцитов. А также исследованы действия искусственного ЭМИ от Wi-Fi роутера на прорастание зерен злаковых растений.

Ключевые слова: электромагнитное излучение (ЭМИ), электромагнитное поле (ЭМП), диапазон частот, радиочастота, биоэкосистема, вязкости крови, биологический эффект, эритроциты, тромбоциты, семена злаков.

Введение

В настоящее время появляется всё больше данных о реальности биологического и экологического влияния слабых и даже сверхслабых электромагнитных полей определённой природы [1]. Утверждается мнение, что именно ЭМП и ЭМИ являются одним из основных посредников космических влияний на биосферу Земли. Серьёзное действие на биосферные процессы и системы оказывают ритмические изменения магнитного поля и характеристик излучения Солнца. Во многом эти ритмы хорошо синхронизированы с ростом и развитием растительных, и животных организмов; влияют они на микроорганизмы. Большой чувствительностью и восприимчивостью к ритмам солнечной активности обладает человек [2].

Ученными было оценено показатели здоровья лиц, работающих с ЭМИ — излучателями промышленного и радиочастотного диапазона по степени вредности и опасности в условиях жаркого и горно-континенталь-

ного климатов. Негативное воздействие ЭМИ проявлялось в превышении уровня заболеваемости болезнями, связанных с повышением кровяного давления, снижения естественной резистентности организма [3,4].

Среди всего спектра ЭМП и ЭМИ радиочастотного диапазона наиболее выраженным биологическим действием обладают микроволны. Многочисленные исследования показывают, что ЭМП и ЭМИ искусственных (технических) устройств и систем при их недостаточном правильном использовании могут вызвать неблагоприятные эффекты, ухудшать здоровье населения и состояние других компонентов биосферы [5].

В наше время существуют множество гаджетов, которые облегчают нашу жизнь. Но каждый такой аппарат представляет из себя опасность для растений и животных в виде ЭМИ. Эти искусственные ЭМИ нарушают синхронности биоритма природы т.е. нарушаются естественные гармонические связи ЭМП природы. При этом для оценки значимости и исследования действия ЭМП

Таблица 1. Оценка разности средних показателей, двух выборок ОАК сыворотки крови мышей (контроль-опыт)

№	Исследуемые показатели	Контрольная группа	Подопытная группа
1	Эритроциты $10^{12}/л$	$4,5 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,5$
2	Гемоглобины г/л	123 ± 4	145 ± 3
3	Тромбоциты $10^9/л$	600 ± 15	670 ± 17

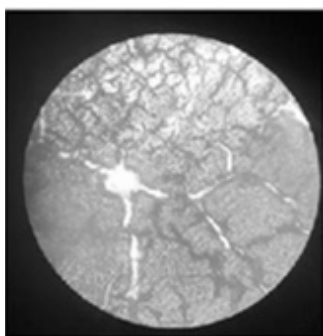


Рис.2. Изображение капли крови мыши под микроскопом

и ЭМИ весьма важное значение приобретают экспериментальные исследования.

Цель работы

Изучить влияние искусственных электромагнитных волн на растения и животных.

1. Материалы и методы исследования

В качестве экспериментальных животных были взяты белые мыши в количестве 16 штук (8 опытных, 8 контрольных). Опыты проведены на 8 белых мышей, которые подвергались общему ежедневному дистанционному воздействию СВЧ — полей на протяжении 30 дней, каждый день по одному часу. Интенсивность облучения составляла 78 мВт/см^2 .

В этой работе исследовано влияние ЭМ излучений на поведение белых мышей. А также исследовано влияние ЭМ поля на количественные и качественные изменения морфологического состава периферической крови белых мышей.

Были отобраны 16 лабораторных мышей одного вида и примерно одного возраста: 8 из них (контрольная группа) были помещены в нормальные условия жизни, а 8 других (подопытная группа) находились под влиянием ЭМИ. И те, и другие мыши хорошо питались.

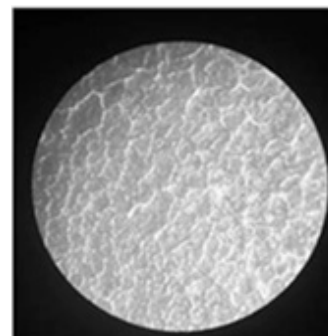


Рис.3. Изображение капли крови мыши под микроскопом

Через месяц взяли крови обеих групп мышей и сдали для анализа в лабораторию. Кровь у мышей получена из пещеристого синуса методом Г. Ребигер. Для этого во внутренний угол глаза, между орбитой и глазным яблоком, проводят иглу вдоль кости в горизонтальном направлении и шприцем насасывают кровь [6,7,8].

По результатам ОАК (общий анализ крови) у подопытных групп мышей явно увеличено количество эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов, которые приведены по таблице 1.

Кроме ОАК также проведено микроскопическое исследование на качественные изменения крови мышей. Для этого капли крови мышей исследованы под микроскопом и получены фотографии микроскопических исследований (Рис. 2 и Рис. 3).

Результаты исследований показали:

Результаты оказались следующими: эритроциты в крови мышей, находящихся под влиянием ЭМИ, были склеены между собой, т.е. нарушена однородность эритроцитов и увеличен объем тромбоцитов (Рис. 2). Структура крови мышей, находящихся в нормальных условиях, не изменилась, т.е. однородность эритроцитов не нарушена (Рис. 3).

А также наблюдалось поведение активности мышей: активность

Таблица 2. Влияние микроволнового облучения на рост и развитие пшеницы и кукурузы

№	Дни число	Пшеница				Кукуруза			
		Контроль (без облучения)		Под облучением		Контроль (без облучения)		Под облучением	
		Число ростков	Высота ростка, см.	Число ростков	Высота ростка, см.	Число ростков	Высота ростка, см.	Число ростков	Высота ростка, см.
		20шт		20шт		20шт		20шт	
1.	10.07.2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	13.07.18	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	16.07.18	-	-	-	-	15шт	1–10см	5шт	1–8,5см
4.	19.07.18	1шт	1,5см	-	-	20шт	2–16см	9шт	2–15см
5.	21.07.18	2шт	0,5–3см	-	-	20шт	3–28см	11шт	1–15см
6.	24.07.18	9шт	1–17см	7шт	2,5–8,5см	20шт	5–32см	17шт	3–29см
7.	27.07.18	13шт	1–18,5см	7шт	5,5–15см	20шт	6–33см	17шт	4–30см
8.	30.07.18	13шт	2–19см	8шт	2–17см	20шт	10–34см	17шт	5–30см
9.	2.08.18	14шт	3–23см	9шт	3–20см	20шт	10–37см	17шт	5–30см
10.	5.08.18	18шт	3–24см	10шт	3–21см	20шт	12–39см	17шт	6–30см
11.	8.08.18	20шт	6–25см	10шт	4–22см	20шт	14–42см	17шт	7–32см



Рис.3. Ростки кукурузы в нормальных условиях

подопытных групп мышей стало слабее, чем у мышей в контрольной группе.

2. Материалы и методы исследования

Для проведения исследований нами было использовано зерновое хозяйство (пшеница и кукуруза). Отобраны здоровые, одинаковые по размерам 40 шт. зерен кукурузы и 40 шт. зерен пшеницы. Зерна кукурузы и пшеницы, каждый по 20 шт. находились в обычных условиях,

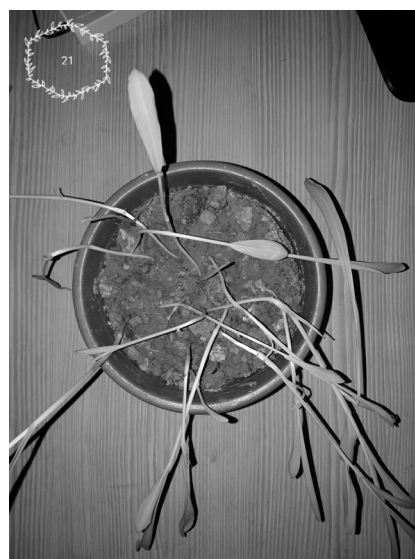


Рис.4. Ростки кукурузы под облучением

а остальная часть (с таким же количеством зерен) была помещена в условия с облучением искусственного ЭМИ (для этого использовали домашний Wi-Fi роутер) на длительное время (период опыта 1 месяц).

Действию микроволн были подвергнуты зерна злаков с момента их рассадки. В течение всего периода выращивания определяли характерные показатели роста и развития растений: количество появившихся ростков, высота ростков (Таблица 2). Также получены явные различия по цвету ростков семян (Рис. 3. и Рис. 4.).

Результаты исследований показали:

Семена пшеницы и кукурузы в нормальных условиях проросли в большем количестве и высота ростков превышала высоту ростков семян злаков, находившихся под облучением. Опыт показал, что рост растений существенно ухудшается при длительном пребывании в помещениях под искусственным ЭМИ.

Вывод

Из полученного результата видно негативное действие ЭМИ на все живые существа. Но развитие технологий с использованием электромагнитных излучений, совершенствование и широкое внедрение мобильной связи в повседневную жизнь человека, неоспоримые факты вредного влияния электромагнитного излучения на здоровье человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шноль С.Э. Третий Международный симпозиум по космогеофизическим корреляциям в биологических и физико-химических процессах. //Биофизика. 1995. Т. 40. Вып.4. С. 725–731
2. Дёмин А. К. Электромагнитное загрязнение окружающей среды и здоровье населения России // Серия докладов// М., 1997. 91 с.
3. Рахманов Р.С., Гаджибрагимов Д. А., Гладилин А. В., Бахмудов Г. Г. Априорная и апостериорная оценка профессионального риска при работе с ЭМИ различной частоты // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, № 4(74),2010.С.47–50.
4. Гладилин А.В., Рахманов Р. С. Оценка влияния климато-погодных факторов на здоровья работающих с ЭМИ // Медицинский альманах № 5(18), 2011.С.270–271.
5. Григорьев Ю.Г. // Материалы конференции «Проблемы электромагнитной безопасности человека. Фундаментальные и прикладные исследования». М., 1996. с. 1519
6. Лабораторные животные-2012, [Электронный ресурс]: Способы взятия крови у мышей: <http://handcent.ru/laboratornye-zhivotnye/440-sposoby-vzyatiya-krovi-u-myshey.html> (дата обращения: 17.02.2018).
7. Лабораторные животные-2012, [Электронный ресурс]: Способы взятия крови у морских свинок: <http://handcent.ru/laboratornye-zhivotnye/402-sposoby-vzyatiya-krovi-u-morskih-svinok.html> (дата обращения: 17.02.2018).
8. СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. — 116 С.

© Аманбаева Гулнара Муктаровна (muhtar.gulnar@mail.ru), Байджуранова Анара.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



ВЛИЯНИЕ НЕФТЕПРОМЫСЛОВОГО ФАКЕЛА НА МОРФОЛОГИЮ ХВОИ И ОРЕХОПРОДУКТИВНОСТЬ СОСНЫ СИБИРСКОЙ¹

INFLUENCE OF OILFIELD ON THE MORPHOLOGY OF THE TORCH OF PINE AND SIBERIAN PINE NUT PRODUCTIVITY

**N. Ivanova
E. Jumagulova
O. Skorobogatova
R. Sotski**

Summary. the effect of the torch on some ecological and biological factors of Siberian pine has been studied. It was revealed that flare facilities significantly affect physico-chemical properties of soil and air. As a consequence, there is a change in the pine needle morphology, its anatomical structure, tree growth and nut productivity decreases.

Keywords: oil-field torch, soil, pine needle morphology, anatomy, nut productivity, cones, seed.

Иванова Нина Александровна

К.б.н., доцент, Нижневартовский государственный университет
ivanovanina96@mail.ru

Юмагулова Эльвира Рамилевна

К.б.н., доцент, Нижневартовский государственный университет
elvirau2009@yandex.ru

Скоробогатова Ольга Николаевна

К.б.н., доцент, Нижневартовский государственный университет
olnics@yandex.ru

Соцкий Роман Николаевич

Магистрант, Нижневартовский государственный университет
nextroom96@gmail.com

Аннотация. Изучено влияние факела на некоторые эколого-биологические показатели сосны сибирской. Выявлено, что факельное хозяйство значительно влияет на физико-химические свойства почв и воздуха. Как следствие этого происходит изменение морфологии хвои, ее анатомического строения, снижается рост и орехопродуктивность деревьев.

Ключевые слова: нефтепромысловый факел, почва, морфология хвои, анатомическое строение, орехопродуктивность, шишки, семена.

Кедровые леса занимают большую площадь на территории ХМАО-Югры и выполняют важную экологическую и хозяйственную функцию (Чижов, 1998, Чижов, 2000). Развитие газо- и нефтедобывающей промышленности в ХМАО-Югре оказывает значительное антропогенное воздействие, в том числе и факельное хозяйство, на кедровые леса (Плотников, 1997; Морозов, 1999).

Участки, на которых проводились исследования, расположены в районе Охтеурского лесничества, в бассейне реки Вах. Согласно лесорастительному районированию Западной Сибири (Крылов, 1961; Смолоногов и др., 1970), почти вся территория правобережья Оби относится к подзоне северной тайги.

В качестве объекта исследования использовали сосну сибирскую (*Pinus sibirica* Du Tour). Исследования

проводили на трех участках с кедровыми насаждениями в районе Охтеурского лесничества: чистые кедровники с небольшим влиянием антропогенной нагрузки (контроль); участки кедрового леса, расположенные в 500 метрах от факела; и кедровые насаждения в зоне нефтепромыслового факела.

На контрольном участке высота сосны сибирской достигала 30–35 метров с диаметром ствола до 1,20 метра. Исследуемые деревья второго участка имели высоту в среднем до 15–17 м с диаметром ствола до 0,70 м. На территории факела высота кедра достигала 5–7 м при диаметре ствола 0,30–0,50 м.

Для исследования использовали растения сосны сибирской в возрасте 40–45 лет, со средней степенью плодоношения. Пробы хвои отбирали с 20 деревьев на каждом из трёх участков со среднего яруса.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства ХМАО-Югры в рамках научного проекта № 18–44–860005.

Таблица 1. Влияние газового факела на морфологию и расположение хвои сосны сибирской

№	Вариант	Кол-во хвои в пучке	Степень некроза, усыхание	Цвет хвои	Степень дефолиации
1	Контрольный вариант	4–5±0,54	Некроз отсутствует	Насыщенно-зелёный	Стебель полностью охвоён, хвоинки расположены редко
2	Зона 500 метров	3–5±0,29	Усыхание верхушек хвоинок до 1 см с последующим опадом	Желтовато-зелёный	Степень охваченности средняя, расстояние между хвоинками небольшое
3	Зона факела	2–4±0,19	Степень усыхания до 2–2,5 см с последующим опадом	Бледный жёлто-зелёный	Расположение хвои верхушечное, расположение пучков — частое

Исследовали следующие показатели: жизнеспособность хвои по морфологическим показателям; особенности морфологии шишек и орехопродуктивность сосны сибирской; содержание общей кислотности и аскорбиновой кислоты; изучение содержания пигментов.

У хвои определяли цвет, диаметр, длину, суховершинность, количество хвоинок в мутовке, сырой и сухой вес, прирост органического вещества по разности сухого веса хвоинок, содержание воды по соотношению между сырым и сухим весом.

При изучении морфологии шишек сосны сибирской собирали по 50 шишек с экспериментальных деревьев со средним развитием кроны, измеряли длину, ширину шишек. Одновременно определяли их вес (отдельно и с семенами), количество орешков в каждой шишке, размеры орешков, их цвет, размеры и вес семян.

Оценку урожая на изученных деревьях сосны сибирской проводили по шкале глазомерной оценки Т.П. Некрасовой (1960).

В процессе исследования изучали pH почвы, температуру и влажность воздуха.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием методов биометрии (Лакин, 1990; Андреева и др., 2002); пакета прикладных программ Statistica 11.5; Excel 2007 из пакета Microsoft Office XP.

Результаты исследования

В результате изучения физико-химических свойств почвы и воздуха выявлено, что выбросы факела изменяют pH почвенного раствора в сторону снижения кислотности и повышения щёлочности. Кислотность почвы контрольного участка имела величину 5,9; участка 500 м от факела — 6,3; территории в районе факела — 7,4.

Зольный состав почвы снижался от контрольного варианта к опытным (контроль — 5,2%, опыт — 2,6%, факел — 2,4%).

Температура почвенного покрова в условиях воздействия факела повышалась и была выше контрольного участка на 2–3°C.

Влажность воздуха на территории факельного хозяйства была выше на 8–10% чем на контроле (контроль — 78%, 500 м от факела — 80%, на территории факела — 87%); значение температуры на 3–4 °C выше возле факела по сравнению с контролем.

Таким образом, факельное хозяйство повышает влажность и температуру воздуха, снижает содержания воды в почве, повышает температуру почвы, pH почвенного раствора изменяется в сторону снижения кислотности и повышения щёлочности.

На контрольном участке, в районе лесничества, хвоя на отобранных деревьях была насыщенного тёмно-зелёного цвета (табл. 1). Количество хвоинок в мутовке составляло четыре-пять штук, суховершинность и некроз хвои не наблюдались. Стебель на контрольном варианте был полностью охвоён, хвоя располагалась редко.

На втором участке хвоя имела бледный желтовато-зелёный цвет, наблюдалось усыхание ее верхушек до 1 см, встречались мутовки с маленькими коричневыми пятнышками и точками, в мутовках было по три-пять хвоинок. Степень охвоенности стебля средняя.

Хвоя с исследуемой территории в районе факела имела бледный желто-зелёный цвет с белесоватыми пятнами и жёлтыми кончиками. Краевой некроз составлял приблизительно 15–20% от общей длины хвоинок, степень усыхания хвои 2–2,5 см. Число хвоинок в мутовке было от двух до четырёх. Степень охвоенности стебля

Таблица 2. Особенности анатомического строения хвои кедр сибирского в условиях воздействия факельного хозяйства

№	Исследуемые параметры	Контроль	Факел
1	Площадь поперечного сечения (мм ²)	0,722	0,312
2	Площадь центрального цилиндра (мм ²)	0,126	0,044
3	Толщина эпидермиса (мм)	0,048	0,025
4	Площадь смоляного канала с клетками склеренхимы (мм ²)	0,011	0,005
5	Площадь смоляного канала (нм ²)	1108086528,000	571400384,000
6	Площадь клеток ассимиляционной ткани (нм ²)	703420608,000	1360369536,000
7	Количество смоляных каналов	3	1–2

очень низкая, наблюдается верхушечное расположение хвои. Данные изменения мы связываем с выбросами факельных установок двуокиси серы, которая вызывает некроз листьев и хвои, возникновение ожогов, усыхание (Родин, 1999).

Диаметр хвоинок на контрольном участке колебался в пределах от 2,1–2,3 мм и с каждым месяцем увеличивался приблизительно на 0,1 мм в месяц. Ширина хвои также росла: от 0,8 мм в июне до 1 мм в августе.

Длина хвоинок с июня по август увеличилась на 1,84 см и составила 12,08 см.

На участке в 500 м от факела диаметр хвоинок к концу лета составлял в среднем 1,95 см, длина — 10,4 см. В районе нефтепромыслового факела диаметр хвои в августе был 1,65 мм, средняя длина 7,66 см. Таким образом, факельное хозяйство тормозило линейный рост хвои, сокращало её диаметр, вызывало изменение цвета, усыхание, сокращало количество хвоинок в пучке. Эти изменения мы связываем с влиянием факельного хозяйства на физико-химические свойства воздуха и почвы (Чижов, 1998; Морозов, 1999 Состояние..., 2003).

В научной литературе показано, что сосна сибирская является холодостойким и влаголюбивым видом, устойчивой к кислой реакции среды, но сильно подвержена газовому отравлению (Сукачев, 1938; Морозов, 1999).

В условиях воздействия факельного хозяйства изменяются анатомические особенности хвои (табл. 2).

Выявлено, что в условиях воздействия факела уменьшается площадь поперечного сечения хвои, центрального цилиндра, толщина эпидермиса, размеры и количество смоляных ходов. Площадь клеток ассимиляционной ткани возрастает. Например, в контроле площадь поперечного сечения хвои составляла 0,722 мм², на территории факела — 0,312 мм². Размеры поперечного сечения центрального цилиндра соответственно 0,105 мм² и 0,044 мм².

Все изученные параметры анатомического строения хвои кедр сибирского уменьшаются почти в 2 раза, за исключением площади клеток ассимиляционной ткани. Увеличение размеров ассимиляционной ткани хвои на территории факела, возможно, связано с торможением деления клеток. Известно, что многие антропогенные факторы вызывают изменение в соотношении гормонов роста растений (Медведев, 2004) и, как результат, приводят к торможению или активации процессов клеточного деления.

Как было отмечено выше, на участке с факелом у хвои сокращается количество смоляных ходов, что мы связываем с ухудшением жизнеспособности растений кедр. Смоляные ходы участвуют в процессах образования смолы и эфирных масел. Эти процессы требуют больших энергетических затрат, снижение их образования является, на наш взгляд, адаптивным механизмом, позволяющим растениям лучше приспособиться неблагоприятным условиям среды (Современная..., 1990).

Все изученные параметры анатомического строения хвои кедр сибирского сокращаются в условиях действия факела, за исключением размеров клеток ассимиляционной ткани, величина которых растёт (рис. 2).

Хвоя сосны сибирской на исследуемых участках отличалась не только по размерам, но и скорости накопления органики (рис. 3–4). Сырой вес хвои с контрольной территории в июне месяце составил 305 мг, в июле — 310 мг, в августе — 315 мг. Вес сырых хвоинок в районе 500 м от факела в июне был 205 мг, в июле 230 мг, в августе 260 мг. Сырая биомасса хвои в районе факела в июне составила 145 мг, в июле — 150 мг, в августе — 145 мг (рис. 3).

Таким образом, сырая биомасса хвои в контрольном варианте была максимальной, в районе 500 м от факела ниже на 30%, а в варианте факельного хозяйства — на 50%.

Сухая биомасса хвои контрольного варианта составляла 215 мг в июне, 220 мг в июле, 250 мг в августе. На участке 500 м от факела соответственно 135 мг, 145 мг

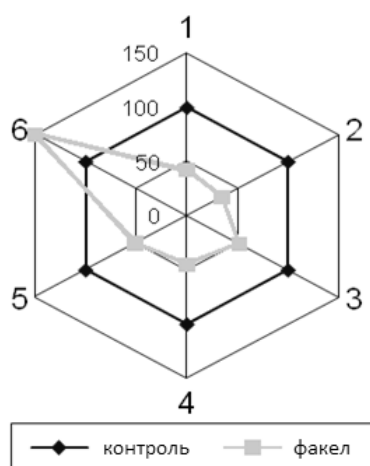


Рис. 2. Схема изменения анатомического строения хвои кедра сибирского в условиях влияния факела в процентах по отношению к контролю:
 1 — площадь поперечного сечения, 2 — площадь центрального цилиндра, 3 — толщина эпидермиса, 4 — площадь смоляного хода с клетками склеренхимы, 5 — площадь смоляного хода, 6 — площадь клеток ассимиляционной ткани

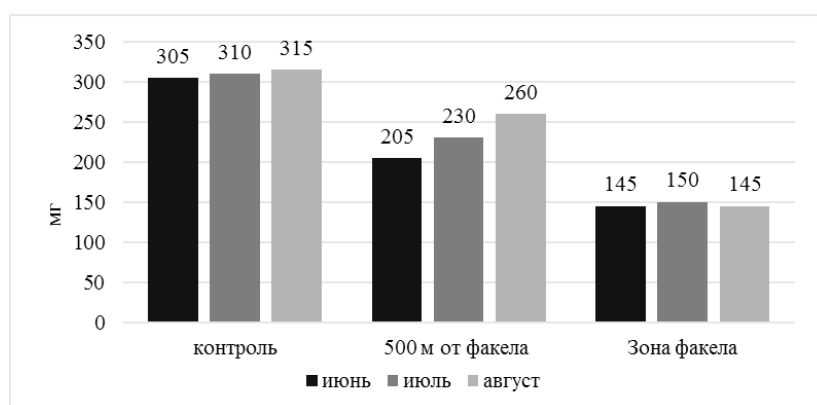


Рис. 3. Влияние факела на сырую биомассу хвои сосны сибирской (в мг)

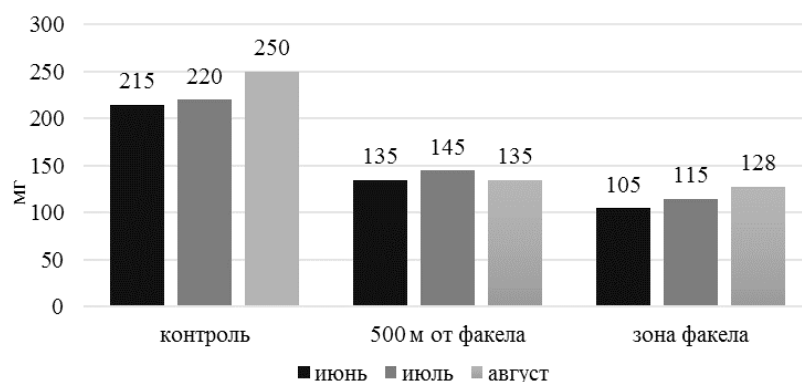


Рис. 4. Влияние факела на формирование органического вещества хвоинок сосны сибирской — сухой вес (в мг)

Таблица 3. Влияние факельного хозяйства на морфологию шишек и орехопродуктивность сосны сибирской

№	Показатели	Контроль	500м от факела	Факельное хозяйство
1	Количество шишек на дереве (шт)	120±9,2	65±8,3	7±0,65
2	Урожай шишек на опытных участках по отношению к Контролю,%	100	54	5,8
3	Длина шишек, см	4,5±0,35	3,9±1,05	3,6±0,91
4	Ширина шишек	3,4±0,21	3,2±0,20	2,8±0,14
5	Вес одной шишки, г	27,32±1,95	20,35±1,31	17,10±0,72
6	Вес орешек одной шишки, г	9,320±0,74	8,500±0,63	6,800±0,54
7	Количество орешек в одной шишке, шт	55±0,51	38±0,37	32±0,28
8	Количество пустых орешек в шишке, шт	3±0,41	5±0,61	8±0,83
9	Вес чешуек, г	18,00±0,19	11,85±0,17	10,30±0,15
10.	Вес одного орешка, мг	300±25,7	250±20,9	210±18,5

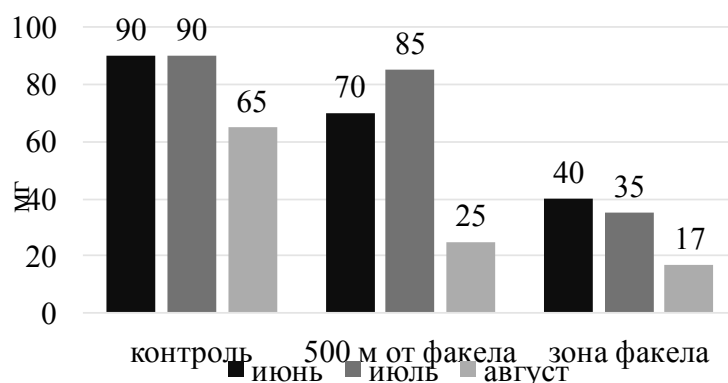


Рис. 5. Содержание воды в хвое сосны сибирской на изученных участках

и 235 мг. В районе факела 105 мг, в июле 115 мг, в августе 128 мг (рис. 4).

Биомасса хвои в контрольном варианте имела самые высокие значения, наименьшие в варианте с территории факела.

Содержание воды в контроле выше, чем в варианте с территории 500 м от факела, и в 2 раза больше, чем в варианте с территории факела (рис. 5).

Таким образом, факельное хозяйство снижает образование органики и накопление воды в хвое сосны сибирской, что мы связываем с изменением физико-химических свойств почвы и воздуха.

Влияние газового факела на орехопродуктивность сосны сибирской изучали на основе учета количества

шишек на одно дерево, их морфологии, веса орехов в шишке и семян (табл. 3).

На контрольном участке в среднем на каждом дереве количество шишек составляло около 120 штук. По шкале урожайности Т.П. Некрасовой данный урожай средний (1960). В районе 500 метров от факела урожай сосны сибирской на одно растение ниже (65 шишек), что соответствует слабому урожаю. На участке в районе факела урожай был значительно снижен, количество шишек составляло около 7 штук на одно дерево. В соответствии с методикой определения урожая по Т.П. Некрасовой, данный урожай очень плохой.

В процентном отношении к контрольному варианту урожай сосны сибирской на опытных участках снижался на растениях с территории 500 м от факела на 46% и составлял 54% от контроля. На участке с факельным хозяй-

Таблица 4. Влияние факельного хозяйства на образование семян сосны сибирской

№	Показатели	Контроль	500м от факела	Газовый факел
1	Вес одного семени, мг	140	125	105
2	Длина семени, мм	7	5,5	5,3
3	Ширина семени, мм	5,1	3,5	2,7

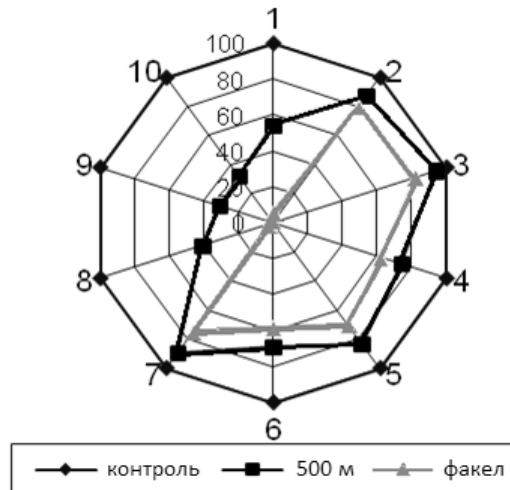


Рис. 6. Влияние факельного хозяйства на морфологию шишек, орешек и семенную продуктивность сосны сибирской: 1 — урожай шишек, 2 — длина шишек, 3 — ширина шишек, 4 — вес одной шишки, 5 — масса орешка, 6 — количество орешков в одной шишке, 7 — вес семени, 8 — вес шишек на одно растение, 9 — вес орешков на 1 растение, 10 — количество орешков на одно растение

ством падение урожая было очень высоким — 94,2%, урожайность от контроля составляла 5,8%. Средняя длина шишек на контрольной территории — 4,5 см, ширина — 3,4 см. Преобладали в основном конусовидные шишки светло-серого цвета. Средний вес одной шишки — 27,32 г. Чешуйки, или апофизы, крючковатые, с отогнутыми в виде крючка кончиками. Средняя масса орешков с одной шишки — 9,32 г, масса чешуек — 18 г. Средняя длина шишек с участка 500 м от факела составляла 3,9 см, ширина — 3,2 см. Форма шишек сосны сибирской круглая, цвет шишек светло-серый. Вес одной шишки составлял 20,35 г, орешков — 8,500 г, вес чешуек — 11,850 г. Шишки, отобранные с деревьев на территории факела, имели длину — 3,6 см, ширину — 2,8 см. Форма шишек круглая, цвет тёмно-серый. Средний вес шишек — 17,100 г, орешков — 6,800 г, чешуек — 10,300 г. (Табл. 3). Масса одного семени с контрольного варианта — 140 мг. Среднее количество орешков в шишке 55 штук, из них, в среднем, 3 ореха — пустых, что составляет 5,5% от общего количества орехов. Средняя масса одного ореха равна 300 мг, длина орешков — 8 мм, ширина — 5,5. Цвет орешков на данном участке коричневый. Орешки с территории 500 м от факела имели светло-коричневый цвет. Средний вес одного орешка составил 250 мг (Табл. 3), вес семени — 125 мг. Длина орешков — 7,5 мм, ширина —

5 мм, средняя длина семян равна 5,5 мм, а ширина — 3,5 мм. Количество орехов в одной шишке 38 штук, из них 5 штук, пустые (13% от общего количества орехов).

Орешки с территории факела имели серовато-коричневый цвет. Масса одного ореха с участка факельного хозяйства была 210 мг. Средние размеры орешков следующие: длина — 7,2 мм, ширина — 4,8 мм. Вес семян в среднем — 105 мг; длина 5,3 мм, ширина — 2,7 мм. Количество орешков в шишках уменьшилось по сравнению с предыдущими вариантами до 32 орешков, 8 из которых были пустыми, что составляет 25% от общего количества орешков (Табл. 3 и 4).

Таким образом, с увеличением влияния факельного хозяйства на кедровые насаждения количественные показатели всех параметров шишек уменьшались: менялись линейные размеры, вес шишек, орешек, семян, количество орехов в шишках. В варианте с территории факела значительно изменялась форма шишек, увеличился процент пустых орехов.

Можно сделать вывод, что газовый факел оказывает значительное влияние на морфологию шишек и их продуктивность.

Обобщенные данные по влиянию нефтепромыслового факела на морфологию шишек, орешек и семенную продуктивность сосны сибирской представлены на рис. 6.

Все изученные параметры по морфологии шишек, их урожайности, орехопродуктивности, семенной продуктивности снижаются в условиях действия факела, особенно урожай шишек, их вес, количество и вес орешек, семян.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Баккал И. Ю., и др. Методы изучения лесных сообществ. СПб., 2002. 240 с.
2. Крылов Г. В. Леса Западной Сибири. М., 1961. 255 с.
3. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. для вузов. М., 1990. 350 с.
4. Медведев С. С. Физиология растений: Учебник. СПб., Изд-во С.-Петерб. Ун-та, 2004. 336 с.
5. Морозов А. Е. Состояние кедровых лесов в условиях воздействия нефтегазодобычи в Ханты-Мансийском автономном округе: дис. . . . канд. с.-х. Екатеринбург, 1999. 379 с.
6. Некрасова Т. П. Методы оценки и прогноза урожая семян кедра сибирского. Новосибирск, 1960. 33 с.
7. Родин А. К. Экологические аспекты сжигания газообразного топлива [Электронный ресурс] / А. К. Родин // Провизор. — 1999. — Режим доступа: <http://rsee.chitgu.ru/pages/safonov/ISEERC99rus.pdf>
8. Смолоногов Е.П., Вегерин А. М., Колесников Б. П. Лесорастительное районирование Тюменской области // Ботанические исследования на Урале. Свердловск: УФАН СССР. 1970. С. 34–58.
9. Состояние окружающей среды и природных ресурсов в городе Нижневартовске и Нижневартовском районе в 2003–2005 годах: обзор. — Ханты-Мансийск: НПЦ Мониторинг, 2006. 132 с.
10. Сукачев В. Н. Дендрология с основами лесной геоботаники. М.-Л., Гослестехиздат, 1938. 574 с.
11. Чижов Б. Е. Лес и нефть Ханты-Мансийского автономного округа. Экологический фонд Ханты-Мансийского автономного округа. — Тюмень: Мандрики, 1998. 144 с.
12. Чижов Б. Е. Леса и лесное хозяйство Югры. Екатеринбург, Урал. кн. изд-во, 2000. 128 с.
13. Экология Ханты-Мансийского автономного округа / под редакцией В. В. Плотникова. Тюмень, Софт Дизайн, 1997. 288 с.

© Иванова Нина Александровна (ivanovanina96@mail.ru), Юмагулова Эльвира Рамилевна (elvirau2009@yandex.ru),
Скоробогатова Ольга Николаевна (olnics@yandex.ru), Соцкий Роман Николаевич (nextroom96@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Нижневартовский государственный университет

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ УТИЛИЗАЦИИ ТБО

ECOLOGICAL PROBLEMS OF DISPOSAL OF MSW

**D. Mamina
R. Rykov**

Summary. The article describes the approaches, special technologies, organizational ways for disposal of MSW, designed to neutralize hazardous substances and prevent environmental pollution. The article describes the selection of processes and technologies depending on the state, degree of sorting, quantity, storage of solid waste and environmental hazard components of household garbage.

Keywords: MSW (Municipal solid waste), garbage, waste, recycling, recycling, sorting, environment, separate collection, PET packaging.

Мамина Диня Халиловна

*К.т.н., доцент, Национальный исследовательский университет, Московский государственный строительный университет
svr-nl@yandex.ru*

Рыков Ростислав Станиславович

К.б.н., преподаватель, Экологический центр Общества Восстановления и Охраны Природы г. Москвы

Аннотация. В статье рассмотрены подходы, особые технологии, организационные пути для утилизации ТБО, призванные обезвредить опасные вещества и не допустить загрязнения окружающей среды. Статья описывает подбор процессов и технологий в зависимости от состояния, степени сортировки, количества, хранения ТБО и экологической опасности составляющих бытового мусора.

Ключевые слова: ТБО, мусор, отходы, утилизация, переработка, сортировка, окружающая среда, раздельный сбор, ПЭТ тара.

В настоящее время во всех сферах человеческой деятельности, в разных объёмах, но практически всегда образуются отходы. Особенно много, причём очень разнообразного, мусора или отходов образуется в «быту» (ТБО-твёрдые бытовые отходы)[1–5]. В данной статье рассмотрим возможные варианты их использования, утилизации и сбора. Раздельный сбор мусора бесспорно нужен, но необходимо обозначить критерий «раздельности» [1,5]. Экономически нецелесообразно, например, собирать отдельно ПЭТ-тару (бутылки и прочее) в зависимости от цвета, формы, этикетки, бывшего внутреннего содержания и прочего. А ведь надо учесть, что скапливающийся в наших домах мусор (ТБО), чрезвычайно разнообразен. И даже при наличии самой тщательной сортировки для его переработки (утилизации) требуется применять специальные, практически чаще всего особые технологии, призванные обезвредить опасные вещества и не допустить засорения (загрязнения, уничтожения) окружающей среды. Эти конкретные процессы и технологии подбираются в зависимости от состояния, степени сортировки, количества, хранения ТБО и экологической опасности составляющих бытового мусора[1–5].

Подлинным бедствием для окружающей среды (экологии окружающей среды) стала пластиковая тара, в первую очередь бутылки ПЭТ[4]. При самом простом и экономически целесообразном сжигании она выделяет в атмосферу большое количество вредных веществ и образует токсичную (для почвы) золу. Нет проблемы

очистить газовые выбросы, но это дополнительное оборудование, материальные и энергетические затраты. А главное, токсичный шлак, для захоронения которого нужны специальные полигоны. Как результат: количество отходов достаточно сильно уменьшается (особенно по объёму), но это не принципиально (всё равно они есть и только срок заполнения полигона отходов (уже специального) увеличивается).

Парадоксальная ситуация получается. С одной стороны ПЭТ-бутылка практически безвредна: 100 лет разлагается, не растворяется, практически не загрязняет почву... Куча гниющих яблок высотой 2 м, выброшенная в лес коллективно дачниками-садоводами, гораздо опаснее и вреднее (это же фактически биологический рассадник заразы) для леса и экологической обстановки вокруг. Но мусор есть мусор, как бы он не был «безвреден». Он нарушает взаимосвязи в экологической системе, занимает нужное «чужое» место, создаёт свои экологические ветви. Количество переходит в качество. Обилие мусора (в значительной степени ПЭТ-бутылок) в лесах, рядом с водоёмами и в самих водоёмах делает своё чёрное дело. В бутылки попадает влага, заводится разная живность, под действием компонентов почвы потихоньку вымываются пластификаторы. Тихое, но упорное воздействие на экосистему природной среды идёт непрерывно.

Так что же делать?! Мусор потихоньку «душит» нас. Возможно, стоит приглядеться повнимательнее к при-

роде и использовать её опыт [1–3]. Без отходов не обходится практически любая деятельность и любые экологические, природные, геологические процессы. Как природа справляется и что делает (во многих случаях уже справлялась и делала) в различных экосистемах и разных ситуациях.

Во многих случаях не обходилось без «складирования» впрок (как правило, достаточно чистых и однородных компонентов): песок, известняк (отходы древних морей), торф, газ, нефть (будем считать верной биологический процесс их образования) и прочее.

Но как правило, (и этот опыт нам важнее) отходы использовались и используются по биологической цепочке, с пользой и без потерь особых ненужных. Всё идёт на пользу общей экосистеме с минимальной затратой энергии в первую очередь.

На примере ПЭТ-бутылок (в первую очередь), используя опыт и достижения отечественных учёных, изобретателей и рационализаторов, исследования и работы, проведённые в МГАКХИСе и Экологическом центре ОВОП г. Москвы, попытаемся рассмотреть подходы, возможные технологии, организационные пути для утилизации (а в основном практически прямого использования) ПЭТ-бутылок.

Мы привариваем (или приклеиваем) крышку к донышку ПЭТ-бутылки. Получаем готовый элемент для системы полива и дренажа. Лёгкий, прочный, надёжный, компактный, дешёвый, долговечный (ПЭТ-бутылка разлагается 100 лет). Система легко собирается и разбирается, легко модернизируется и модифицируется. Проверена в обоих вариантах в условиях дачного участка. Если производителей ПЭТ-тары обязать (стимулировать) выпрессовывать изначально крышку на донышке, то мы повторим природный принцип: отходы одного процесса сразу становятся элементом другой системы (устройства) без всяких доработок. Практически нужна минимальная сортировка ТБО, не имеют значения ни цвет, ни бывшее содержимое, не требуется мыть. В принципе, нет особой проблемы и приварить (приклеить) крышку к донышку.

При строительстве (особенно дорожном), при ремонте, при различных авариях (природных, дорожных, других) и во многих других ситуациях применяют блоки аварийного ограждения или компактные легкопереносимые аварийные знаки. В настоящее время это как правило линейные объёмные полимерные блоки или лёгкие полые полимерные цилиндры или конуса. На основе ПЭТ-бутылок были разработаны конструкции — аналоги вышеуказанных устройств, которые используют ПЭТ-бутылки непосредственно, без всяких

«переделок» (требуется только общая покраска блока, устройства, знак). При полностью похожей функциональности устройства из ПЭТ-бутылок имеют преимущество: легко разбираются и собираются, удобны для транспортировки; легко, просто и дёшево ремонтируются.

Для безопасности на дорогах всё более широкое применение получают разделительные цветные столбики, которые в настоящее время делают преимущественно из пластика. Имеются технологии изготовления таких столбиков, использующая в качестве базовых элементов 3 ПЭТ –бутылки. Плоскую базу-основание для столбика тоже возможно изготовить из мятых некондиционных ПЭТ-бутылок (но здесь уже требуется «переработка»: раздробить, расплавить, спрессовать).

При строительстве дорог, при благоустройстве дворовых территорий и при многих других планировочных земляных работах надо очень часто и в больших объёмах (большие площади) укреплять от размыва дождями и тальми водами откосы. Делается это с помощью георешёток, которые изготавливаются из дерева (досок), пластика, металла (чаще всего крупная сетка), льются из бетона. В настоящее время применяют массово чаще всего георешётки из пластика. Имеются простые, надёжные и дешёвые технологии (есть патенты) по изготовлению лёгких, дешёвых, долговечных, простых по конструкции георешёток из ПЭТ-бутылок. Сортировка только по диаметру. Оборудование простое, отечественное, надёжное. Возможно несколько вариантов (для разных условий) конструкций.

Максимальное использование ПЭТ-бутылок очень перспективное и нужное дело, но (к сожалению) битых, мятых, разорванных и другим способом испорченных бутылок тоже много. И поэтому дробление и переработка ПЭТ-бутылок как полимерного материала остаётся актуальной тоже. Достаточно безопасная и практически приемлемая утилизация пластиковых бутылок производится преимущественно методом плавления [4]. При использовании этого метода вред для окружающей среды при правильно подобранных технологиях можно сделать экологически и экономически приемлемым. Чтобы исключить достаточно тщательную сортировку ПЭТ-бутылок, разработаны технологии, где в подборе добавок и сочетании в равной последовательности разных производственных приёмов можно получить технологическую массу для прессования различных изделий технического назначения. Для пищевой тары и изделий, контактирующих с кожей человека этот материал не пригоден. А вот бордюрный камень (бруски), тротуарная плитка, простейшая парковая скульптура, уличные вазоны, дорожные водосливы и многое другое получают отличного качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воскоњьян В. Г. Пути снижения загрязнения окружающей среды твердыми отходами // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 9 — С. 30–34 Научный журнал
2. Кнатько В. М., Кнатько М. // Новые способы переработки твердых бытовых отходов / Кнатько В. М., Кнатько М. В., Копылов А. М., Барков В. М. // ЖКХ. — 2003. — № 6, ч. 1. — С. 59–61.
3. Марьин В. В., Рисник В. В. // О концепции комплексной переработки отходов потребления / Марьин В. В., Рисник В. В., Писаренко В. Н., Тимофеев В. Б. // Сборник трудов Междунар. науч.-практ. конф. «Отходы-2001: Индустрия переработки и утилизации» (В рамках 2-й специализированной выставки «Индустрия переработки и утилизации. Отходы — 2001»), Москва, 27–30 марта 2001 г. — М.: Изд-во Продгарант-ВИЭШ, 2001. — С. 59–65.
4. Евсей А. В., Прокопчук Н. Р. // Способ утилизации бытовых отходов полиэтиленерефталата // Энерго- и материалосберегающие экологически чистые технологии: материалы VI междунар. науч.-техн. конф., [Гродно, 1–2 нояб. 2005]. В 2 ч. Ч. 1. — Гродно: ГрГУ, 2006. — С. 185–191. — Библиогр.: 7 назв.
5. Федеральный закон от 24.06.1998 N89-ФЗ (ред. от 29.07.2018) «Об отходах производства и потребления»

© Мамина Диня Халиловна (svr-nl@yandex.ru), Рыков Ростислав Станиславович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



РОЛЬ С-КОНЦЕВОГО УЧАСТКА ОПУХОЛЕВОГО СУПРЕССОРА P14ARF В АКТИВАЦИИ НЕСЕЛЕКТИВНОЙ АУТОФАГИИ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

THE ROLE OF C-TERMINAL SEGMENT OF THE TUMOR SUPPRESSOR P14ARF IN THE ACTIVATION OF NONSELECTIVE AUTOPHAGY IN HUMAN CELLS

A. Soloviev
A. Budina
T. Anaschenkova

Summary. The article presents data on the determination of the area of the tumor suppressor protein ARF, responsible for the activation of non-selective autophagy in human cells. In experiments on osteosarcoma cells it was shown that activation of nonselective ARF-mediated autophagy occurs with the participation of C-terminal portion of p14ARF protein. The deletion of the C-terminal area disrupts ARF-mediated autophagy in tumor cells.

Keywords: autophagy, tumor suppressor, ARF, deletion.

Соловьев Александр Семенович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Aleksolo46@yandex.ru*

Будина Анна Павловна

*К.м.н., стажер-исследователь, «Институт Вистар»,
Филадельфия, США*

Анащенко Татьяна Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

Аннотация. В статье представлены данные по определению участка белка опухолевого супрессора ARF, ответственного за активацию неселективной аутофагии в клетках человека. В экспериментах на клетках остеосаркомы показано, что активация неселективной ARF-опосредованной аутофагии происходит с участием С-концевого участка белка p14ARF. Делеция С-концевого участка нарушает ARF-опосредованную аутофагию в опухолевых клетках.

Ключевые слова: аутофагия, опухолевой супрессор, ARF, делеция.

Актуальность проблемы

Опухолевый супрессор ARF (от английского Alternative Reading Frame — альтернативная рамка считывания) кодируется локусом INK4a/ARF, который находится на коротком плече 9 хромосомы человека [4]. Это второй по частоте встречаемости мутантный ген в опухолях человека после гена TP53, кодирующего опухолевый супрессор p53 [13]. ARF человека содержит на своем N-конце два метионина в 1 и 42 положениях. Инициация трансляции может начинаться с любого из них в результате чего могут синтезироваться полноразмерный белок 1–173 ARF и укороченная форма 42–173 ARF. Преимущественной формой p14ARF в клетках является белок с размером 14кДа и инициацией трансляции с метионина в 42 положении — 42–173 ARF. Наиболее изученной биологической функцией ARF является его роль в стабилизации опухолевого супрессора p53. Индукция ARF стабилизирует опухолевый супрессор p53, что приводит к остановке клеточного цикла и запрограммированной гибели клетки [1, 3]. Однако несмотря на имеющееся мнение, что ARF подавляет развитие опухоли посредством стабилизации p53, накапливается все больше данных, указывающих на существование p53-независимых функций белка ARF [5,15]. Повышение его экспрессии останавливает деление клеток, приводит к апоптозу при отсутствии в них p53 [8].

Потеря функции опухолевого супрессора ARF является необходимым условием трансформации нормальных клеток в опухолевые [4]. Данные наблюдения привели к активному поиску механизмов, с помощью которых ARF подавляет развитие опухолей.

В последние годы активно изучается участие опухолевых супрессоров в регуляции аутофагии [5,9,11]. Повышенный интерес к изучению аутофагии связан с тем, что она вовлечена во многие патологические процессы, в том числе канцерогенез [6,11,14]. Показано, что эффективная работа некоторых опухолевых супрессоров зависит от их способности активировать аутофагию, которая, в свою очередь, обладает различными механизмами противоопухолевой защиты [2]. Экспериментальные исследования на опухолевых клетках свидетельствуют о влиянии опухолевого супрессора ARF на индукцию аутофагии [5,12]. Однако до настоящего времени нет ясного понимания как ARF регулирует этот процесс, каковы молекулярные механизмы ARF-опосредованной аутофагии.

Цель исследования

Целью исследования явилось определение участка белка p14ARF, ответственного за активацию аутофагии у человека.

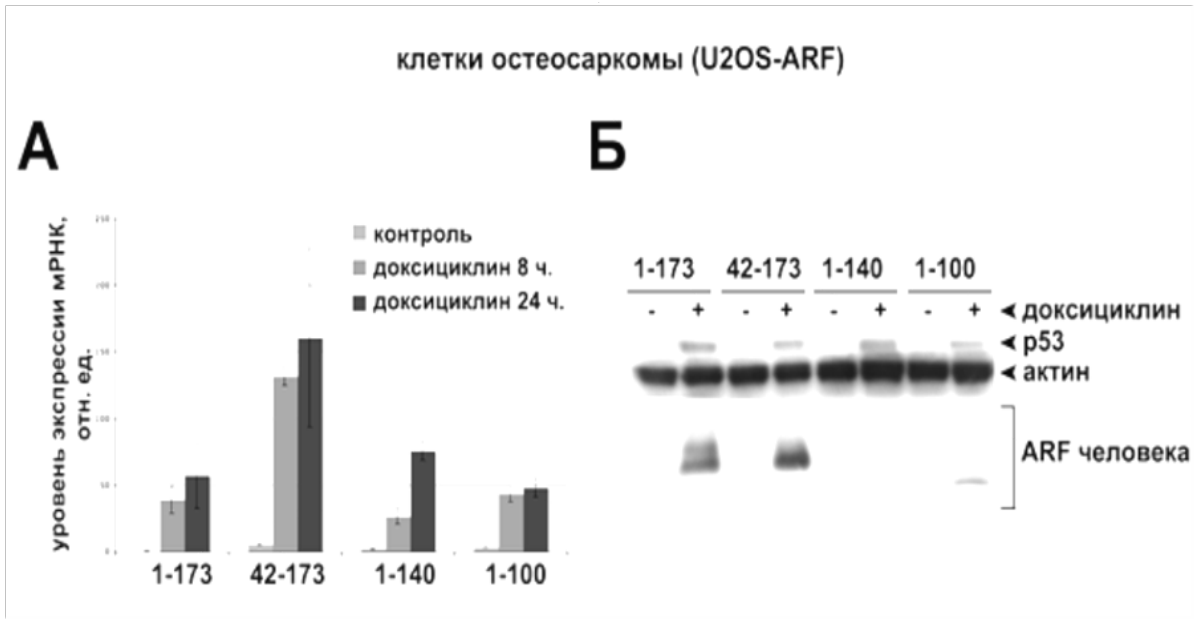


Рис. 1. Оценка индуцируемой доксициклином экспрессии p14 ARF и его мутантных форм в клетках остеосаркомы

Материалы и методы

В работе была использована клеточная линия остеосаркомы человека U2OS-ARF и клетки аденокарциномы поджелудочной железы Саран2. На основе мРНК, выделенной из клеток Саран2, получали кДНК р14ARF полно-размерной формы ARF(1–173). Используя полученную кДНК в качестве матрицы, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и специфических праймеров, была генерирована укороченная форма ARF, а также два С-концевых делеционных мутанта 1–140 ARF и 1–100 ARF. Все эти формы клонировали в плазмиду рGEM-I Easy (рGEM-I Easy Vector System, Promega, США). Полученные векторы трансфецировали в клетки остеосаркомы для создания четырех различных клеточных линий. Чтобы добиться регулируемой экспрессии генов для каждого варианта ARF(1–100, 1–140, 42–173, 1–173) были созданы клеточные линии остеосаркомы, содержащие тетрациклин-регулируемую систему экспрессии генов. Инкубация U2OS-ARFклеток в присутствии доксициклина приводит к повышению экспрессии гена белка ARF, что облегчает изучение этого опухолевого супрессора [12]. Экспрессию белков в клеточных лизатах определяли методом иммуноблоттинга. Уровень аутофагии оценивали иммунофлуоресцентным методом по локализации белка LC3 меченого флюорохромом GFP и деградации белка р62. Известно, что активация аутофагии приводит к деградации адаптора аутофагии белка р62, который входит в состав аутофагосомы и деградирует в процессе аутофагии. Активация аутофагии приводит к накоплению белка LC3 аутофагосомами, что также свидетельствует

об активации ARF-опосредованной аутофагии. Все это делает белки р62 и LC3 хорошими маркерами для изучения динамики процесса аутофагии [7,10].

Формирование аутофагосом анализировали с помощью конфокальной микроскопии, используя микроскоп Nikon E 600. Статистическую достоверность различий оценивали путем расчета t критерия Стьюдента в программе SigmaProt V.10. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Для доказательства получения клеточных линий остеосаркомы с доксициклинзависимой экспрессией р14ARF и его концевых мутантов было проведено определение экспрессии генов путем измерения соответствующих мРНК методом количественной ПЦР в реальном времени с использованием праймеров, специфичных для этих генов. Результаты исследований показали повышение уровня экспрессии всех форм р14ARF (рис. 1-А). Определение уровня белков методом иммуноблоттинга указывало, что все мутантные гены экспрессируются в клетках U2OS-ARF и индуцируют одинаковый уровень стабилизации р53, что свидетельствует об их функциональности (рис. 1-Б.)

Убедившись, что полученные клеточные линии остеосаркомы способны экспрессировать р14ARF и его С-концевые мутанты, в последующих опытах было проведено сравнение уровня аутофагии в клетках U2OS-ARF

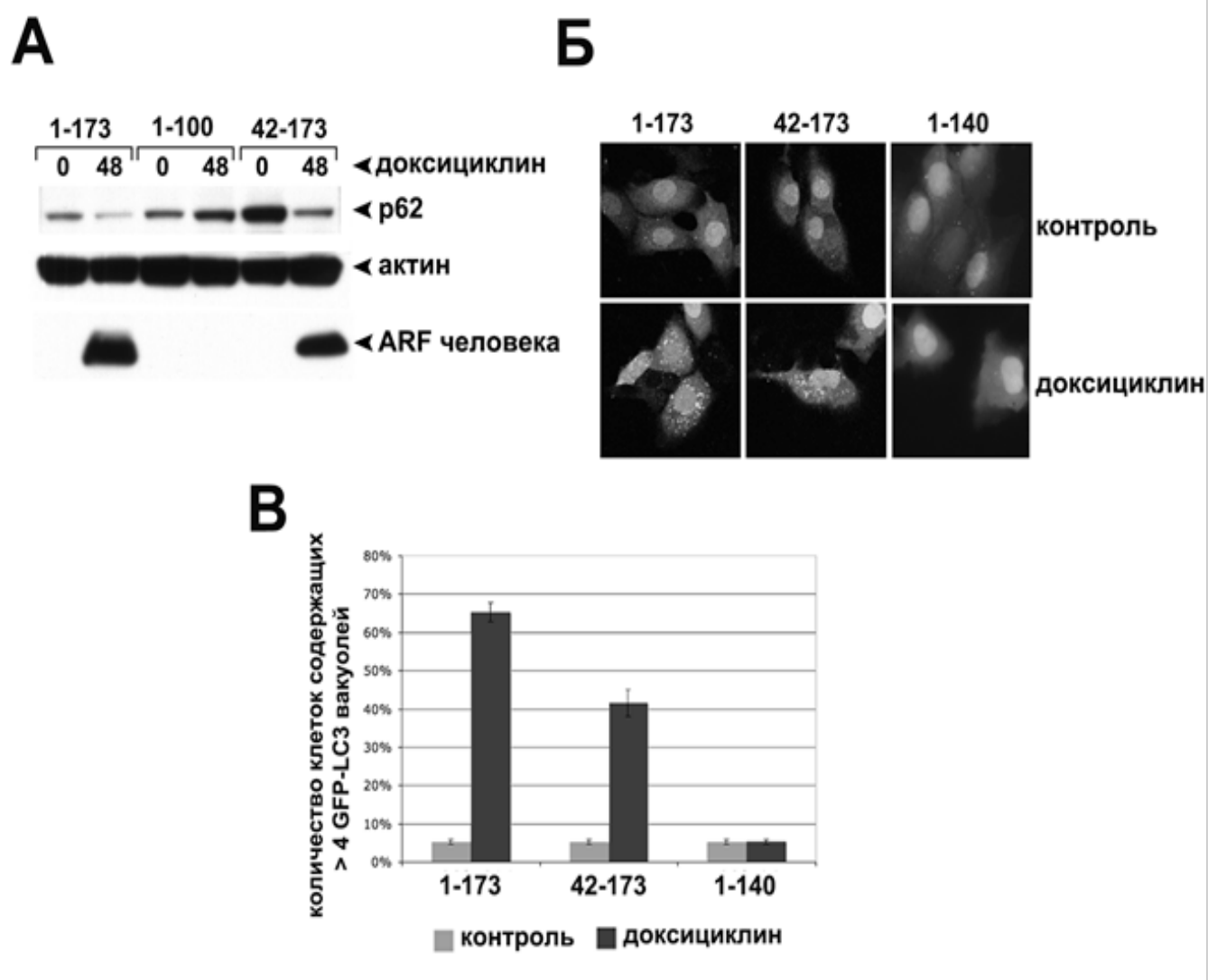


Рис. 2. Измерение аутофагии в клетках U2OS-ARF в результате индукции различных форм р14ARF доксициклином

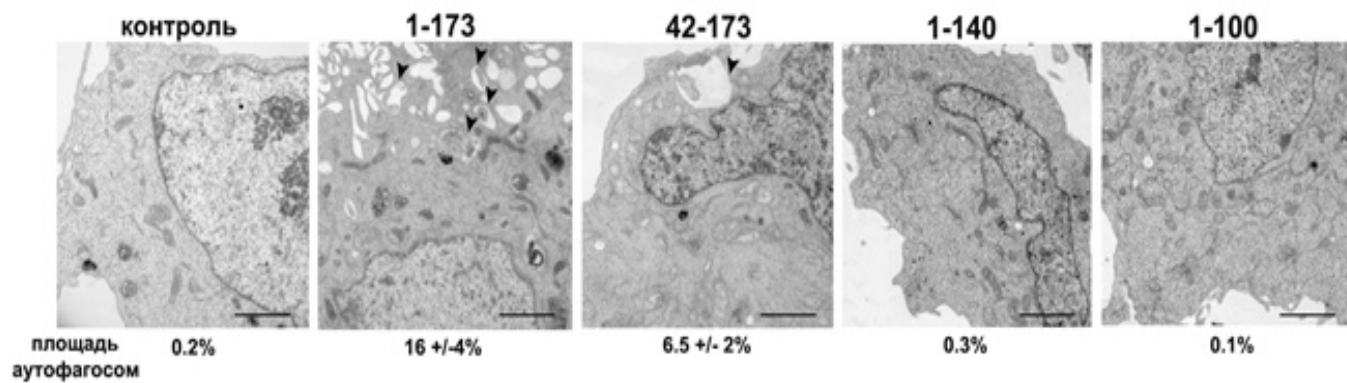


Рис. 3. Анализ уровня аутофагии в клетках U2OS-ARF после индукции ARF доксициклином. Цифрами указаны средние значения площади аутофагосом по трем повторам и стандартные ошибки среднего

с доксициклинзависимой экспрессией 1–173 ARF и укороченной формы 42–173 ARF с уровнем аутофагии, наблюдаемым после активации делеционных мутантных форм. Была проанализирована динамика изменений маркера p62 в клетках U2OS-ARF, инкубированных с доксициклином в течение 48 часов методом иммуноблоттинга. Выявлено, что индукция 1–173 и 42–173 ARF приводит к деградации белка p62, которой не наблюдалось при активации 1–100 ARF (рис. 2-А).

При оценке аутофагии иммунофлуорисцентным анализом по локализации белка LC3 слитого с флюорохромом GFP установлено, что экспрессия 1–173 и 42–173 ARF в клетках остеосаркомы увеличивало образование ярких, зеленых гранул вследствие вовлечения белка LC3-GFP в состав аутофагосом, что подтверждает ARF-опосредованный характер аутофагии. В то же время клетки с активированным 1–100 или 1–140 ARF сохраняли диффузную зеленую окраску (рис. 2-Б). Подсчет GFP-LC3-позитивных клеток показал, что 1–173 и 42–173

ARF способны эффективно стимулировать аутофагию, в отличие от мутантной формы 1–140 ARF, которая оказалась дефектной по данному процессу (рис. 2-В).

Электронная микроскопия также выявила значительную аккумуляцию аутофагосом после увеличения экспрессии 1–173 и 42–173 ARF, в то время как индукция 1–100 и 1–140 ARF не активировала формирование аутофагосом (рис. 3).

Заключение

На основании полученных данных можно констатировать следующее. Делеция концевой участка гена опухолевого супрессора p14ARF не исключает его экспрессию в опухолевых клетках. В то же время активация неселективной ARF-опосредованной аутофагии у человека происходит только с участием С-концевого участка белка p14ARF, являющегося имманентной составляющей этого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов В.Ф., Шулина Л.В., Васильева И.М., и др. Некоторые аспекты канцерогенеза, связанные с генетическими и эпигенетическими факторами // *Успехи современной биологии*. — 2018. — Т. 138. — № 5. — С. 427–445.
2. Рябая О.О., Егорова А.В., Степанова Е.В. Роль аутофагии в механизме гибели опухолевых клеток // *Успехи современной биологии*. — 2015. — Т. 135. — № 2. — С. 177–188.
3. Пимкина Ю.С., Доросевич А.Е. Роль опухолевого супрессора ARF в онкогенезе // *Архив патологии*. — 2009. — Т. 71. — № 1. — С. 60–63.
4. Aram Ko, Su Yeon Han, Jaewhan Song. Regulatory network of ARF in cancer development // *Molecules and Cells*. — 2018. — № 41 (5). — P. 381–389.
5. Fontana R., Vivo M. Dynamics of p14 ARF and focal adhesion kinase-mediated autophagy in cancer // *Cancers*. — 2018. — № 10. — P. 221.
6. Galluzzi L., Bravo-San Pedro JM, Kroemer G. Autophagy mediates tumor suppression via cellular senescence // *Trends in cell biology*. — 2016. — № 26 (1). — P. 1–3.
7. Hai-Ming Zhang, Shi-Peng Li, Yao Yu, et al. Bi-directional roles of IRF-1 on autophagy diminish its prognostic value as compared with Ki67 in liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Oncotarget*. — 2016. — № 7 (25). — P. 37979–37992.
8. Kotsinas A, Papanagnou p, Evangelou K., et al. ARF: a versatile DNA damage response ally at the crossroads of development and tumorigenesis // *Front Genet*. — 2014. — 5:236.
9. Lee E., Wei Y., Zou Z., et al. Genetic inhibition of autophagy promotes p53 loss-heterozygosity and tumorigenesis. — 2016. — № 7 (42). — P. 67919–67933.
10. Moscat J., Karin M., Diaz-Meco M.T. P62 in cancer: signaling adaptor beyond autophagy // *Cell*. — 2016. — № 167 (3). — P. 606–609.
11. Mrakovcic M, Fronlich LF. P-53 — mediated molecular control of autophagy in tumor cells // *Biomolecules*. — 2018. — № 8 (2).
12. Pimkina J., Humbey O., Zilfou J.T., et al. ARF induces autophagy by virtue of interaction with Bcl-xl // *Journal of biological chemistry*. — 2009. — № 5 (284). — P. 2803–2810.
13. Saporita A.J., Maggi L. B., Apicelli A. J., et al. Therapeutic targets in the ARF tumor suppressor pathway // *Curr Med Chem*. — 2007. — № 14 (17). — P. 1815–1827.
14. Singh SS, Vats S, Chia AY., et al. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer // *Oncogene*. — 2018. — № 37 (9). — P. 1142–1158.
15. Vivo M, Fontana R, Ranieri M, et al. P14 ARF interacts with the focal adhesion kinase and protects from anoikis // *Oncogene*. — 2017. — № 36 (34). — P. 4913–4928.

© Соловьев Александр Семенович (Aleksolo46@yandex.ru), Будина Анна Павловна, Анащенко Татьяна Александровна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

АЛГОРИТМЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

STABILIZATION ALGORITHMS

A. Bruskov
I. Nazarov
S. Relich
G. Filyaev
A. Eremin

Summary. In this article we will discuss different regulators, common principles of their work and customization analysis. As example, I will use simple automatic feedback system of regulating shown on picture 1. On this picture block R is called regulator, P — object of regulating (eng. process), r — controlling effect or installation, e — signal of mismatch or error, u — regulator output value, y — regulated value.

Keywords: optimal control, discrete systems, approximate control improvement methods, PID controller, error, linear-quadratic controller, Kalman filter, tuning algorithms, simulation, quadcopter.

Брусков Артем Алексеевич

Мытищинский филиал Московского государственного
 технического университета им. Н.Э. Баумана
 bruskov.art@yandex.ru

Назаров Илья Юрьевич

Мытищинский филиал Московского государственного
 технического университета им. Н.Э. Баумана
 x359o@icloud.com

Релич Стефан Тривунович

Мытищинский филиал Московского государственного
 технического университета им. Н.Э. Баумана
 s.relitch2013@yandex.ru

Филияев Григорий Алексеевич

Мытищинский филиал Московского государственного
 технического университета им. Н.Э. Баумана
 gfilyaev@yandex.ru

Еремин Алексей Витальевич

Мытищинский филиал Московского государственного
 технического университета им. Н.Э. Баумана
 erem1996@yandex.ru

Аннотация. В данной статье будут рассмотрены различные регуляторы, описаны общие принципы их работы и анализ сложности настройки. Для примера будет использована простейшая система автоматического регулирования с обратной связью, показанная на Рис. 1. В ней блок R называют регулятором, P — объектом регулирования (от слова Process), r — управляющим воздействием или установкой, e — сигналом рассогласования или ошибки, и выходной величиной регулятора, y — регулируемой величиной. А также описан механизм синтеза регуляторов и их настройки, и получения необходимых сведений для работы с регуляторами в режиме автоматической настройки что позволит в дальнейшем создать систему для автоматической настройки и даже смены настроек на ходу, а также для и перестройки на ходу большого числа мультироторных систем.

Ключевые слова: оптимальное управление, дискретные системы, приближенные методы улучшения управления, ПИД-регулятор, ошибка, линейно-квадратичный регулятор, фильтр Калмана, алгоритмы настройки, симуляция, квадрокоптер.

Введение

Простейший регулятор — пропорциональный или ПИД-регулятор — это простой усилитель с передаточной функцией $C(s) = K$. Его выход — это ошибка управления $e(t)$, умноженная на коэффициент K. С помощью ПИД-регулятора можно управлять любым устойчивым объектом, однако он дает относительно медленные переходные процессы и ненулевую статическую ошибку. Чтобы убрать статическую ошибку в установившемся режиме, в регулятор вводят интегральный канал с коэффициентом усиления K_i , так что:

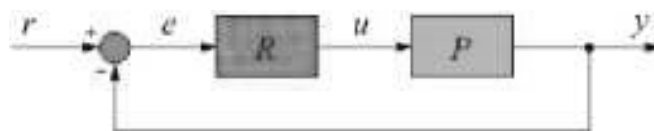


Рис. 1. Топема с обратной связью.

Figure 1. Simple control systems

$$C(s) = K + \frac{K_i}{s}, u(t) = Ke(t) + K_i \int_0^t e(t) dt \quad (1)$$

Такой регулятор называется пропорционально-интегральным или ПИД-регулятором. Интегратор выдает сигнал, пропорциональный накопленной ошибке, поэтому

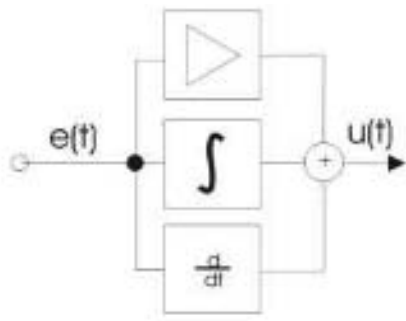


Рис. 2. Упрощенная схема PID-регулятора

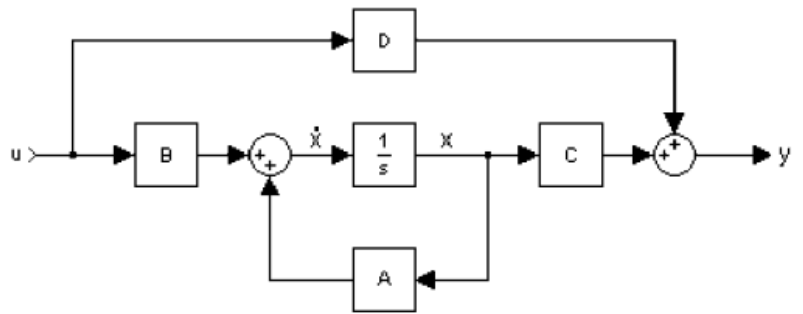


Рис. 3. Структурная схема непрерывной линейной системы, описанной в виде переменных состояния

переходный процесс несколько замедляется. Однако за счет интегрального канала обеспечивается нулевая ошибка в установившемся состоянии при ступенчатом возмущении и ступенчатом изменении задающего сигнала-установки. Для ускорения переходных процессов добавляют дифференциальный канал с коэффициентом усиления K_d :

$$C(s) = K + \frac{K_i}{s} + K_d s, u(t) = Ke(t) + K_i \int_0^t e(t) dt + K_d \frac{de(t)}{dt} \quad (2)$$

Такой регулятор называется ПИД-регулятором (пропорционально — интегрально — дифференциальный). Регуляторы этого типа очень хорошо зарекомендовали себя в практических задачах. Также они встречаются в огромном количестве разнообразных статей и литературы, например [1–3].

Управление по производной — это быстрый способ управления. Сигнал дифференциального канала наиболее важен при изменениях входов и исчезает в установившемся режиме. Он позволяет реагировать не на само увеличение ошибки, а на тенденцию ее изменения, и принять «превентивные меры». Главный недостаток дифференциального канала — большое влияние высокочастотных помех, например, шумов измерений. Для того, чтобы сделать регулятор физически реализуемым, вместо чистого дифференцирования используют инерционное дифференцирующее звено:

$$\tilde{N}(s) = K + \frac{K_i}{s} + \frac{K_d s}{T_d s + 1} \quad (3)$$

где T_d — малая постоянная времени. Чем меньше T_d , тем в большем частотном диапазоне выполняется точное дифференцирование, но сильнее влияют высокочастотные помехи. Для устойчивого объекта можно выбрать коэффициенты регулятора опытным путем, только

выполняя эксперименты с реальным объектом. Процесс настройки получается интеграционным, следовательно, автоматическая настройка требует создания системы машинного обучения.

Линейно-квадратичный регулятор

Линейно-квадратичный регулятор (ЛКР) основан на методе пространства состояний. В пространстве состояний создается модель динамической системы, включающая набор переменных входа, выхода и состояния, связанных между собой дифференциальными уравнениями первого порядка, которые записываются в матричной форме [8]. В отличие от описания в виде передаточной функции и других методов частотной области, пространство состояний позволяет работать не только с линейными системами и нулевыми начальными условиями.

Для случая линейной системы с r входами, q выходами и n переменными состояниями описание имеет вид:

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t) + B(t)u(t) \quad y(t) = C(t)x(t) + D(t)u(t) \quad (4)$$

где $x(\cdot)$ — вектор состояния, элементы которого называются состояниями системы, $y(\cdot)$ — вектор выхода, $u(\cdot)$ — вектор управления, $A(\cdot)$ — матрица системы, $B(\cdot)$ — матрица управления, $C(\cdot)$ — матрица выхода, $D(\cdot)$ — матрица прямой связи.

Алгоритм ЛКР уменьшает объем работы для оптимизации управления [6]. Тем не менее, по-прежнему необходимо вручную задавать параметры функции веса, и сравнивать полученные результаты с необходимым результатом. Это означает, что создание системы управления будет представлять собой итеративный процесс, в котором первоначальная настройка осуществляется

с помощью моделирования, а затем проводится подстройка для получения более точного соответствия. Для дискретной системы, описанной как (5) и P_k находится из предыдущих относительно времени решений матричного дифференциального уравнения Риккати. (6) для граничных условий $P_N = Q$. Важно отметить, что u_N

неопределенно, но что конечно состояние $x - x$ из $Ax_{N-1} + Bu_{N-1}$.

Алгоритм ЛКР, по существу, является автоматизированным способом нахождения соответствующего контроллера для пространства состояний с обратной

$$F_k = (R + B^T P_k B)^{-1} (B^T P_k A + N^T) \quad (5)$$

$$P_{k-1} = A^T P_k A - (A^T P_k B + N)(R + B^T P_k B)^{-1} (B^T P_k A + N^T) + Q \quad (6)$$

$$\ddot{x} = -\frac{S_{\theta} C_{\phi}}{m} u_1, \ddot{y} = \frac{S_{\phi}}{m} u_1, \ddot{z} = -\frac{C_{\theta} C_{\phi}}{m} u_1 + g \quad (7)$$

$$\ddot{x} = \ddot{x}_0 - \frac{S_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} (u_1 - u_{1_0}) - \frac{C_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} u_{1_0} (\theta - \theta_0) + \frac{S_{\theta_0} S_{\phi_0}}{m} u_{1_0} (\phi - \phi_0) \quad (8)$$

$$\ddot{y} = \ddot{y}_0 + \frac{S_{\phi_0}}{m} (u_1 - u_{1_0}) + \frac{C_{\phi_0}}{m} u_{1_0} (\phi - \phi_0) \quad (9)$$

$$\ddot{z} = \ddot{z}_0 - \frac{C_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} (u_1 - u_{1_0}) - \frac{S_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} u_{1_0} (\theta - \theta_0) + \frac{C_{\theta_0} S_{\phi_0}}{m} u_{1_0} (\phi - \phi_0) \quad (10)$$

$$x^{(4)} = \frac{S_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} \ddot{u}_1 - \frac{C_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} u_{1_0} \ddot{\theta} + \frac{S_{\theta_0} S_{\phi_0}}{m} u_{1_0} \ddot{\phi} \quad (11)$$

$$y^{(4)} = \frac{S_{\phi_0}}{m} \ddot{u}_1 + \frac{C_{\phi_0}}{m} u_{1_0} \ddot{\phi} \quad (12)$$

$$z^{(4)} = \frac{\tilde{N}_{\theta_0} \tilde{N}_{\phi_0}}{m} \ddot{u}_1 - \frac{S_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} u_{1_0} \ddot{\theta} + \frac{C_{\theta_0} S_{\phi_0}}{m} u_{1_0} \ddot{\phi} \quad (13)$$

$$\ddot{\phi} = -\dot{\psi} \dot{\theta} * C_{\phi} + \frac{C_{\psi}}{I_{xx}} u_2 - \frac{S_{\psi}}{I_{yy}} u_3 + \frac{I_{yy} - I_{zz}}{I_{xx}} (\dot{\psi} - \dot{\theta} * S_{\phi}) \dot{\theta} * C_{\phi} \quad (14)$$

$$\ddot{\theta} = \frac{\dot{\psi} \dot{\phi}}{C_{\phi}} + \dot{\phi} \dot{\theta} * t_{\phi} + \frac{S_{\psi}}{C_{\phi} I_{xx}} u_2 + \frac{C_{\psi}}{C_{\phi} I_{yy}} u_3 - \frac{I_{yy} - I_{zz}}{I_{xx}} (\dot{\psi} - \dot{\theta} * S_{\phi}) \frac{\dot{\phi}}{C_{\phi}} \quad (15)$$

$$\ddot{\psi} = \dot{\phi} \dot{\psi} * t_{\phi} + \frac{\dot{\phi} \dot{\theta}}{C_{\phi}} + \frac{S_{\psi} t_{\phi}}{I_{xx}} u_2 + \frac{C_{\psi} t_{\phi}}{I_{yy}} u_3 + \frac{1}{I_{zz}} u_4 - \frac{I_{yy} - I_{zz}}{I_{xx}} (\dot{\psi} - \dot{\theta} * S_{\phi}) \dot{\phi} * t_{\phi} \quad (16)$$

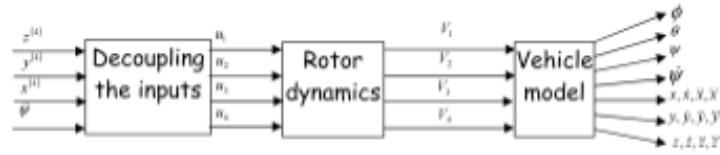


Рис. 4. Схема управления

связью. Поиск правильных весовых коэффициентов ограничивает применение регулятора [5].

1. Программная симуляция

Сейчас основная задача состоит в том, чтобы привести входные переменные к удобному виду. Поскольку управляемыми величинами являются x, y, z, ϕ необходимо получить линеаризованные соотношения между производными $\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}, \dot{\phi}$ [4] (7)

Если взять двойную производную от уравнений (2), получатся следующие формулы: (8), (9), (10), (11), (12), (13).

Уравнение (3) связывают между собой входные переменные u_1, u_2, u_3, u_4 управляемые переменные x, y, z, ψ .

Потребуется следующие соотношения: (14), (15), (16).

Линеаризация уравнений (4) по $\phi_0, \psi_0, u_{2_0} = u_{3_0} = u_{4_0} = 0$ даёт

$$\ddot{\phi} = \frac{C_{\psi_0}}{I_{xx}} u_2 - \frac{S_{\psi_0}}{I_{yy}} u_3 \tag{17}$$

$$\ddot{\theta} = \frac{S_{\psi_0}}{C_{\phi_0} I_{xx}} u_2 + \frac{C_{\psi_0}}{C_{\phi_0} I_{yy}} u_3 \tag{18}$$

$$\ddot{\psi} = \frac{S_{\psi_0} t_{\phi_0}}{I_{xx}} u_2 + \frac{C_{\psi_0} t_{\phi_0}}{I_{yy}} u_3 + \frac{1}{I_{zz}} u_4 \tag{19}$$

Объединение двух наборов уравнений (4) и (5) позволяет вывести отношение между u_1, u_2, u_3, u_4 и x, y, z, ψ (20) и (21).

Эти отношения были получены путём линеаризации относительно условий

$$\phi_0, \theta_0, \psi_0 \tag{22}$$

$$\dot{\phi}_0 = \dot{\theta}_0 = \dot{\psi}_0 = 0 \tag{23}$$

$$u_{1_0} = \frac{m(g - \ddot{z}_0)}{C_{\theta_0} C_{\phi_0}}, u_{2_0} = u_{3_0} = u_{4_0} = 0 \tag{24}$$

Нахождение $\phi_0; \theta_0; \psi_0; z_0$ на каждом шаге достаточно, чтобы преобразовать u_1, u_2, u_3, u_4 в производные $\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}$.

$$\begin{bmatrix} z^{(4)} \\ y^{(4)} \\ x^{(4)} \\ \ddot{\psi} \end{bmatrix} = T * \begin{bmatrix} \ddot{u}_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ u_4 \end{bmatrix} \tag{20}$$

$$T = \begin{bmatrix} -\frac{C_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} & \frac{u_{1_0}}{m I_{xx}} (S_{\theta_0} C_{\phi_0} S_{\psi_0} + C_{\theta_0} S_{\phi_0} C_{\psi_0}) & \frac{u_{1_0}}{m I_{yy}} (S_{\theta_0} C_{\phi_0} S_{\psi_0} - C_{\theta_0} S_{\phi_0} C_{\psi_0}) & 0 \\ \frac{S_{\phi_0}}{m} & \frac{C_{\phi_0} u_{1_0}}{m} \frac{C_{\psi_0}}{I_{xx}} & -\frac{C_{\phi_0} u_{1_0}}{m} \frac{S_{\psi_0}}{I_{yy}} & 0 \\ -\frac{S_{\theta_0} C_{\phi_0}}{m} & \frac{u_{1_0}}{m I_{xx}} (S_{\theta_0} S_{\phi_0} C_{\psi_0} - \frac{C_{\theta_0} C_{\phi_0} S_{\psi_0}}{C_{\phi_0}}) & -\frac{u_{1_0}}{m I_{yy}} (\frac{C_{\theta_0} C_{\phi_0} C_{\psi_0}}{C_{\phi_0}} + S_{\theta_0} S_{\phi_0} S_{\psi_0}) & 0 \\ 0 & \frac{S_{\psi_0} t_{\phi_0}}{I_{xx}} & \frac{C_{\psi_0} t_{\phi_0}}{I_{yy}} & \frac{1}{I_{xx}} \end{bmatrix} \tag{21}$$

$$\dot{X} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} X + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} U$$

$$Y = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} X$$

Последние четыре переменные объявляются входными для системы [3].

2. ПИД-регулятор

Следующие формулы предоставляют вектор состояний и входной вектор:

$$X = [x \ y \ z \ \dot{x} \ \dot{y} \ \dot{z} \ \ddot{x} \ \ddot{y} \ \ddot{z} \ \psi \ \dot{\psi}]^T \quad (25)$$

$$U = [z^{(4)} \ y^{(4)} \ x^{(4)} \ \ddot{\psi}]^T \quad (26)$$

Все переменные состояния должны быть направлены в цепь обратной связи для получения стабильной системы. Даже если сенсоры не могут измерить $\ddot{x}\ddot{y}\ddot{z}$ их оценку всегда можно получить с помощью фильтра Калмана

Система, для которой строятся коэффициенты выглядит следующим образом [7] (см. формулу сверху страницы).

Для подбора коэффициентов можно использовать метод корневого годографа, что, в принципе, позволит автоматизировать процесс подбора коэффициентов Корневой годограф — в теории управления траектория, описываемая на комплексной плоскости полюсами передаточной функции динамической системы при изменении одного из её параметров. Обычно изменяемым параметром является коэффициент усиления системы [10].

Результаты представлены в Таблице 1.

Система, созданная на основе этих коэффициентов, показывает следующие характеристики (рис. 5).

Таблица 1 — Коэффициенты усиления ПИД-регулятора

Обратная связь	x	y	z
x	10		
y	25		
z	24.07		
x	8.07		
y		10	
z		25	
x		24.07	
y		8.07	
z			10
x			25
y			24.07
z			8.07

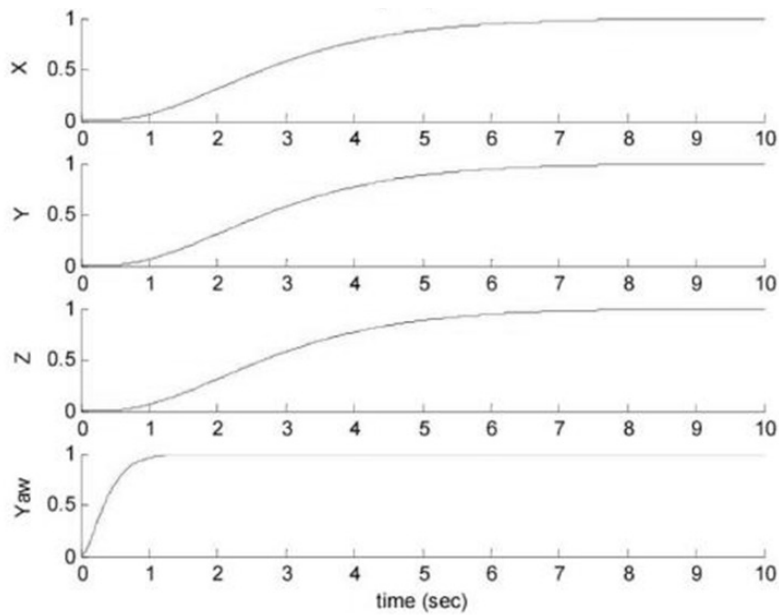


Рис. 5. Результаты для ПИД-регулятора

3. Линейно-квадратичный регулятор

Для составления ЛКР будет удобнее задать новую систему из вектора состояний и вектора входных воздействий

$$X = [x \ y \ z \ \dot{x} \ \dot{y} \ \dot{z} \ \phi \ \theta \ \psi \ \dot{\phi} \ \dot{\theta} \ \dot{\psi}]^T \quad (27)$$

$$U = [u1 \ u2 \ u3 \ u4]^T \quad (28)$$

Данный контроллер стремится минимизировать функцию (26), используя контроллер с обратной связью. Матрицы Q и R — матрицы весов, обычно диагональные. Коэффициенты Q ограничивают амплитуду переменных состояния, коэффициенты ограничивают амплитуду

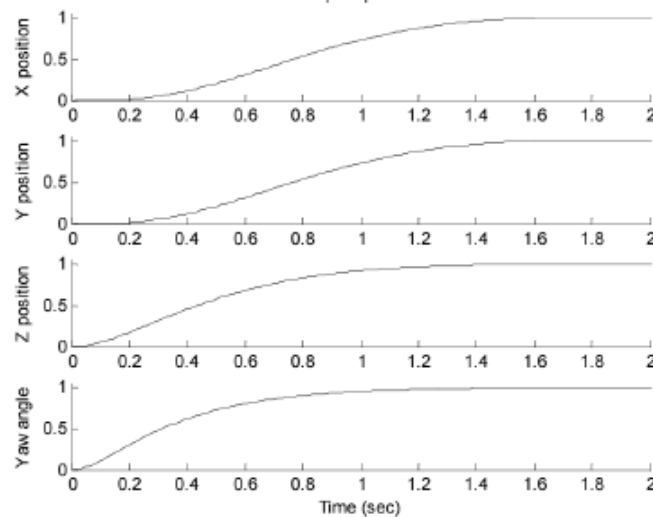


Рис. 6. Результаты для ЛКР

входных переменных. Были выбраны следующие матрицы [2]

$$Q = \begin{bmatrix} 10 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$R = \begin{bmatrix} 0.01 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.1 \end{bmatrix}$$

Коэффициенты в матрице Q не равны единице только для управляемых переменных x, y, z. Основной идеей является максимально быстрая стабилизация в пространстве. Другими словами, основная цель минимизировать b²-норму x, y, z, φ. Умножая соответствующие коэффициенты на 10 делает функцию стоимости более зависимой от них. С такими матрицами контроллер минимизирует b²-норму x, y, z, φ без сильного воздействия на остальные переменные [1].

Как видно из графиков рисунка 6, переход для ЛКР осуществляется плавнее. Но вопрос подбора матриц всё ещё остаётся открытым [9].

Заключение

Данная статья имеет большое значение для понимания принципов работы квадрокоптера, синтеза регуляторов и их настройки. Также в статье были получены необходимые сведения для работы с регуляторами в режиме автоматической настройки, что позволит в дальнейшем создать систему для автоматической настройки и даже смены настроек на ходу. Результаты этой работы планируются к использованию для создания собственного программно-аппаратного комплекса для одновременной автоматической настройки и перестройки на ходу большого числа мультироторных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouabdallah S., Noth A., Siegwan R. PID vs LQ Control Techniques Applied to a Weight augmentation High energy consumption Indoor Micro Quadrotor.
2. Ballas C. Modelling and linear control of quadrotor. — Cranfield 2007.
3. Поляков К. Ю. Теория автоматического управления для "чайников". — Санкт-Петербург, 2008.

4. Математика на пальцах: линейно-квадратичный регулятор.
5. Alderete T. S. "Simulator aero model implementation" NASA Ames Research Center, Moffett Field, California. P. 21. Режим доступа:
6. <http://www.aviationsystemsdivision.arc.nasa.gov/publications/hitl/rtsim/Toms.pdf> (дата обращения 01.09.2018)
7. Luukkonen T. Modelling and control of quadcopter. School of Science, Espoo, August 22, 2011. P. 26. Режим доступа: http://sal.aalto.fi/publications/pdf-files/eluu11_public.pdf (дата обращения 03.09.2014).
8. Castillo P., Lozano R., Dzul A. Stabilisation of a mini rotorcraft with four rotors // IEEE ControlSystemsMagazine. — 2005.
9. G. V. Raffo M. G. O., Rubio F. R. An integral predictive/nonlinear H^∞ control structure for a quadrotor helicopter // Automatica. — 2010. — Т. 46. — С. 29—
10. Brogan W. L. Modern Control Theory. — Toronto, 1991.
11. Bouabdallah S. Murrieri P., Siegwart R. Towards autonomous indoor micro VTOL // AutonomousRobots. — Freiburg, 2005. Режим доступа: <http://ais.informatik.uni-freiburg.de/publications/papers/grzonka09icra.pdf> (дата обращения 03.09.2018)

© Брусков Артем Алексеевич (bruskov.art@yandex.ru), Назаров Илья Юрьевич (x359o@icloud.com),
Релич Стефан Тривунович (s.relich2013@yandex.ru), Филяев Григорий Алексеевич (gfilyaev@yandex.ru),
Еремин Алексей Витальевич (erem1996@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский Государственный Технический Университет им. Н.Э. Баумана

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЯРКОСТНЫХ ГИСТОГРАММ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ДВИЖЕНИЯ ОБЪЕКТОВ НА НЕРЕГУЛИРУЕМЫХ ПЕШЕХОДНЫХ ПЕРЕХОДАХ

USING THE METHOD OF BRIGHTNESS HISTOGRAMS FOR SOLVING THE PROBLEM OF DETECTING THE MOVEMENT OF OBJECTS AT UNREGULATED PEDESTRIAN CROSSINGS

**B. Zharlykasov
E. Chubarkova**

Summary. The article discusses the use of the image recognition algorithm by the method of brightness histograms for solving the problem of detecting the movement of objects at unregulated pedestrian crossings. The use of the method of brightness histograms, combining in itself a method of pattern recognition and cascading classification of objects, is justified. It is shown that the developed algorithm and the program can be used to simulate and study object recognition problems in a traffic flow.

Keywords: recognition, static modeling, object identification, safe crosswalk, histogram method.

Жарлыкасов Бахтияр Жумалыевич

Старший преподаватель, Костанайский
государственный университет имени А. Байтурсынова
bakhtiyarzbj@gmail.com

Чубаркова Елена Витальевна

К.п.н., доцент, директор института инженерно-
педагогического образования РГППУ
ev.chubarkova@gmail.com

Аннотация. В статье рассматривается использование алгоритма распознавания изображений методом яркостных гистограмм для решения задачи детектирования движения объектов на нерегулируемых пешеходных переходах. Обоснованно применение методом яркостных гистограмм, совмещающего в себе метод распознавания образов и каскадной классификации объектов. Показано, что разработанный алгоритм и программа могут быть использованы для моделирования и исследования задач распознавания объектов в потоке дорожного движения.

Ключевые слова: распознавание, статическое моделирование, идентификация объектов, безопасный пешеходный переход, метод гистограмм.

Для решения проблемы обнаружения движения целесообразно использовать алгоритм, сочетающий в себе метод распознавания образов и каскадную классификацию объектов. Пусть задан определенный набор объектов, для каждого из которых необходимо как можно точнее определить, к какой конкретной и заранее определенной категории он относится, то есть классифицировать, разбивая данный набор на подмножества — классы объектов. В этой классификации для увеличения скорости работы определили данные в которые входят классов и их параметры, уникальные свойства классов, которые позволяют отличать эти объекты от объектов другого типа (классов), а также объекты, принадлежность которых к определенному классу неизвестна. В большей степени точность расчета определяет верное распределение объектов по их классам [1].

В качестве механизма определения движения используется метод гистограммы ориентированного оптического потока. Этот дескриптор получает последовательность из 2-х изображений извлекая информацию относительного движения ближайших областей изображений относительно друг друга [2].

Алгоритм распознавания изображений по объектам методом яркостных гистограмм можно условно разделить на определение движения и определения объекта. Для определения движения объекта на изображении проведены предварительные работы по извлечению данных из изображений методом гистограмм, где использовались 300 изображений. Из них тестовых изображений: 260, эталонных: 40. Самое первое изображение, из имеющихся, в каждом классе выбиралось в качестве эталона. Количество уровней дискретизации гистограммы — 16 бин.

Параметры для тестирования: C — число классов изображений; P — число изображений — эталонов в каждом классе; IC — число изображений в каждом классе; BIN — количество уровней дискретизации; $BASE$ — массив значений яркостей гистограмм эталонов.

Следующим этапом является открытие доступа к базе изображений и выбор эталонного изображения пешеходного перехода и пешехода.

С помощью цикла *for* ведется проход (*в первом l : C — по классам, во втором l : p — по изображениям*)

по всем классам, пока эталон не выбран — Р. В нашем случае эталоном будет первое изображение класса.

Переменная P_CC хранит номер класса, в котором содержится эталонный образ. Она будет равна: [0, num2str(C)], если переменная C<10. Иначе P_cc = num2str(C).

Переменная P_pp хранит номер файла в формате bmp, равный [0, num2str(p), '.bmp'], если p<10. Иначе P_pp = [num2str(p), '.bmp'].

Далее в переменную adr записываем изображение — эталон.

road = imread (adr) — считывает эталонное полутоновое изображение в виде массива значений яркостей всех пикселей, размером 112×92.

road = double(road)/255 — делит значения пикселей массива «road» на 255 с двойной точностью в классе данных double (8 байт на число).

Вывод на экран с помощью функции imshow [3] изображение эталона в первой половине окна по вертикали. Номер класса, размеры и номер изображения выводим с помощью функций title, xlabel.

Функция [M, N] = size(road) — возвращает количество строк M и столбцов N в road, как отдельные выходные переменные.

Функция imhist (road,16) в текущем окне строит гистограмму яркостей пикселей выбранного полутонового изображений в 16 бин на основе формулы (1).

Рассмотрим M классов, пусть эти классы допускают представление с помощью эталонных образов Z_1, Z_2, \dots, Z_M . Евклидово расстояние между произвольным вектором образа x и i — м эталоном некоторого класса определяется следующим образом [4]:

$$D_i = \|x - z_i\| = \sqrt{(x - z_i)'(x - z_i)}, (1)$$

где $(x - z_i)'$ — матрица транспонирования.

Классификатор, построенный по принципу минимума расстояния, вычисляет расстояние, отделяющее неклассифицированный образ x от эталона каждого класса, и зачисляет этот образ в класс, оказавшийся ближайшим к нему. Другими словами, образ x приписывается к классу ω_i , если условие $D_i < D_j$ выполняется для всех $j \neq i$.

Imhist характеризуется числом попаданий значений элементов вектора признаков face в j — ые интервалы

с представлением этих чисел в виде столбцовой диаграммы.

Бины предназначены для деления распределенной информации на j столбцов. Высота столбца характеризуется количеством пикселей, попавших в соответствующий интервал. Значение BIN при вызове функции можно не указывать, тогда будут использованы значения по умолчанию: BIN=256 для полутонового изображения и BIN=2 для бинарного изображения [3,5].

После вычисления эталонной гистограммы, необходимо записать полученные значения для каждого бина в новую базу — массив эталонов.

$$\text{BASE}(:, C) = \text{H16};$$

Так как первое изображение мы выбрали в качестве эталона, цикл поиска тестовых изображений начнется со второго изображения в классе:

$I = L+1 : IC$, где IC — число изображений объектов в каждом классе.

Далее подобно блоку выбора эталонного изображения, производим выбор всех тестовых изображений в обычном порядке.

Для каждого выбранного тестового изображения строим гистограмму в 16 бин. С помощью функции hold сохраняем текущий график со всеми его свойствами оси (текущий цвет, стиль линии), чтобы последующие команды построения графика не сбрасывали свой стиль [6].

Задаем нулевой массив DIST для записи расстояний между гистограммами тестовых и эталонными. Расстояние между двумя гистограммами определяется по метрике P1 следующим образом:

$$\text{DIST}(j) = \text{sum}(\text{abs}(\text{HOF} - \text{BASE}(:, j))))$$

С помощью функции stem выводим график расстояния гистограммы тестового изображения от всех эталонных гистограмм в базе BASE(:, j).

В процессе тестирования было выявлено что самым наименьшим расстоянием тестовые изображения имеют с эталонами классов, к которым они принадлежат.

Результатом распознавания (Recognition Result, RR) будет *минимальное значение расстояния между тестовым образом и эталонным*. Чем меньше число, тем ближе изображения, соответственно являются распознанными.

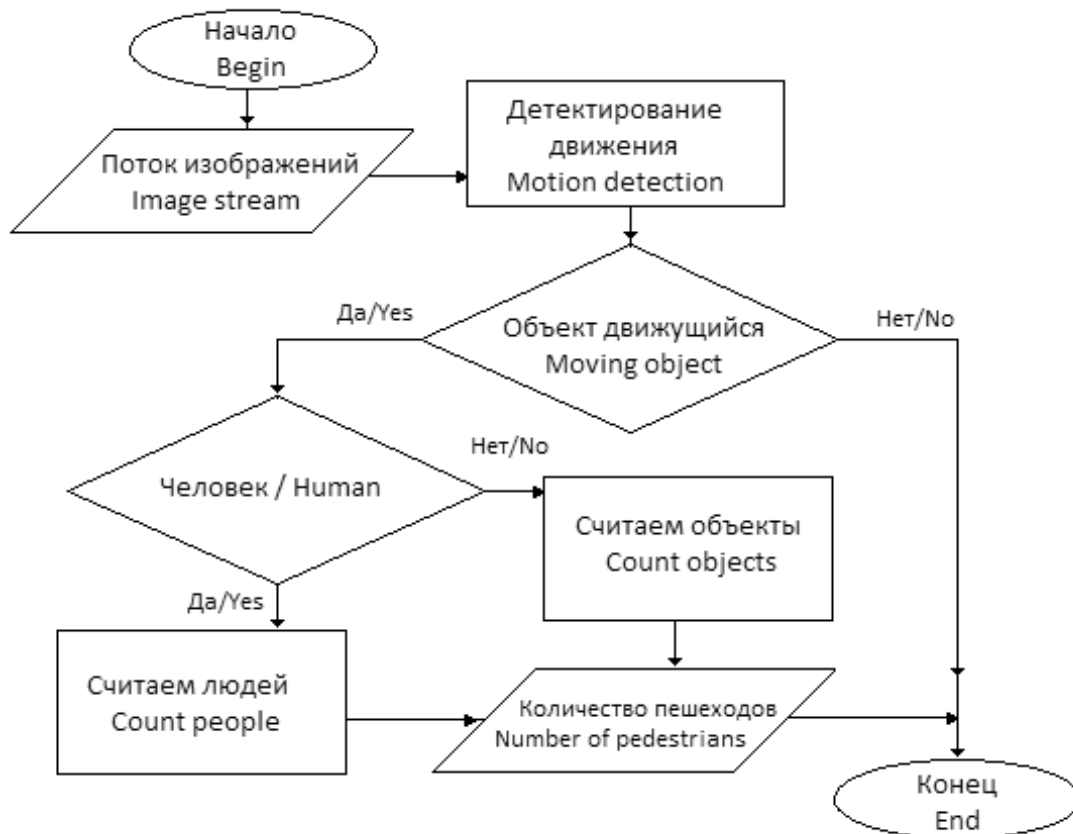


Рис. 1. Метод обнаружения и классификации движений объектов

После проведения работы с эталонами, была получена средняя RR пешеходного перехода. Это используется в качестве отправной точки для определения изменения движения объектов.

В качестве механизма распределения классов использовалась функция, анализа частотных компонентов — вейвлет Хаара [7,8,9]. Распознавание образов достигается благодаря полученным признакам Хаара на основе машинного обучения [9,10], поскольку характерны различия яркости некоторых областей соседних пикселей, которые позволяют точно классифицировать объект. Анализ этого подхода к распознаванию изображений с целью распознавания пешеходов показал, что наиболее удобно сосредоточиться на поиске людей, определении направления движения человека и точной классификации его как идущего к камере и от камеры. Поиск объектов по изображению в модели системы построен по принципу окна сканирования. На основе двух алгоритмов обнаружения движения и классификации объектов на потоке изображений создан метод, который представлен на рисунке 1.

Из рисунка 1 следует, что в результате, когда классификатор работает, все объекты делятся на три класса:

неподвижный объект, движущийся не человек и движущийся человек. Два класса движущегося человека и движущийся не человек отвечает условиям успешного выявления и классификации пешехода.

Синтезированный метод не определяется как алгоритм, поскольку он позволяет использовать только один из алгоритмов, это зависит от сцены, параметров объекта, потока изображений. Адаптивное усиление, предложенное в качестве улучшения алгоритма классификации объектов, показывает хорошую работу при отсутствии помех, которые отключаются во время работы алгоритма обнаружения движения на основе нормального распределения.

ВЫВОД

Разработанный метод и программа могут быть использованы для моделирования и исследования задач распознавания объектов, детектирования движения на изображении, посредством определения яркости выбранных пикселей на области изображения объекта. Рассмотрено использование алгоритма распознавания объектов на изображении методом яркостных

гистограмм для решения задачи детектирования движения объектов на нерегулируемых пешеходных переходах. Обоснованно применение методом яркостных гистограмм, совмещающего в себе метод распознавания образов и каскадной классификации объектов. На основе двух алгоритмов обнаружения движения и классификации объектов на потоке изображений

создан метод, который может быть использован для моделирования и исследования задач распознавания объектов в потоке дорожного движения. Программа может быть широко использована как модельная для обучения специалистов по распознаванию образов, а также как инструмент в практике решения подобных задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарлыкасов Б., Мауленов К. Методы экстракции признаков из изображения для задач поиска и распознавания лиц. Новые информационные технологии в образовании 2018~<26 февраля-3 марта. Екатеринбург. — С. 538–543.
2. Navneet Dalal, Bill Triggs, Cordelia Schmid: Human Detection Using Oriented Histograms of Flow and Appearance. ECCV (2) 2006: 428–441.
3. Гонсалес Р., Вудс Р., Эддинс С. Цифровая обработка изображений в среде MATLAB., Вудс, Эддинс — 2006–616 с.
4. Гонсалес Р., Дж. Ту. Принципы распознавания образов — Изд.: Мир, Москва, 1978. — 414 с.
5. Обработка сигналов и изображений. Список функций Image Processing Toolbox: Анализ изображений: <http://matlab.exponenta.ru/imageprocess/book3/9/imhist.php>
6. Аимбетова Д. Т., Муслимова А. З., Жарлыкасов Б. Ж. Распознавание изображений лиц для идентификации личности — XXXII Международной научной конференции «Актуальные научные исследования в современном мире» — 26–27 декабря 2017 г — с. 164–168.
7. Джордж Стокман, Линда Шапиро. Компьютерное зрение = Computer Vision. // М.: Бином. Лаборатория знаний, 2006. / 752 с. / ISBN5–947–74384–1.
8. Lienhart, R. and Maydt, J., «An extended set of Haar-like features for rapid object detection» // ICIP02, pp. I: 900/903, 2002.
9. Papageorgiou, Oren and Poggio, «A general framework for object detection» // International Conference on Computer Vision, 1998.
10. Viola and Jones, «Rapid object detection using a boosted cascade of simple features», Computer Vision and Pattern Recognition // 2001.

© Жарлыкасов Бахтияр Жумалыевич (bakhtiyarzbj@gmail.com), Чубаркова Елена Витальевна (ev.chubarkova@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Костанайский государственный университет имени А. Байтурсынова

РАЗРЕЖЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ЗАДАЧАХ РАСПОЗНАВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИДЕИ МЕТОДА МОНТЕ-КАРЛО

THE SPARSE REPRESENTATION
OF THE IMAGE IN THE PROBLEMS
OF RECOGNITION WITH
THE USE OF THE IDE
OF THE MONTE-CARLO METHOD

**K. Maulenov
B.Zharlykasov
E. Chubarkova**

Summary. The article presents an express method for recognizing faces, based on the concept of sparse representation of the image, generating randomly distributed points on the face. An algorithm is presented for finding generation with maximum recognition accuracy, based on the idea of a static Monte Carlo simulation. It is shown that the developed algorithm and program can be used to simulate and study the tasks of recognizing people on the phenotype of facial images.

Keywords: face recognition, sparse representation, static modeling.

Мауленов Калыбек Сапарович

Преподаватель, Костанайский государственный университет имени А. Байтурсынова
k_maulenov@inbox.ru

Жарлыкасов Бахтияр Жумалыевич

Старший преподаватель, Костанайский государственный университет имени А. Байтурсынова
bakhtiyarzbj@gmail.com

Чубаркова Елена Витальевна

К.п.н., директор, Институт инженерно-педагогического образования РГПУ(Екатеринбург)
ev.chubarkova@gmail.com

Аннотация. В статье представлен экспресс метод по распознаванию изображений лиц, основанный на концепции разреженного представления изображений, генерации случайно распределенных точек на лице. Представлен алгоритм нахождения генерации с максимальной точностью распознавания, основанной на идее статического моделирования, метода Монте — Карло. Показано, что разработанный алгоритм и программа могут быть использованы для моделирования и исследования задач распознавания людей по фенотипу изображений лиц.

Ключевые слова: распознавание лиц, разреженное представление, статическое моделирование.

Известно, что если исключить из процедур, реализуемых в системах распознавания, подготовку базы эталонов, то основные вычислительные (временные) затраты будут связаны с классификацией исходных образов. В этом случае вычислительная сложность решения задач распознавания в системе распознавания в пересчете на один образ в каждом классе базы данных зависит от значения параметра размерности пространства признаков [1, с. 22–30;].

Изображение может быть представлено вектором признаков значительно меньшим чем исходное пространство при помощи различных подходов [2, с. 538–543;]. Среди которых идея представления изображения в разреженном виде имеет наибольшее количество достоинств [3, с. 388].

Метод Random в основе которого лежат работы [3, 4], является ярким тому доказательством.

В данном подходе «случайным образом» выбирают отдельные пиксели, равномерно распределенные по всему исходному изображению лица, и сводятся

в вектор яркостных признаков. Процедура реализаций данного подхода основана на генераторе равномерно распределенных случайных чисел (с параметрами 0,1), которые перемасштабируются до значений, соответствующих размерам исходного изображения. Полученные таким образом случайные числа определяют координаты пикселей на исходном изображении, значения яркости которых определяют совокупность признаков, представляющих исходное изображение [3, с. 388].

Проведенные эксперименты показали, что взаимная корреляция между всеми парами векторов признаков одного класса показывает не ниже 0.9. Этот факт свидетельствует о возможности использования данного подхода для представления лиц в задачах распознавания при некоторых, относительно небольших, изменениях ракурса лиц по оси «Y», а также при изменениях ракурса лиц по оси «X» и «Z» [3, с. 388].

Таким образом достоинствами подхода, основанного на методологии разреженного представления ИЛ, Random являются:

- ♦ исключение предварительной обработка ИЛ;

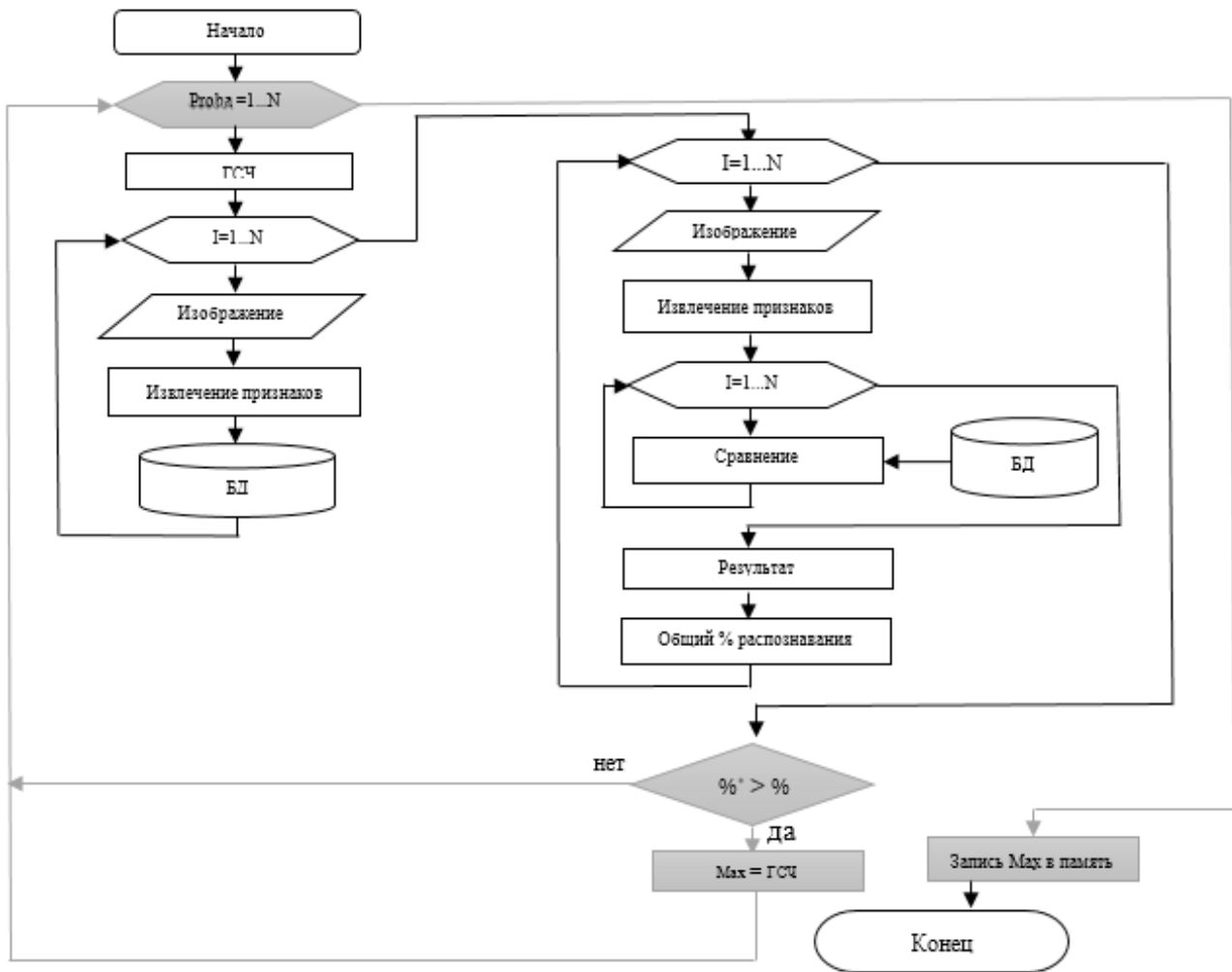


Рис. 1. Алгоритм работы поиска и сохранения наилучшей генерации методом Монте-Карло

- ♦ возможность реконструкции ИЛ по разреженному представлению;
- ♦ инвариантность выделения признаков из ИЛ при пространственных поворотах;
- ♦ инвариантность к размерам исходных изображений.

Достоинства подхода не ограничиваются вышеприведенным списком [5, с. 52–55;].

Если задачу генерации случайных координат на изображение лица свести к задаче решаемой статистическим методом, а точнее статическому моделированию, то в основе статического моделирования лежит метод Монте-Карло.

Как известно в основе самого метода Монте-Карло лежит генерация случайных чисел, которые должны быть равномерно распределены в интервале (0; 1).

И если спроецировать эти данные на решаемую задачу, то в данном случае интервалом будет являться все пространство признаков (размеры изображения), а ограниченной функцией непосредственно лицо человека. Следовательно, задачей необходимой решить является исследование и подбор наилучшей генерации случайных чисел.

Следует отметить, что результат распознавания так же зависят от числа выбранных пикселей, законов распределения по которым генерируются случайные величины, а также от числа выбранных эталонов из исходных данных.

Если число эталонов, закон распределения случайных величин, и число пикселей в программе задаются априори, и их выбор определяется проведенными опытами разработчика (системы распознавания), структурой и характеристиками исходной базы данных, то рас-

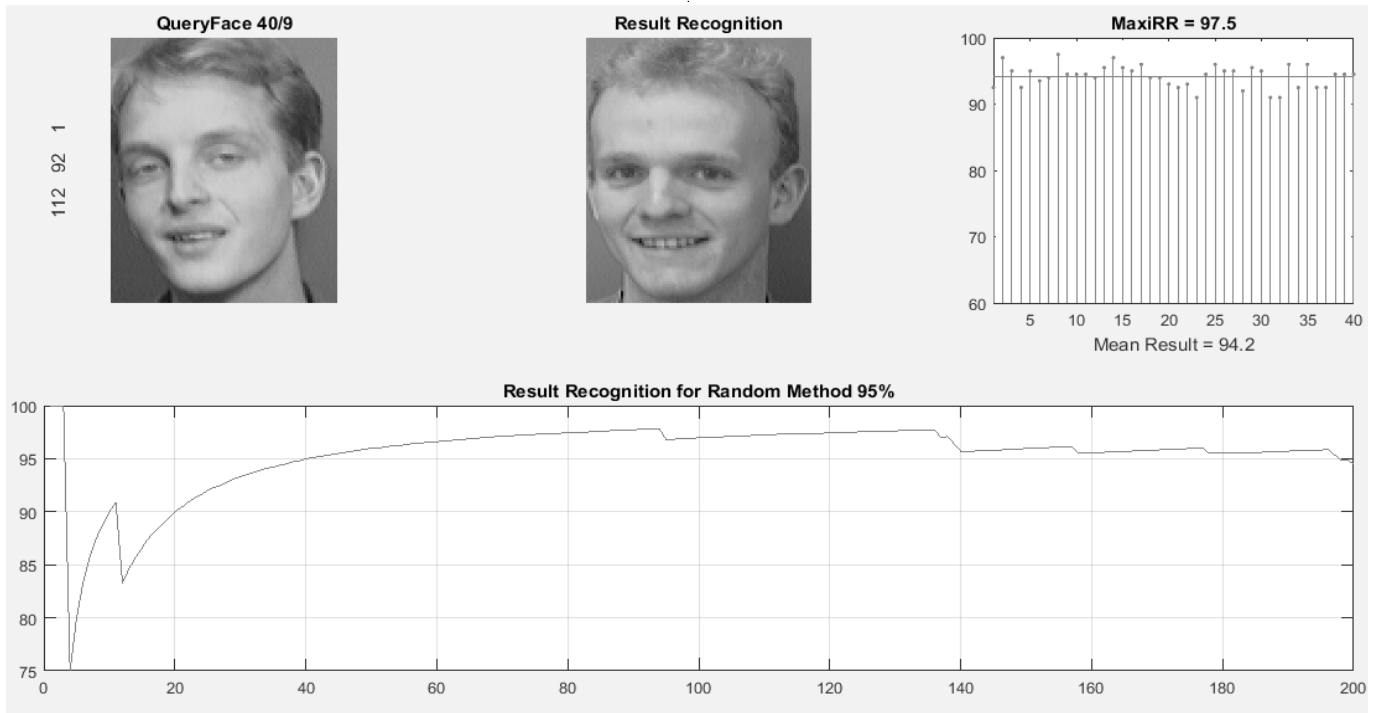


Рис. 2. Нахождение генерации точек с максимальной точностью распознавания

положения точек (пикселей) на поле изображения лица каждый раз определяется генератором случайных величин, и результат распознавания в зависимости от генерации может быть разным. В связи с этим можно увеличить точность распознавания для конкретной базы, к примеру, если это задача контроля доступа, где база эталонов заранее известна, и практически не меняется, путем нахождения такой генерации случайных точек, при которой точность распознавания будет наивысшей. Эти данные можно получить методом многократных экспериментов (метод проб и ошибок) на конкретной базе и путем сравнения результатов распознавания на каждой новой генерации с предыдущим результатом, после сохранением для этой базы той генерации случайных точек при которой получился самый высокий результат. Данный подход непременно требует большого количества экспериментов, задачу можно облегчить, автоматизировав данный процесс, создав программу, которая в автоматическом режиме будет производить все необходимые действия генераций новых точек, сравнивая результаты распознавания на каждой генерации и записывая лучшие результаты. Схема работы подобной программы вместе с этапом регистрации и распознавания будет выглядеть как показано на рисунке 1.

Процесс поиска и сохранения наилучшей генерации методом Монте-Карло происходит следующим образом:

1. В самом начале программы открывается цикл, для многократного повторения процесса обучения

эталонов и распознавания по вновь сгенерированным координатам.

2. Линейно конгруэнтным методом генерируются случайные координаты, для их нанесения на изображение с лицом
3. В цикле, предоставляются эталонные изображения.
4. На поступившее изображение с лицом, наносятся точки со сгенерированными координатами.
5. Извлекаются яркостные значения признаков и записываются в вектор признаков.
6. Получившийся вектор признаков записывается в базу с эталонами.
7. После чего производится процесс распознавания, где на вход представляется очередное изображение, на этот раз тестовое.
8. Затем на это изображение наносятся аналогично как в блоке регистрации ранее сгенерированные координаты случайных точек и извлекаются признаки.
9. После чего снова открывается цикл, где классификатор, производит поиск наиболее близкого изображения. Процесс повторяется для всех эталонных изображении, до завершения цикла.
10. На следующем шаге выводится результат распознавания, и общий процент распознанных лиц. Общий процент (%) равен количеству найденных изображений к общему числу попыток.

11. После этого программа проверяет больше ли новый процент (%) распознавания, чем на предыдущей генерации. Если да, то переменная *max* запоминает эту генерацию, и снова возвращается к новой генерации точек, если нет соответственно программа пропускает присваивание переменной *max* и сразу идет к новой генерации.

Таким образом программа проводит необходимое количество генерации и производит распознавание по этим генерациям, причем количество этих итерации задается разработчиком программы, можно производить до ста и более итерации, и найти таким образом наилучшую генерацию точек для конкретной базы.

Для проведения экспериментов была выбрана база изображений лиц ORL, подготовленная в научно-исследовательской лаборатории компании Olivetti. Содержащая 400 фронтальных изображений 40 человек. В изображениях имеются изменения контраста и яркости фона вокруг лица, разные размеры лиц, повороты головы по осям X, Y, Z до $\pm 30^\circ$, изменения мимики лиц и прорисовки деталей.

Модель выполненных экспериментов выглядит следующим образом:

ORL (40/L/10-L/CV) {Random: 112×92 → 200} [KMP/L1/rank=1]

где значение 40 — число классов, L — число эталонов, 10-L — число тестовых изображений, CV — применение метода кросс-проверки (cross-validation), Random — применяемый метод для экстракции признаков, 112×92 — размеры исходного изображения, 200 — размер вектора признаков, KMP — используемый классификатор, в данном случае Классификатор минимум расстояния (Евклидова расстояние), L1 — метрика, rank — ранк 1.

Как показано на рисунке 2, испытания разработанной программы на базе ORL при проведении сорока различных генерации в автоматическом режиме показала результат равный 97.5%

ВЫВОД

Разработанный алгоритм и программа могут быть использованы для моделирования и исследования задач распознавания людей по фенотипу изображений лиц, фенотип лица, определяется яркостью выбранных пикселей на области изображения лица. Расположение координат пикселей на поле изображения лица определяется генератором случайных чисел в каждом выполненном эксперименте, что и связывает эту программу с методом моделирования Монте-Карло. Программа может быть широко использована как модельная для обучения специалистов по распознаванию образов, а также как инструмент в практике решения подобных задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кухарев, Г. А. Поиск изображений лиц в больших базах данных // Журнал МИР ИЗМЕРЕНИЙ. — 2009. № 4. — С. 22–30.
2. Жарлыкасов Б., Мауленов К. Методы экстракции признаков из изображения для задач поиска и распознавания лиц. Новые информационные технологии в образовании 2018 ~<26 февраля-3 марта. Екатеринбург. — С. 538–543.
3. Г.А. Кухарев, Е. И. Каменская, Ю. Н. Матвеев, Н. Л. Щеголева. Методы обработки и распознавания изображений лиц в задачах биометрии. — Спб.: Политехника, 2013. — с. 388.
4. Беймер, Д. Дж. Распознавание лица под измененной позой // Лаборатория искусственного интеллекта в Техасском университете Массачусетса. — 1993. — с. 6.
5. Мауленов К. С. Современная тенденция структуры систем поиска и распознавания лиц // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Байтурсьновские чтения — 2018» — 2018. — Т. 2. — С. 52–55.

© Мауленов Калыбек Сапарович (k_maulenov@inbox.ru), Жарлыкасов Бахтияр Жумалыевич (bakhtiyarzbj@gmail.com),

Чубаркова Елена Витальевна (ev.chubarkova@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ КОЭФФИЦИЕНТОВ В ПОТОКЕ ЖИДКОСТИ ПО ДАННЫМ АЭРОТРУБНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

SIMULATION OF THE DISTRIBUTION OF HYDRODYNAMIC COEFFICIENTS IN THE FLUID FLOW ACCORDING TO THE AEROTUBE EXPERIMENT

S. Osmukha

Summary. This article presents the formulation of the problem of estimating changes in the resistance coefficients of an element (experimental site) as a function of changes in the angle of attack, changes in the angle of the longitudinal axis (yaw) and velocity roll of an object in an aero tube experiment. Reynolds numbers are used to conduct the aerotube experiment. Calculations are carried out for a water object with respect to angles: α — angle of attack, relative to the projection on the xg axis of the associated coordinate system; β is the yaw angle relative to the projection on the zg axis of the associated coordinate system; γ is the angle of velocity roll of the longitudinal plane of the nozzle relative to the cross section, the projection on the yg axis of the associated coordinate system.

Keywords: angle, aerotube experiment, coefficient, Morlet.

Осмуха Светлана Александровна

Аспирант, преподаватель, Государственный морской университет имени адмирала Ф. Ф. Ушакова
rusalsvetik@mail.ru

Аннотация. В данной статье представлена постановка задачи исследования оценки изменения коэффициентов сопротивления потоку элемента (экспериментальной площадки) как функции изменения угла атаки, изменения угла продольной оси (рыскания) и скоростного крена объекта в условиях аэротрубного эксперимента. Используются числа Рейнольдса для проведения аэротрубного эксперимента. Расчеты проводятся для водного объекта относительно углов: α — угол атаки, относительно проекции на ось xg связанной системы координат; β — угол рыскания относительно проекции на ось zg связанной системы координат; γ — угол скоростного крена продольной плоскости насадки относительно поперечного сечения, проекции на ось yg связанной системы координат.

Ключевые слова: угол, аэротрубный эксперимент, коэффициент, Морле.

Постановка задачи

Путь требуется оценить изменение коэффициентов сопротивления потоку элемента (экспериментальной площадки) как функции изменения угла атаки, изменения угла продольной оси (рыскания) и скоростного крена объекта в условиях аэротрубного эксперимента.

Условия аэротрубного эксперимента пересчитываются на сопротивление ламинарному потоку жидкости по числам Рейнольдса, рассматриваемое как отношение кинетической энергии жидкости вовлекаемой движущимся телом к потерям энергии на характерной длине элемента (по причинам внутреннего трения жидкости).

Классический подход к решению задачи, с учётом кинематики жидкости предусматривает действие со стороны жидкости на площадку гидродинамической силы, которую можно представить в виде суммы двух составляющих: нормальной и касательной, которые вычисляются соответственно, как показано на рисунке 1:

$$q_n = q_{n0} \sin^2 \alpha; \quad (1)$$

$$q_k = q_{k0} \cos^2 \alpha; \quad (2)$$

$$q_{n0} = c_n q S, \quad q_{k0} = c_k q S, \quad (3)$$

где c_n , c_k — безразмерные коэффициенты нормальной и касательной силы;

$q = \rho V_0^2 / 2$ — скоростной напор;

ρ — плотность жидкости;

V_0 — скорость потока;

S — площадь поперечного сечения лобового сопротивления;

α — угол атаки, относительно проекции на ось x_g связанной системы координат;

β — угол рыскания относительно проекции на ось z_g связанной системы координат;

γ — угол скоростного крена продольной плоскости насадки относительно поперечного сечения, проекции на ось y_g связанной системы координат.

Для площадки при числах Рейнольдса Re от 10^3 до $5 \cdot 10^5$ коэффициент c_n лежит в пределах от 1,1 до 1,4, отношение c_k/c_n составляет порядка от 0,01 до 0,05, поэтому при расчете допустимо не учитывать касательную составляющую гидродинамической силы.

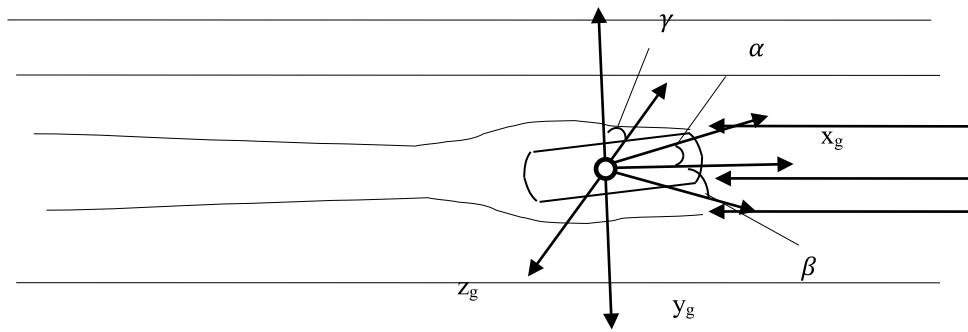


Рис. 1. Модель взаимодействия площадки и потока от винта

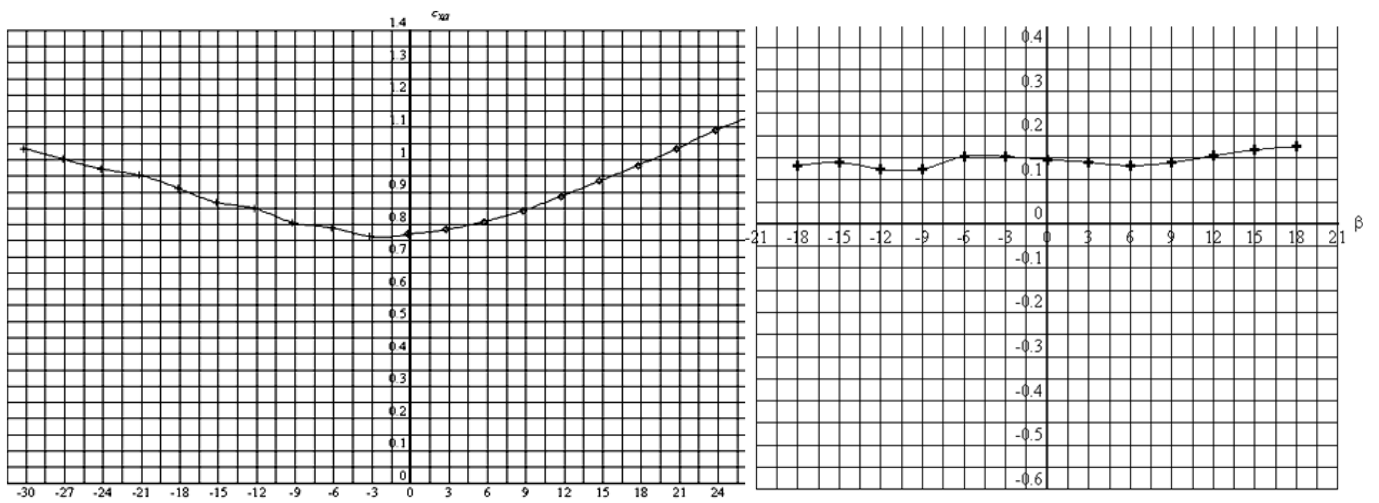


Рис. 2. Результаты аэротрубного эксперимента с моделью объёмного элемента, скорость потока в трубе $v=28$ м/с; $C_x(\alpha)=f(\alpha), \beta = 0; C_y(\beta)=f(\beta), \alpha = 0$.

С учетом сделанных предположений уравнения равновесия площадки в потоке будут иметь вид:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dS} = G \sin \alpha; \\ T \frac{d\alpha}{dS} = G \cos \alpha - q_{\text{н0}} |\sin \alpha| \sin \alpha; \\ \frac{dx}{dS} = \cos \alpha; \\ \frac{dy}{dS} = \sin \alpha; \\ \frac{dz}{dS} = \sin \beta. \end{cases} \quad (4)$$

где S — площадь сечения площадки, отсчитываемая от сечения в водоизмещающем режиме, задающая положение точки на водоизмещающей линии, сечение S_{mid} соответствует сечению по средней точке сечения вычисляется как:

$$T_0 = [(\Sigma X_i)^2 + (\Sigma Y_i)^2]^{1/2}; \quad (5)$$

$$\alpha_{\theta} = -\arctg (\Sigma Y_i / \Sigma X_i), \quad (6)$$

где ΣX_i — сумма проекций всех сил, действующих на площадку на ось x , направление которой совпадает с вектором скорости потока; Y_i — сумма проекций всех сил, действующих на площадку, на ось y .

Для оценки условий сопротивления потоку, исследуемой площадки воспользуемся данными аэротрубного эксперимента, рисунок 2. На рисунке 2 приведены значения $C_{xa} = f(\alpha)$ коэффициента сопротивления потоку в зависимости от угла атаки α и сопротивления $C_y = f(\beta)$ — угла рыскания.

Анализ динамики углов крена γ , определим как $\varphi(\gamma)$ — функцию имеющую распределение в пределах $-30 \dots +30$ градусов, рисунок 3. Необходимо получить аналитическую зависимость распределения как распределение комплексного аргумента в динамике каждого из отсчетов угла γ [4].

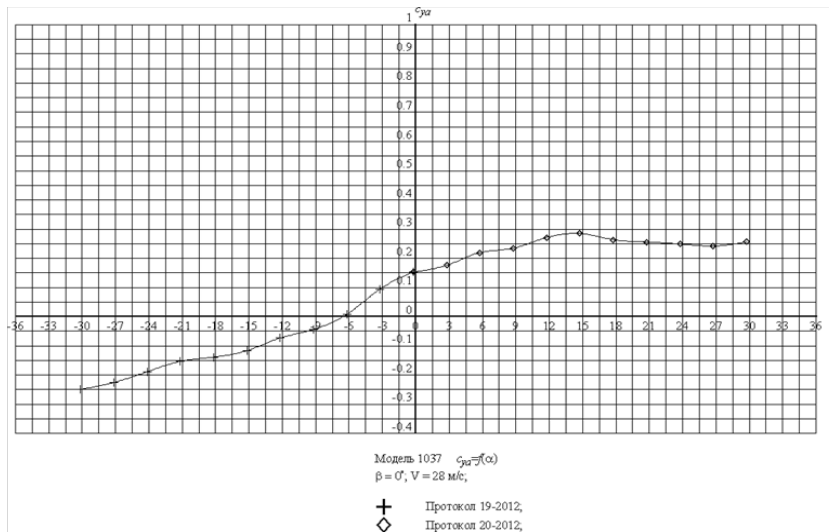


Рис. 3. Результаты аэротрубного эксперимента с моделью объёмного элемента, скорость потока в трубе $v=28$ м/с; $C_z(\gamma)=f(\gamma)$, $\beta = 0$; $\alpha = 0$.

Рассмотрим интеграл от пределов изменения угла $[\alpha_-, \alpha_+], [\beta_-, \beta_+], [\gamma_-, \gamma_+]$:

$$\begin{cases} \int_{\alpha_-}^{\alpha_+} \frac{d\varphi_x(\delta, \alpha)}{d\alpha} d\alpha = 0; \\ \int_{\beta_-}^{\beta_+} \frac{d\varphi_y(\delta, \beta)}{d\beta} d\beta = 0; \\ \int_{\gamma_-}^{\gamma_+} \frac{d\varphi_z(\delta, \gamma)}{d\gamma} d\gamma = 0. \end{cases} \quad (7)$$

где $\delta = t_1 \dots t_2$.

Для набора реализаций

$$\sum \left| \frac{t_k - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \exp \left(i |\varphi_n| \left(\frac{t_k - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right)$$

распределение функции $\varphi_n(\delta, \alpha, \beta, \gamma)$ определим, как распределение фазы сдвигами и отображениями угла:

$$\begin{aligned} \varphi_n(\delta, \alpha, \beta, \gamma) = \\ = \arctan \left(\frac{A_1 \left| \frac{t_1 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_1 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right) + A_2 \left| \frac{t_2 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_2 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right)}{A_1 \left| \frac{t_1 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \cos \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_1 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right) + A_2 \left| \frac{t_2 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \cos \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_2 - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right)} \right), \end{aligned} \quad (8)$$

для пределов изменения угла $[\alpha_-, \alpha_+], [\beta_-, \beta_+], [\gamma_-, \gamma_+]$, слева и справа $\varphi(t_1, \gamma_+) = \varphi(t_1, \gamma_-)$ и $\varphi(t_2, \gamma_+) = \varphi(t_2, \gamma_-)$.

Как можно заметить при этих условиях имеем равенство:

$$\begin{aligned} \sum \left| \frac{t_2 - t_1}{\alpha_-, \beta_-, \gamma_-} \right| \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_2 - t_1}{\alpha_-, \beta_-, \gamma_-} \right) \right) = \\ = \sum \left| \frac{t_2 - t_1}{\alpha_+, \beta_+, \gamma_+} \right| \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_2 - t_1}{\alpha_+, \beta_+, \gamma_+} \right) \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sum \left| \frac{t_1 - t_2}{\alpha_-, \beta_-, \gamma_-} \right| \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_1 - t_2}{\alpha_-, \beta_-, \gamma_-} \right) \right) = \\ = \sum \left| \frac{t_1 - t_2}{\alpha_+, \beta_+, \gamma_+} \right| \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_1 - t_2}{\alpha_+, \beta_+, \gamma_+} \right) \right). \end{aligned} \quad (9)$$

На равномерной сетке значения аргумента для

$$\sum \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_2 - t_1}{\alpha_-, \beta_-, \gamma_-} \right) \right) = 0 \text{ и}$$

$$\sum \sin \left(|\varphi_n| \left(\frac{t_2 - t_1}{\alpha_+, \beta_+, \gamma_+} \right) \right) = 0$$

для пределов изменения угла $[\alpha_-, \alpha_+], [\beta_-, \beta_+], [\gamma_-, \gamma_+]$

значение $\sum |\varphi_n| \left(\frac{t_2 - t_1}{\alpha_n, \beta_n, \gamma_n} \right) = n\pi$.

Систему всплесков Морле, базис разложения функций $C_x(\alpha), C_y(\beta), C_z(\gamma)$, можно получить как сдвиги и отображения функции угла

$$\alpha_n, \beta_n, \gamma_n = \frac{\omega_0(t_1 - t_2)}{n\pi}.$$

Теорема 1. Декомпозиция функции комплексного переменного в базисе вейвлетов (всплесков) всегда равна спектральной мощности инвариантов.

Действительно рассматривая базис

$$\left| \frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \exp \left(i |\varphi_n| \left(\frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right)$$

для ортогональных углов α, β, γ значение коэффициента

$$\left| \frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right|$$

однозначно определяется проекциями на связанные оси x , y , z , каждое следующее значение t_n с фиксированным шагом δ , описывается полиномом вида:

$$\varphi_n(k) = \sum_{\substack{j=1 \\ k=1}}^N (t_n - \delta)^n \quad (10)$$

для каждого из которых

$$\sum |\varphi_n| \left(\frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) = n\pi,$$

при этом базис

$$\left| \frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \exp \left(i |\varphi_n| \left(\frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right)$$

является спектром полной системы

$$\varphi_n(\delta, \alpha, \beta, \gamma) = \sum \left| \frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right| \exp \left(i |\varphi_n| \left(\frac{t_n - \delta}{\alpha, \beta, \gamma} \right) \right).$$

Пример. Зададим равномерную угломерную сетку, как показано на рисунках 2–3, с изменением угла от -30° до $+30^\circ$ с шагом $t=6^\circ$. Значения коэффициентов $C_x(\alpha)$, $C_y(\beta)$, $C_z(\gamma)$ определим на равномерной сетке с шагом 3° .

Используя полином Лагранжа, получим интерполяцию функции в узлах сетки, как показано на рисунках 2–3:

$$C_{x,y,z}(\alpha, \beta, \gamma) = \sum_{\substack{i=1 \\ j=1 \\ k=1 \\ i \neq j \neq k}}^n i, j, k \left(C_{i,j,k} \left(\frac{t-t_{n+1}}{t_n-t_{n+1}} \right) \right); \quad (11)$$

$$C_{x,y,z}(\alpha, \beta, \gamma) = i(0,0075t + 0,76) + \\ + j(-0,0025t + 0,14) + k(0,00043t^2 + \\ + 0,01717t + 0,1).$$

Выводы:

- ♦ построение семейства гидродинамических характеристик в зависимости от значений углов атаки, рыскания и скоростного крена по узлам угломерной сетки обеспечивается разложением в базисе вейвлетов (всплесков) Морле;
- ♦ спектральная плотность мощности по базису Морле всегда равна мощности инвариантов;
- ♦ исследование модели в вычислительном эксперименте с использованием разложения в ортогональных базисах даёт хорошее приближение на сетке для функций комплексного переменного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чижимов С. Д., Каменских И. В., Бурменский А. Д. Проблемы гидродинамики корабля. Численные моделирование // Учебное пособие. — Комсомольск на Амуре: Издательство ФГБОУ ВО «Комсомольский-на-Амуре государственный технический университет», 2016
2. Справочник по теории корабля. Том 1–3 / Под ред. Я. И. Войткунского. — Л.: Судостроение, 1985. — 440 с. 4. Храмушин В. Н. Поисковые исследования штормовой мореходности корабля. Владивосток: Дальнаука, 2003. -172 с.
3. Данцевич И. М., Звягинцев Н. С. Тарасенко А. А. Управление обитаемыми подводными аппаратами — РИО ГМУ имени адмирала Ф. Ф. Ушакова. Новороссийск, 2012.
4. John J. Benedetto Sampling Theory and Wavelets — <http://www.prometheus-inc.com/asi/multimedia1998/papers/benedetto.pdf>

© Осьмуха Светлана Александровна (rusalsvetik@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

АНАЛИЗ ЗАЩИЩЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЁННЫХ СИСТЕМ И МЕТОДОВ ТЕСТИРОВАНИЯ

SECURITY ANALYSIS OF DISTRIBUTED SYSTEMS AND TESTING METHODS

**O. Rogova
T. Dobrzhinskaya
E. Fominova**

Summary. The basis of work on certification, audit and inspection of security of distributed automated information processing systems is the analysis of their security. This article summarizes the existing experience with security analysis. The article reviews the regulatory framework of this area, methods of security analysis. They are implemented in most government and commercial structures, and protection tools are used in world practice. This article describes common methods and means of protecting information systems. They are used in the practice of security analysis, are successful in the market of information protection.

Keywords: automated system, security, protection, informational infrastructure, computer networks, workstation, distributed systems, server, weakness.

Формирование информационной инфраструктуры корпоративной распределенной автоматизированной информационной системы (РАИС) с использованием современных сетевых технологий неизбежно сопряжено с проблемой защищенности от угроз и информационной безопасности (ИБ) данной инфраструктуры.

Системы защиты информации (СЗИ) в РАИС представлены двумя независимыми частями. Одна ветвь представлена связью между процессами или пользователями. Они могут располагаться на различных технических средствах (ТС). Принципиально защитить такой способ взаимодействия заключается в организации защищенного канала. Вторая часть СЗИ связана с авторизацией, позволяющей процессам получать исключительный доступ к ресурсам РАИС, которые обеспечиваются соответствующими правами. При этом авторизация и контроль доступом, как правило рассматриваются неразрывно друг от друга.

Анализ защищенности РАИС от угроз БИ представляет сложную процедуру. Специалисты, которые проводят анализу защищенности РАИС в современных условиях,

Рогова Олеся Сергеевна
Аспирант, Дальневосточный Федеральный университет
kozerog1991@gmail.com
Добржинская Татьяна Юрьевна
Аспирант, Дальневосточный Федеральный университет
Фоминова Екатерина Романовна
Аспирант, Дальневосточный Федеральный университет

Аннотация. Основой работы по аттестации, аудиту и обследованию безопасности распределенных автоматизированных систем обработки информации является анализ их защищенности. Данная статья представляет собой обобщение существующего опыта осуществления анализа уязвимости распределенных систем. В статье обзореваются нормативная база этой сферы, методы анализа защищенности, реализуемые в большинстве государственных и коммерческих структур, применяемые в мировой практике инструменты защиты. Описываются широко распространенные методы и средства, используемые в практике анализа защищенности, пользующиеся успехом на рынке защиты информации.

Ключевые слова: автоматизированная система, безопасность, защищенность, информационная инфраструктура, компьютерные сети, рабочая станция, распределенные системы, сервер, уязвимость.

должны владеть профессиональными качествами, связанными с умением оценивания и управления рисками. При этом специалист в области защиты информации обязан определять типовые угрозы и уязвимости, знать критерии, а так же подходы к анализу защищенности. В настоящее время он должен владеть методами и специальными программно-аппаратными инструментами анализа, которые применяются в компьютерных сетях (КС).

На современном этапе алгоритм действий аудиторов существенно различаются вследствие многообразия методик и средств анализа защищенности РАИС. При этом отсутствуют стандартизированные методики такого анализа. Анализ защищенности РАИС, корпоративной КС проводят по типовой методике, эффективность которой многократно подтверждалась на практике.

Используемые методы в типовой методике анализа защищенности РАИС можно разделить на следующие виды:

- ◆ анализ исходных данных, относящихся к РАИС, ее структуре;

- ◆ оценка рисков, вызванных угрозами ИБ в отношении ресурсов РАИС;
- ◆ анализ механизма ИБ организационного уровня. Данная методика также предусматривает анализ политики ИБ организации, документации по обеспечению режима ИБ, а также их оценку согласованности с требованиями актуальных нормативно-технической документации (НТД), соответствия рискам;
- ◆ анализ конфигурационного файла ТС. К ним относятся: маршрутизаторы, межсетевые экраны (МЭ), прокси-серверы, которые управляют межсетевым взаимодействием, почтовые серверы и DNS серверы и другие критические элементы РАИС;
- ◆ сканирование внешних и внутренних сетевых адресов локальной вычислительной сети (ЛВС) из сети Интернет;
- ◆ использование специальных программного обеспечения для конфигурационного анализа рабочих станций и серверов.

Данные методы анализа предусматривают применение активного и пассивного тестирования СЗИ.

Проведение теста СЗИ РАИС осуществляется обусловлено двумя целями. Во-первых, необходимо проверить эффективность механизма СЗИ, используемых в РАИС; устойчивость против потенциальных угроз и атак. Во-вторых, требуется определить уязвимости в защите. Традиционное применение получили два метода тестирования: «черный ящик» и «белый ящик».

В первом случае преимущественно используются сетевые сканеры в качестве основного средства тестирования. Они располагают базами данных (БД) известных уязвимостей.

Во случае использования метода «белый ящик» заключение об уязвимости основывается на анализе конфигурации применяемых СЗИ и системного программного обеспечения (ПО). После этого производится практическая проверка. Основной инструмент — программный агент средств анализа (СА) — используется при анализе защищенности на системном уровне.

ПО, которые позволяют анализировать защищенность РАИС, делятся на два больших класса программ. Первый класс формирует сетевой уровень СА защищенности. К нему относятся сетевые сканеры (СК). Второй класс образуют СА системного уровня защищенности. Здесь находятся иные средства. Каждый класс СА обладает своими достоинствами и недостатками. Однако, при практическом применении они взаимно являются взаимно дополняющими друг друга СА.

Для функционирования СК требуется один компьютер, который обладает сетевым доступом к анализируемой системе. В связи с этим необходимость в установке для каждой анализируемой РАИС своего агента не требуется.

СА защиты, использующие интеллектуальные программные агенты, обладают более высоким потенциалом более в сравнении с СК. В то же время, применение программных агентов полностью заменить сетевое сканирование не может. Эти СЗИ требуют совместного использования. Следует отметить, что СК характеризуются простотой, доступностью, относительной дешевизной, являются более эффективным СА защищенности.

Современные методики анализа защищенности РАИС, основаны на критериальной оценке безопасности информационных технологий. По результатам соответствующего анализа устанавливаются классы и уровни защищенности. Методы и средства обеспечения безопасности с критериями оценок представлены в национальном стандарте ГОСТ Р ИСО/МЭК 15408–1–2012 (2–2013, 3–2013), международном стандарте информационной безопасности ISO 17799 (аналог британского стандарта BS7799–1:1999), а так же в организационно-распорядительных документах, нормативных и методических документах по технической защите информации Федеральной службы по техническому и экспортному контролю (ФСТЭК), других НТД.

К настоящему времени отечественная НТД в сфере анализа СЗИ существенно обновлена и соответствует актуальному состоянию развития ТС, КС, РАИС. Наряду с этим ФСТЭК проводит постоянную актуализацию фонда организационно-распорядительной документации, нормативных и методических документов по технической защите информации. На сегодняшний день техническая защита РАИС регулируется тремя Федеральными законами № 149-ФЗ от 27.07~<2006 г., № 152-ФЗ от 27.06. 2006 г., № 5485–1 от 21.07. 1993 г., пятью указами Президента РФ № 1203 от 30.11. 1995 г., № 188 от 6.03.1997 г., № 351 от 17.03. 2008 г., № 646 от 5.12.2016 г., № 569 от 25.11.2017 г., семью приказами и решением ФСТЭК от 5.03.2010 г., № 489 от 31.08.2010 г., № 17 от 11.02.2013 г., № 21 от 18.02.2013 г., № 151/786/461 от 31.12.2013 г., № 27 от 15.02.2017 г., № 49 от 23.03.2017 г., Госстандартом ГОСТ Р ИСО/МЭК 15408–1–2002, одиннадцатью руководящими и методическими документами ФСТЭК, 58 национальными стандартами и тремя рекомендациями по стандартизации Росстандарта Российской Федерации.

Схема оценки безопасности РАИС, которая основывается на подходах стандарта ГОСТ Р ИСО/МЭК 15408 позволяет получить реальные результаты защищенности отечественных РАИС. На данный момент подготов-

лены профили защиты для МЭ и других СЗИ, а так же типовые стандартизированные профили защиты. Они соответствуют классам защищенности, которые устанавливаются ФСТЭК. Существует типовая методика анализа защищенности РАИС с использованием специализированного ПО.

Методы анализа защищенности используют как активное, так и пассивное тестирование СЗИ, которое производится ручным способом и с использованием специализированного ПО.

Номенклатура специализированного ПО, предназначенного для анализа защищенности РАИС, представлена достаточно широко. Стоит отметить, что большое количество свободно распространяемого ПО практически не уступают коммерческим образцам. Однако для про-

ведения глубокого анализа защищенности РАИС, существует необходимость использования коммерческого ПО такого уровня как, например, Symantec ESM и Internet Security Systems.

В настоящий момент задачи анализа защищенности РАИС хорошо проработаны. Этому способствует большое количество средств и методов для проведения подобного анализа. Методики, по которым проводятся анализ и аудит безопасности РАИС на соответствие критериям, приведенным в международных и национальных стандартах, дают возможность на практике получить исчерпывающую информацию о ее свойствах, в том числе связанных с ее уязвимостью. Практический анализ защищенности РАИС осуществляется с применением ПО, в достаточном количестве представленном на рынке СЗИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распределенные системы. Принципы и парадигмы / Э. Таненбаум, М. ван Стеен. — СПб.: Питер, 2003. — 877 с: ил. — (Серия «Классика computer science»)
2. Бабич А.В., Берсенева Г. Б. Алгоритмы динамической балансировки нагрузки в распределенной системе активного мониторинга // Известия ТулГУ. Технические науки. 2011. № 3. С. 251–261.
3. Цветков В.Я., Алпатов А. Н. Проблемы распределенных систем // Перспективы науки и образования, 2014. № 6(12). С. 31–36
4. Laprie, J.-C: «Dependability — Its Attributes, Impairments and Means.» In Randell, B., Laprie, J.-C, Kopetz, H., and Littlewood, B. (eds.), Predictably Dependable Computing Systems, pp. 3–24. Berlin: Springer-Verlag, 1995.
5. Pfleeger, C: Security in Computing. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2nd ed., 1997

© Рогова Олеся Сергеевна (kozerog1991@gmail.com), Добержинская Татьяна Юрьевна, Фоминова Екатерина Романовна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дальневосточный Федеральный университет

РАЗРАБОТКА ИМИТАЦИОННОЙ МОДЕЛИ ПРОИЗВОДСТВА ГУБЧАТОГО ТИТАНА

Уфимцева Валентина Никитична

Аспирант, ПНИПУ

nuf_13@mail.ru

DESIGN OF IMITATING MODEL OF TITANIUM SPONGE PRODUCTION

V. Ufimtseva

Summary. The relevance and practical significance of improving the efficiency of production of titanium sponge in Russia and in the world are substantiated. Description of the areas of magnesium electrolysis and the reduction of titanium sponge as a technological object and control object are given. The problem of joint management of reduction and electrolysis stages in the production of titanium sponge is formulated. A system analysis of the processes in the areas of magnesium electrolysis and the recovery of titanium sponge is carried out. As a result objects of the system and the connections between them are identified. Assumptions about deviations from planned processes that may entail a decrease in efficiency are formulated to verification them by means of a computational experiment. A model of joint work of the plots was built with the previously developed tool for modeling multi-agent systems and queuing systems. As steps of this, the constructors of the base classes have been changed, additional private variables of derived classes have been introduced, special states and conditions for transitions between them have been specified, methods have been written to react to the model time for each object, and other necessary actions have been taken. A problem of achieving the stationary state of the model before the start of computational experiments is solved. The optimal initial conditions are determined to minimize auto-oscillations occur in the system. Software methods for suppressing self-oscillations that are absent on a real object are developed, including the use of configuration files that are different for different numbers of bottom and vacuum buckets in the model. An error of the model is determined based on experimental data which not used in the construction of the model, its error was estimated. It is shown that the model with the error of 7–8% can be applied to solving production control problems.

Keywords: titanium sponge, production, control, imitation modeling.

Аннотация. Обоснована актуальность и практическая значимость повышения эффективности производства губчатого титана в России и в мире. Приведено описание участков электролиза магния и восстановления губчатого титана как технологического объекта и объекта управления. Сформулирована проблема совместного управления участков восстановления и электролиза на производстве титановой губки. Проведен системный анализ процессов на участках электролиза магния и восстановления губчатого титана, позволяющий выявить объекты системы и связи между ними. Обоснованы предположения об отклонениях от плановых процессов, которые могут повлечь снижение эффективности, подлежащие проверке путем вычислительного эксперимента. На основе разработанного ранее средства моделирования мультиагентных систем и систем массового обслуживания построена модель совместной работы участков. Для этого изменены конструкторы базовых классов, введены дополнительные приватные переменные производных классов, указаны особые состояния и условия переходов между ними, написаны методы реакции на продвижение модельного времени для каждого объекта и сделаны остальные необходимые действия. Решена вспомогательная задача достижения стационарного состояния модели перед началом вычислительных экспериментов. Определены оптимальные начальные условия, при которых в системе возникают минимальные автоколебания. Разработаны программные приемы гашения автоколебаний, отсутствующих на реальном объекте, в том числе, использование конфигурационных файлов, разных при разном количестве донных и вакуумных ковшей в модели. С использованием данных, полученных на производстве, но не использованных при построении модели, оценена ее погрешность. Показано, что при погрешности, равной 7–8%, модель может быть применена для решения задач управления производством.

Ключевые слова: титановая губка, производство, управление, имитационное моделирование.

Титан и его сплавы являются очень важными конструкционными материалами, широко применяющимися в космической технике, авиа и автомобилестроении, строительстве, медицине и других отраслях промышленности [1]. В современных реалиях, титан может стать весомым аргументом политического диалога РФ и США. Ограничения в поставках титана и его сплавов может негативно отразиться на мировой экономике в целом.

Производством титана занимается не большое количество предприятий. На территории России в этой

отрасли задействовано 8 компаний. Одним из самых крупных является ПАО «Корпорация ВСМПО-АВИСМА», единственная в мире титановая компания, осуществляющая полный цикл производства от переработки сырья до выпуска конечной продукции. В её число входят: слитки, биллеты, слябы, крупные штампованные поковки дисков и лопаток авиационных двигателей, сложноконтурные поковки для авиации, шассийные и конструкционные штамповки, раскатные кольца, профили, бесшовные и сварные трубы и другое. В составе корпорации две промышленные площадки: «ВСМПО» в городе

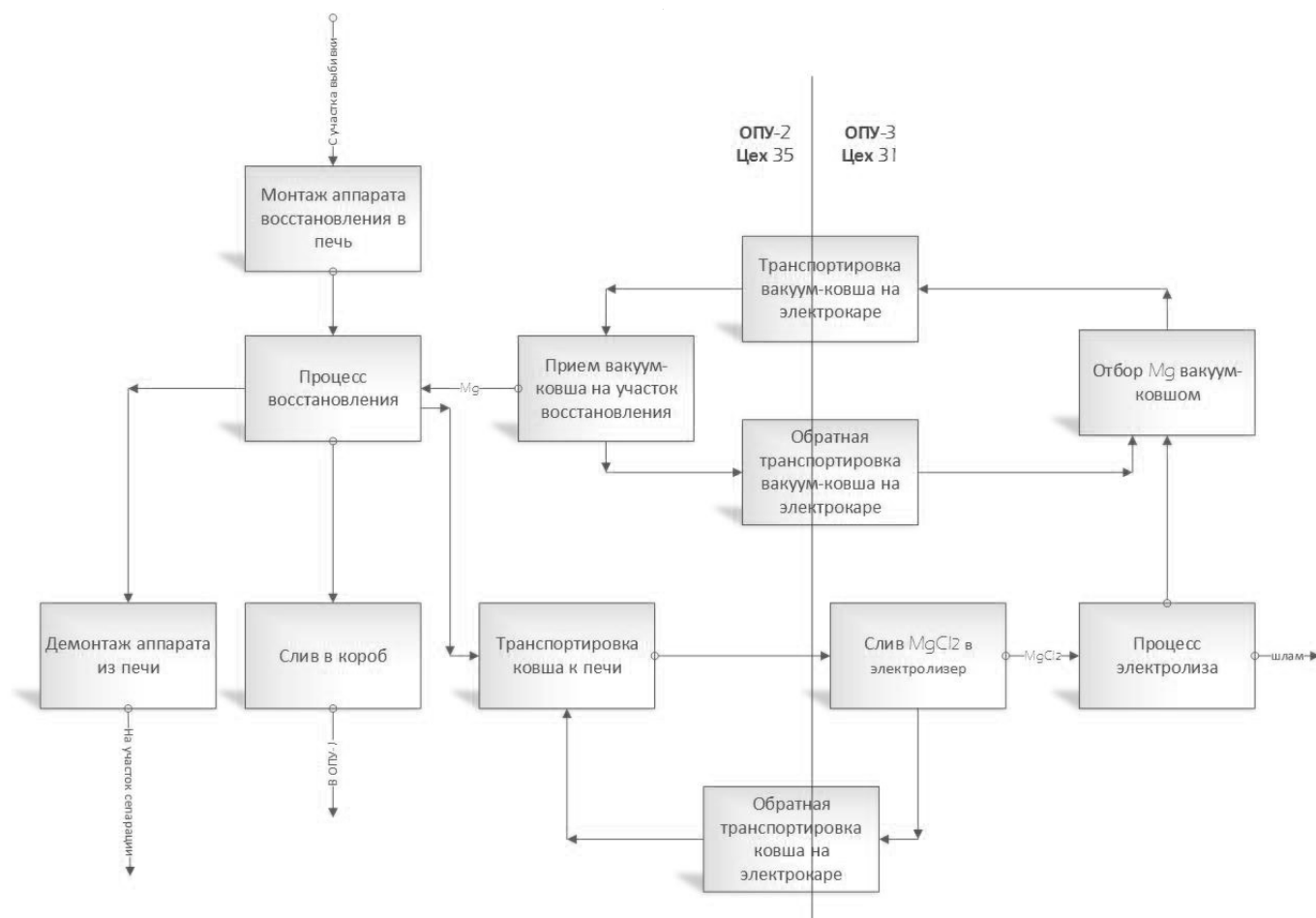


Рис. 1. Схема процессов, протекающих между ОПУ-2 и ОПУ-3

Верхняя Салда Свердловской области и «АВИСМА», филиал в городе Березники Пермского края, которые связаны между собой единой технологической цепочкой. Ежегодно компания производит около 40 тыс. тонн металла, из них 70% отгрузки идет на экспорт, на рынки 50 стран, в том числе на американский рынок. В США среди контрагентов корпорация Boeing (35% используемого титана — российского происхождения) и производитель авиадвигателей Pratt & Whitney. В Европе российский титан обеспечивает 65% потребностей французской Airbus, поставляется производителям авиадвигателей британской Rolls-Royce и французской Snecma. Кроме того, совместное российско-американское предприятие Ural Boeing Manufacturing (расположено в Свердловской области) выпускает для Boeing и Airbus заготовки и детали из титана [2,3]. Следовательно, повышение эффективности и решение проблем титанового производства в России является важной задачей общегосударственного уровня.

Наиболее важными и сложными производственными процессами производства титана являются восстановление и электролиз. Их можно отнести к классу сложных

объектов управления [4,5]. На производстве ПАО «Корпорация ВСМПО-АВИСМА» существует проблема несогласованности планирования деятельности основных производственных участков (ОПУ) цехов № 31 и № 35. Эта проблема подробно описана нами в статье [6]. Вкратце, установление планов для участков по отдельности приводит к тому, что от смены к смене меняются подача магния на участок ОПУ-2 восстановления губчатого титана и хлорида магния — на участок электролиза ОПУ-3. Если электрокары, перевозящие хлорид магния, выстраиваются в очередь на участке электролиза, для обеспечения непрерывности производства сливы из аппаратов восстановления приходится производить в короба, затем остужаемые и передаваемые на участок ОПУ-1 для дробления и прочей подготовки к электролизу магния. Это приводит к удорожанию производства.

Глобальной задачей нашего исследования является поиск возможных вариантов исключения ОПУ-1 из технологической схемы производства, для чего необходимо совместное планирование процессов в ОПУ-2 цеха № 35 и ОПУ-3 цеха № 31. Одним из возможных инструментов исследования проблем таких производственных

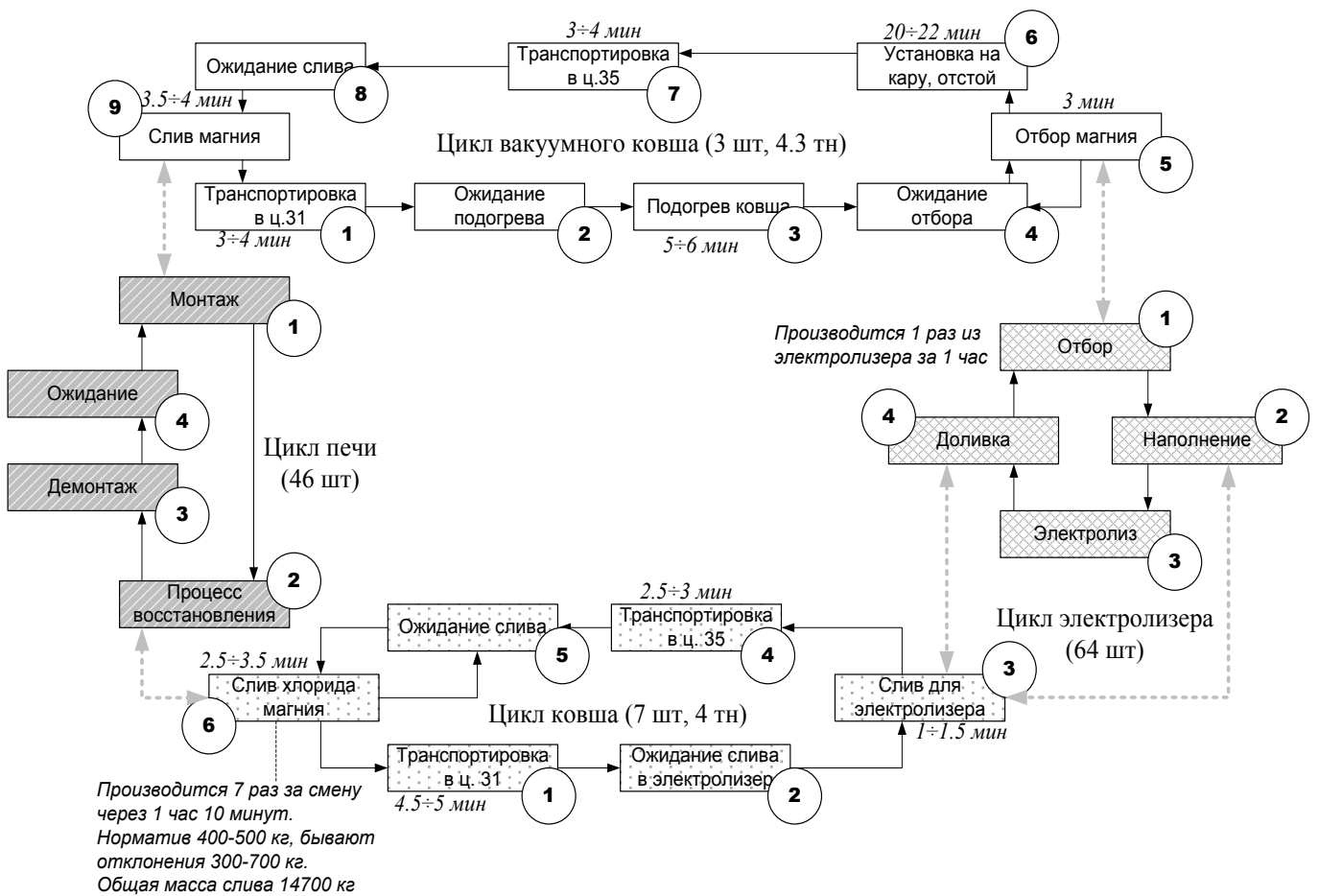


Рис. 2. Технологическая схема процессов, протекающих в ОПУ-2 и ОПУ-3

систем является имитационное моделирование систем массового обслуживания (СМО, queuing system) [7,8], эффективность которого при изучении и оптимизации предприятия отмечают как зарубежные [9,10], так и отечественные источники [11].

В статье [12] предложено использовать специально разработанную систему имитационного и мультиагентного моделирования для описания совместной работы участков электролиза и восстановления, показана принципиальная работоспособность подхода. **Целью** настоящей работы является окончательное оснащение модели, определение ее погрешности и исследование особых условий ее работы.

Схематично процессы и транспортные потоки между ОПУ показаны на рис. 1. Система включает два кольцевых движения электрокар с вакуум-ковшами, в которых расплавленный магний перевозится на ОПУ-2, и электрокар с донными ковшами, в которых хлорид магния перевозится на ОПУ-1. Анализ показывает, что лимитирующими могут быть различные процессы, от задержки электрокар до физической нехватки магния в электро-

лизерах, потребного для процессов восстановления. К примеру, это нехватка может возникнуть, когда одна смена всеми силами пытается выполнить собственный план (без увязки его с планами других смен и другого ОПУ), оставляет в электролизерах слишком мало жидкого металла, от чего их производительность несколько падает. В этом случае следующая смена не может выполнить план, и процессы на ОПУ-2 тормозятся [13,14,15].

Для каждого процесса выявлены его составляющие (рис. 2). Путем натурных измерений [6] определены, в первом приближении, параметры модели и их разброс. Определено несколько десятков возможных состояний объектов модели и условия перехода между ними, описанные нами ранее в [12].

Для реализации модели, как описано в [12], на языке С++ разработаны классы всех объектов («донные ковши», «вакуумные ковши», «печи» и «электролизёры»), являющиеся наследными от одного базового класса. Для каждого из объектов определены собственные приватные переменные, например для класса «донный ковш» таковыми стали:

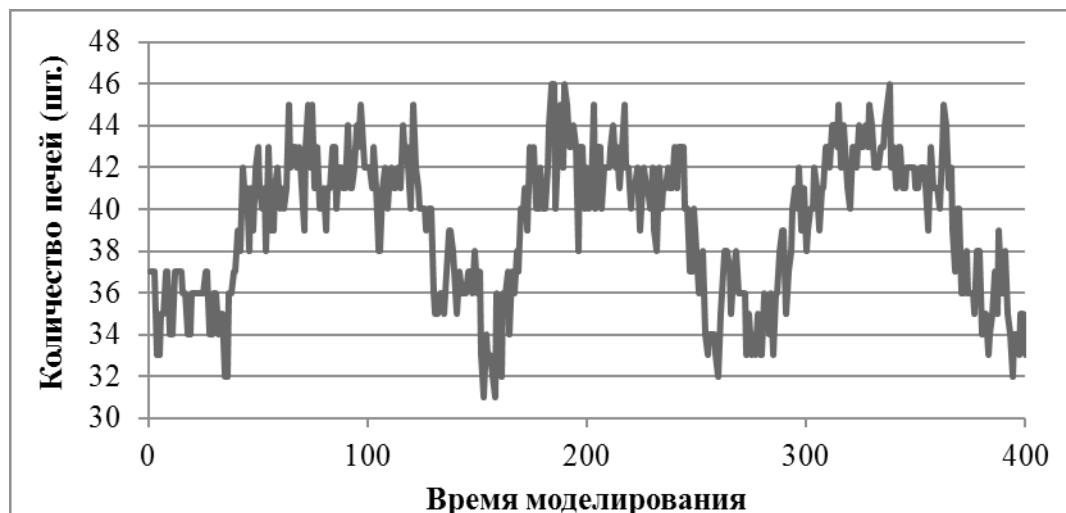


Рис. 3. Количество печей, находящемся в состоянии № 3, после «разгона модели»

- ◆ вместимость, кг;
- ◆ остаток вместимости, при котором принимается решение о транспортировке в 31 цех, кг;
- ◆ количество хлорида магния в данный момент времени, кг.

Статической переменной класса является номер донного ковша. Начальное значение статической переменной присваивается вне описания или конструктора класса. Она используется (увеличивается) конструктором класса для осуществления нумерации ковшей (изменения соответствующей защищенной переменной базового класса).

Поскольку для реализации модели требуется создать не инициализированный массив донных ковшей, конструктор данного класса не имеет параметров. Параметры конструктору базового класса в нем передаются явным образом до выполнения тела конструктора производного класса. В конструкторе класса определяются следующие особые состояния объекта «донный ковш» и их порядковые номера:

- ◆ Транспортировка в 31 цех (состояние № 1);
- ◆ Ожидание слива $MgCl_2$ (состояние № 2);
- ◆ Слив $MgCl_2$ (состояние № 3);
- ◆ Транспортировка в 35 цех (состояние № 4)
- ◆ Ожидание слива из печи (состояние № 5)
- ◆ Слив из печи (состояние № 6)

Переменные «вместимость» и «остаток» устанавливаются равными значениям, считанным из настроечного файла, переменная «количество» устанавливается в 0 (донный ковш в начале моделирования пуст). Конструктор добавляет каждый донный ковш в список объектов модели, вызывая функцию класса списка объектов.

Как и остальные классы модели, класс донного ковша содержит функцию, вызываемую один раз (после конструктора) для определения значений изменяемых факторов модели, и функцию, вызываемую при продвижении времени модели.

Аналогичный анализ и определение особых состояний были проведены и для каждого из остальных объектов: «вакуумные ковши», «печи» и «электролизёры».

По окончании анализа встала проблема задания таких начальных условий для всех объектов, чтобы моделируемый процесс как можно более походил на устоявшийся (установившийся за десятки лет) производственный процесс.

Первоначально для печей восстановления было принято следующее начальное условие:

- ◆ 2/3 печей находятся в процессе восстановления (состояние 3), у них по линейному закону устанавливается остаток сливов (от 18800 до 0);
- ◆ остальные печи находятся в процессе ожидания монтажа (состояние 6).

Это привело к существенным колебаниям загрузки ОПУ-2 (Рис. 3).

В системах массового обслуживания колебания загрузки не редкость, они могут быть обусловлены внутренними свойствами системы, а не неудачными начальными условиями. Для достижения минимальных колебаний необходим подбор доли печей, на начальный момент времени находящихся в состоянии «процесс восстановления».

Таблица 1. Колебания загрузки в зависимости от изменения доли печи

Доля печей	0,75	0,5	0,33	0,15
Максимальное количество печей	48	48	50	51
Минимальное количество печей	31	25	15	6
Разность между максимальным и минимальным количеством печей (разброс)	17	23	35	45

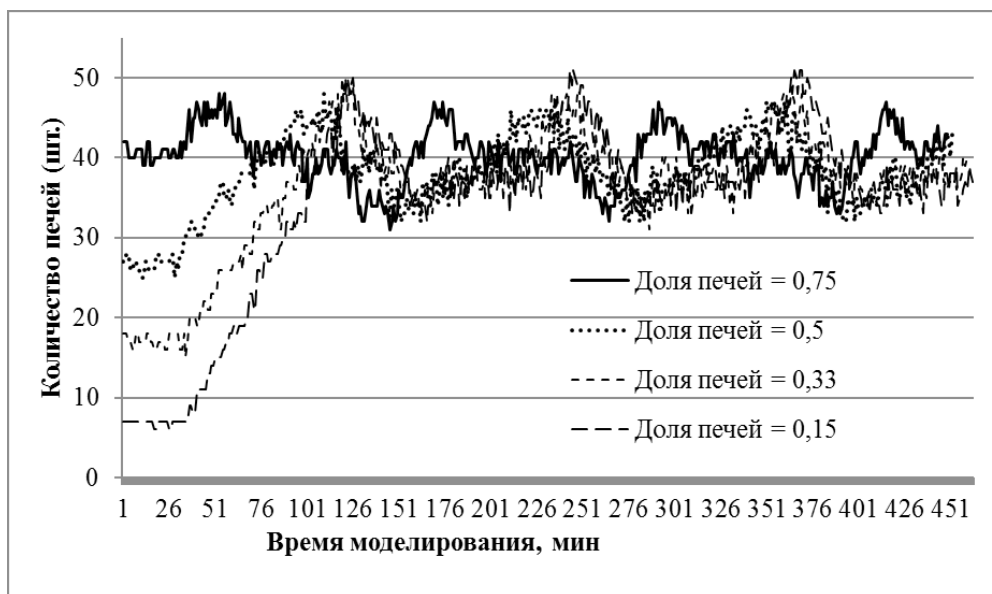


Рис. 4. Загрузка печей

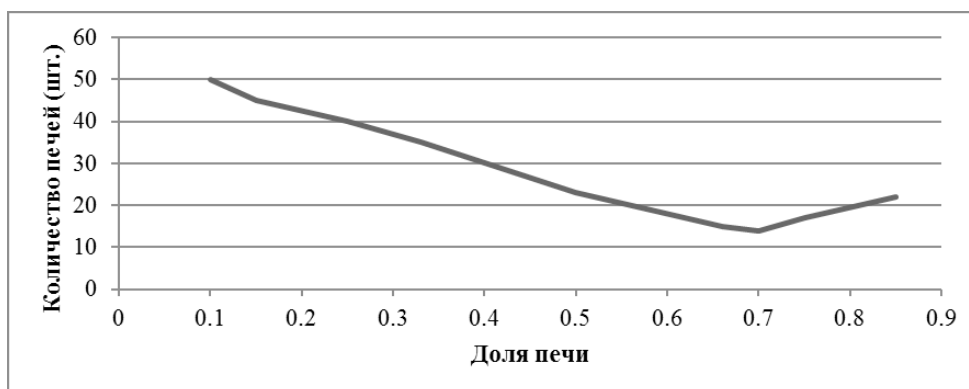


Рис. 5. Зависимость разброса от начальной доли печей на восстановлении

С помощью изменения константы в функции выводим возможные варианты доли печей необходимого состояния. Изменение параметра приводит к следующим загрузкам печей (Рис. 4, Табл. 1)

Зависимость разброса от начальной доли печей, находящегося в состоянии восстановления (№ 3), представлена на рис. 5.

Таким образом, оптимальное значение параметра принимаем равным 0.7.

Для выхода модели на режим без автоколебаний требуется длительное время моделирования. Эксперименты показали, что при моделировании более 20 лет автоколебания в системе сглаживаются (Рис. 6, Рис. 7)



Рис. 6. Автоколебания в системе через 3 года работы модели



Рис. 7. Автоколебания в системе через 4 года работы модели

Чтобы исключить длительный прогон модели перед, собственно, моделированием, был сделан конфигурационный файл, в котором сохраняются значения параметров ковшей и печей: состояние, остаток, сколько нужно слить и сколько осталось слить и время, через которое начнется событие. После формирования файла все имитационные эксперименты проводятся с использованием полученных начальных значений. Файл формируется один раз для каждого количества донных и вакуумных ковшей, так как от него зависит количество записей в файл. После формирования файла все имитационные эксперименты проводятся с использованием полученных начальных значений.

Продолжительность достижения установившегося режима зависит от соотношения количества работаю-

щих электролизеров и печей восстановления. Например, при 64 печах и 56 электролизерах автоколебания в системе прекращаются уже через 3 суток (Рис. 8).

Для оценки погрешности модели результаты моделирования сравнили с наборами данных, полученных с производства. В частности, для этого результаты моделирования сравнили со значениями из режимных карт, полученных на производстве. Сравнивалось количество слитого дихлорида магния за смену, кг (Табл. 2), поскольку это значение не входит в состав исходных данных программы и никак не использовалось при ее оснащении. На основании этого можно считать, что полученная погрешность действительно характеризует погрешность модели.

Таблица 2. Экспериментальные данные о процессах восстановления

Режимная карта 1		Режимная карта 2	
Количество израсходованного $TiCl_4$ на конец смены	Количество слитого $MgCl_2$ на конец смены	Количество израсходованного $TiCl_4$ на конец смены	Количество слитого $MgCl_2$ на конец смены
2100	2100	3000	3000
4500	4500	6000	6000
7300	7300	7600	7600
9900	9900	10273	10200
11300	11900	11694	11694



Рис. 8. Процесс выхода модели на статический режим

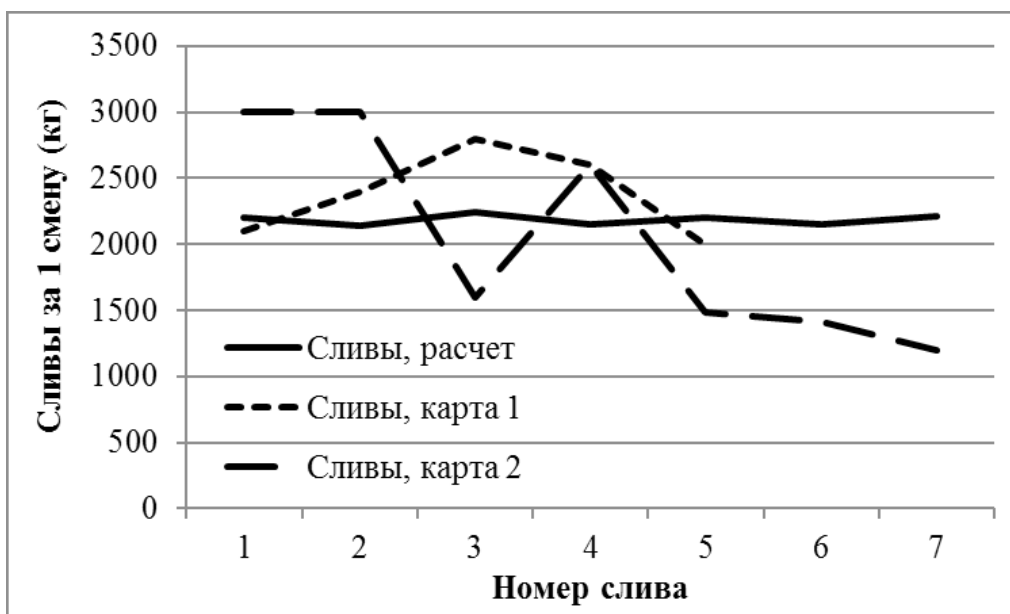


Рис. 11 Сравнение реальных и расчетных сливов в короба за 1 смену

В ходе имитационных экспериментов получили среднее за смену (8 часов) количество слитого дихлорида магния 2185 кг. Это же значение согласно первой карточки равно 2380 кг, согласно второй — 2043 кг. График сравнения реальных и программных результатов в зависимости от номера представлен на Рис. 11. Естественно, что модель, находящаяся в установленном режиме, выдает более равномерные данные о сливах, чем они есть в реальности. Печевой, производя слив, руководствуется своим представлением о том, что в ковш или короб вместо дихлорида полился металлический магний, и как только это случилось, прекращает слив. Однако общая сумма сливов определяется количеством подаваемого в автоматическом режиме тетраоксида титана и отличается от идеального массового баланса только на величину ошибки печевого. После усреднения колебаний сливов, производившихся человеком, получили при сравнении с первой режимной картой значение относи-

тельной погрешности модели 8,11%, со второй — 7,1%. Это говорит о том, что модель и реализующее ее программное обеспечение обладают невысокой погрешностью, и получаемые значения достаточно близки к данным о реальном производстве.

Таким образом, цель, поставленная в данной статье, достигнута. На основе ранее разработанного средства имитационного и мультиагентного моделирования построена совместная модель работы двух участков производства губчатого титана. Предложены мероприятия по выводу модели на статический режим, из которого можно начинать вычислительные эксперименты по изучению влияния параметров модели на производительность и, в конечном итоге, синтезу системы совместного управления участками. Оценена погрешность модели, которая вполне позволяет подобные исследования производить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Производство цветных металлов [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://metalspace.ru/education-career/osnovy-metallurgii/proizvodstvotsvetnykh-metallov/542-proizvodstvo-titana.html>
2. Поставки титана в США не запрещены [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://expert.ru/ural/2018/16/postavki-titana-v-ssha-ne-zapreshenyi/>
3. Российская компания, на которую полагаются Boeing и Airbus [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://inosmi.ru/economic/20160424/236265141.html>
4. Кирин Ю. П., Затонский А. В., Беккер В. Ф., Бильфельд Н. В. Качественный анализ динамики позиционного регулирования температуры процесса восстановления титана // Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика. 2008. № 10. С. 54–56. Кирин Ю. П., Затонский А. В., Беккер В. Ф., Бильфельд Н. В. Современные направления совершенствования и развития производства губчатого титана // Титан. 2003. № 2.
5. Системный анализ процессов на участках восстановления и сепарации в производстве титана / Т. И. Шихарева, В. Н. Уфимцева // Молодежная наука в развитии регионов. 2017. Т. 1 С. 181–184
6. Rashid R., Hoseini S. F., Gholamian M. R., Feizabadi M. Application of queuing theory in production-inventory optimization // Journal of Industrial Engineering International, 2015, Vol. 11, pp. 485–494.
7. Затонский А. В. Программные средства глобальной оптимизации систем автоматического регулирования. М.: Инфра-М: ИЦ РИОР, 2013. 136 с.
8. Brown, A. J., A study of queuing theory in low to high rework environments with process availability / Theses and Dissertations — Manufacturing Systems Engineering. 2015. URL: https://uknowledge.uky.edu/ms_etds/2
9. Bitran G. R., Dasu S. A Review of the Open Queueing Network Models of Manufacturing Systems // WP #3229–90-MSA, 1990. 64 p.
10. Кирин Ю. П., Затонский А. В., Беккер В. Ф. Построение адаптивной системы управления технологическими процессами в производстве губчатого титана // Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика. 2009. № 2. С. 1–7.
11. Затонский А. В., Уфимцева В. Н. Разработка объектных средств имитационного и многоагентного моделирования производственных процессов // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: управление, вычислительная техника и информатика. 2018. № 4. С. 56–62.
12. Рабочая инструкция печевого на восстановлении и дистилляции титана и редких металлов утв. Директором по производству АВИСМА 2013 г. — 249с.
13. Производство магния — сырца и хлора. Технологическая инструкция утв. Директором по науке и технологии АВИСМА 14 февраля 2013 г. — 169 с.
14. Производство титана губчатого магниетермическим способом. Технологическая инструкция утв. Директором по науке и технологии АВИСМА 2013 г. — 116 с.

© Уфимцева Валентина Никитична (nuf_13@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИНТЕНСИВНОСТЬ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ЗУБНОЙ БИОПЛЕНКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ В МОСКВЕ

THE INTENSITY OF DENTAL BIOFILM MINERALIZATION DEPENDING ON THE PHYSICS AND CHEMICAL PROPERTIES OF DRINKING WATER IN THE MOSCOW

S. Abdulkerimova
A. Kulikova
Y. Bakaev
Z. Khabadze
A. Karnaeva

Summary. The relationship between water hardness and the intensity and degree of mineralization of dental deposits, the frequency of visits to a dentist for the purpose of professional hygiene and elimination of the primary signs of inflammation of periodontal issues is described in this article. The frequency of access to a dentist for the purpose of professional hygiene varies in different parts of Moscow. Water hardness is not the same in all administrative districts of Moscow and is due to the presence of decentralized sources of watersupply. The relationship between the level of hardness and the intensity of mineralization of dental deposits coincide with the complaints of patients and indicators of the quality of drinking water.

Keywords: water hardness in Moscow, mineralization of dental deposits, gingivitis, periodontitis.

Абдулкеримова Саида Маликовна
Российский университет дружбы народов
Куликова Алена Алексеевна
Российский университет дружбы народов
Бакаев Юсуп Андарбекович
Российский университет дружбы народов
Хабадзе Зураб Суликоевич
К.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов
dr.zura@mail.ru
Карнаева Амина Сабировна
Д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов

Аннотация. В настоящей публикации рассматривается зависимость интенсивности и степени минерализации биопленки зубов от жесткости воды на основании данных анализа литературных источников и документации о качестве питьевой воды. Определяется частота обращения к врачу-стоматологу с целью проведения профессиональной гигиены и устранения первичных признаков воспаления тканей пародонта в различных районах Москвы по результатам анкетирования.

Ключевые слова: жесткость воды в Москве, минерализации зубных отложений, биопленка, гингивит, пародонтит.

Введение

Гигиеническое состояние полости рта играет важнейшую роль в патогенезе основных стоматологических заболеваний. Наличие твердых и мягких зубных отложений провоцируют развитие заболеваний твердых тканей зуба и пародонта. Доказано, что ведущая роль в формировании воспалительно-деструктивных реакций в тканях пародонта принадлежит высокоактивным факторам анаэробной микробной агрессии, развитие которых происходит при снижении общих и местных факторов резистентности. К агентам, которые индуцируют длительное воспаление и деструкцию тканей пародонта, нарушение регионарного кровотока, резорбцию костной ткани относят экзо — и эндотоксины пародонтопатогенных микроорганизмов зубного налета [1][2]. Кроме местного деструктивного действия, пародонтопатогены способны вызвать общую интоксикацию организма, с повреждением иммунной, эндокринной и кровеносной систем [3].

Неудовлетворительный уровень индивидуальных повседневных гигиенических мероприятий, а также отсутствие своевременной регулярной профессиональной гигиены приводит к прогрессированию данных заболеваний и развитию тяжелых осложнений [4]. Кроме того, факторами риска развития патологии пародонта являются неправильное питание и употребление недоброкачественной воды как по микробиологическим, так и по химическим показателям.

В последние годы проблема установления связи между воздействием факторов окружающей среды и состоянием здоровья населения является актуальной и сложной проблемой не только гигиены, но также клинической и фундаментальной медицины. Важным аспектом этой проблемы является раскрытие этиологии заболеваний человека, выявление факторов риска нарушений состояния здоровья отдельного индивидуума, определение определенных групп лиц и населения в целом [5][6].

Кальций и его соли определяют жесткость воды. Жесткость питьевой воды является существенным критерием, по которому оценивается качество воды. Экспериментальные исследования показали, что при использовании питьевой воды с жесткостью 20 мг-экв / л частота и вес образования камней почек была значительно больше, чем при потреблении воды с жесткостью 10 мг-экв / л. Влияние воды с жесткостью 7 мг-экв / л на развитие уролитиаза не было установлено [5].

Отмечено специалистами влияние питьевой воды с повышенной жесткостью, повышенным содержанием сульфатов, хлоридов, нитратов на возникновение ряда заболеваний [7]. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что в связи с интенсивным загрязнением открытых водоемов, сдвигами экологического равновесия происходит выделение микроорганизмами, живущими в воде, устойчивых токсичных веществ, которые вызывают повреждения нервной, иммунной и пищеварительной систем человека. Всем известно, что избыток (впрочем, как и регулярный недостаток) того или иного химического элемента с необыкновенной легкостью может превращать воду в заклятого врага. Большая концентрация фтора в воде (предел — 0,7–1,5 мг / л) проявляется на зубах пятнами (флюороз), недостаточная — может стать причиной возникновения кариеса [7].

И жесткость воды, которую в последнее время никто из медиков всерьез не воспринимал, теперь усиленно привлекает к себе внимание в связи с выявленной обратной зависимостью между жесткостью воды и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее время в литературе также появились сведения о влиянии уровня жесткости воды на стоматологический статус населения. Авторы указывают на тот факт, что биопленки, образованные на зубах, стоматологических реставрациях, ортопедических и ортодонтических конструкциях, могут абсорбировать ионы кальция и фосфаты из слюны, пищевых продуктов и воды или десневой жидкости с последующим формированием камня [9][10][11][12]. Сначала кристаллы гидроксиапатита формируют в биопленке матрикс, а затем распространяются на микробные клетки. Гидроксиапатит и ортокальция фосфат являются преобладающими кристаллическими образованиями в зубном камне. Несмотря на то, что минерализованные зубные отложения считаются практически инертными, степень поражения тканей пародонта коррелирует с количеством, так как поверхность зубного камня способствует образованию биопленки за счет шероховатости [9][10].

Целью данной работы

Определение степени влияния химического состава питьевой воды, уровня ее жесткости в западном и север-

ном административных округах г. Москвы на интенсивность минерализации зубных отложений.

Для достижения поставленной цели нами было решено:

1. Изучить клинико-морфологическую характеристику патологических зубных отложений;
2. Оценить качество воды как возможный фактор риска развития стоматологической патологии;
3. Проанализировать показатели жесткости питьевой воды в западного и северного административных округов Москвы;
4. Обосновать взаимосвязь между качеством воды и степенью минерализации зубных отложений.

Материалы и методы

В ходе исследования выполнялся анализ учебных материалов, научных статей, опубликованных в период с 2009 по 2017 годы, на предмет корреляции между качеством воды и развитием различных заболеваний, изучалась официальная документация, содержащая отчеты о качестве питьевой воды и ее характеристике. С целью определения частоты обращений пациентов за стоматологической помощью в различных районах Москвы проводилось анкетирование врачей-стоматологов с использованием авторской анкеты «Связь между уровнем жесткости и интенсивностью зубных отложений». Анкета представлена в тестовой форме. В анкетировании приняли участие 113 респондентов.

Результаты и обсуждения

Исторически сложившаяся система водоснабжения Москвы на 99,6% использует поверхностные водные объекты — системы водохранилищ многолетнего регулирования стока. Наметилась тенденция к увеличению сезонных максимальных значений показателей антропогенного загрязнения, что связано с деятельностью человека на площади водосбора [13]. К ним относятся хлориды, нитраты, нитриты, аммиак, фосфаты, бактериологические и гидробиологические параметры, запахи воды, которые связаны с состоянием биоценоза в целом. После очистки на водопроводных станциях вода через трубопроводную распределительную систему поступает к потребителю. Трубы подвержены коррозионному разрушению и обрастанию внутренней поверхности продуктами коррозии, что вызывает ухудшение качества воды [5][6][10].

Основными веществами, загрязняющими воды, являются биогенные элементы (фосфор, азот), кислотные соединения, органические вещества, нефтепродукты и тяжелые металлы. К зонам наибольшего комплексного загрязнения поверхностных и подземных вод

Таблица 1. Диапазон изменения жесткости питьевой воды в Москве, в зависимости от водоисточника

Параметр	Станции Волжского водоисточника	Станции Москворецкого водоисточника
Жесткость устранимая (мг-экв/л)	0,904	1,97
Жесткость постоянная (мг-экв/л)	1,76	1,76
Жесткость общая	2,66	3,73
Норматив жесткости	7	7

Таблица 2. Уровень жесткости питьевой воды в различных районах САО и ЗАО г. Москвы

Административный округ	Район	Уровень жесткости, мг-экв/л
САО	Тимирязевский р-н	3,4
	Р-н Сокол	3,6
	Р-н Аэропорт	3,2
	Дмитровский р-н	3,4
	Беговой р-н	3,7
ЗАО	Р-н Внуково	3,0
	Р-н Кунцево	3,5
	Р-н Солнцево	3,6
	Р-н Дорогомилово	3,6
	Очаково-Матвеевское	3,6

относятся прежде всего Москва, а также города, окаймляющие ее с востока и северо-востока - Мытищи, Калининград, Балашиха, Люберцы, Лыткарино, Жуковский, Серпухов с окрестностями, Ступино, Кашира, Коломна, Воскресенск. По Москве-реке, Клязьме, Оке загрязняющие вещества от этих центров перемещаются вниз по течению. Поэтому, например, в Москве-реке качество воды ниже по течению г. Москвы не позволяют использовать ее для водоснабжения; на отдельных участках она опасна и для купания. Опасные загрязненные участки выявлены на реке Оке — в районах Серпухова, Ступино, Каширы и от Коломны до границы области; на реке Клязьме — от Пушкино до восточной границы области, на реке Пахре и других небольших речках. Наименьшее комплексное загрязнение поверхностных и подземных вод отмечается в районах западного Подмосковья и северных районах области, откуда поступает основная часть воды для водоснабжения Москвы.[1][14]

К настоящему времени сложилась структура водоснабжения, эксплуатация которой позволяет обеспечивать западную и южную часть города водой, подаваемой с Рублёвской, Западной и Юго-Западной, а северную и восточную часть — с Северной и Восточной водопроводных станций [13].

Водоснабжение САО осуществляется с Северной станции водоподготовки, вода на которую поступает из Волжского водоисточника. Вода из Москворецкого водоисточника используется для водоснабжения Западного АО. Вода, подаваемая в САО может является мягкой, а в ЗАО — средней жесткости. (таб.1) Кроме того, жителями ЗАО для питьевых целей используется вода из децентрализованных источников водоснабжения (шахтные и трубчатые колодцы). Согласно отчету Роспотребнадзора по санитарно-химическим показателям (мутность, цветность, жесткость, железо, хлориды) зарегистрировано неудовлетворительное качество воды в 70%.

Согласно приведенным данным, а также усредненным сведениям о качестве водопроводной воды, публикуемым на официальном сайте ГУП «Мосводоканал» следует, что вода, выходящая со станций водоподготовки, в течение всего года по всем показателям отвечает требованиям СанПиН 2.1.4.01 [15].

На основании данных лабораторных исследований качества воды, размещенных на официальном сайте ГУП «Мосводоканал» нами была проанализирована ситуация по уровню жесткости на территории изучаемых округов г. Москвы [16] (таб. 2).

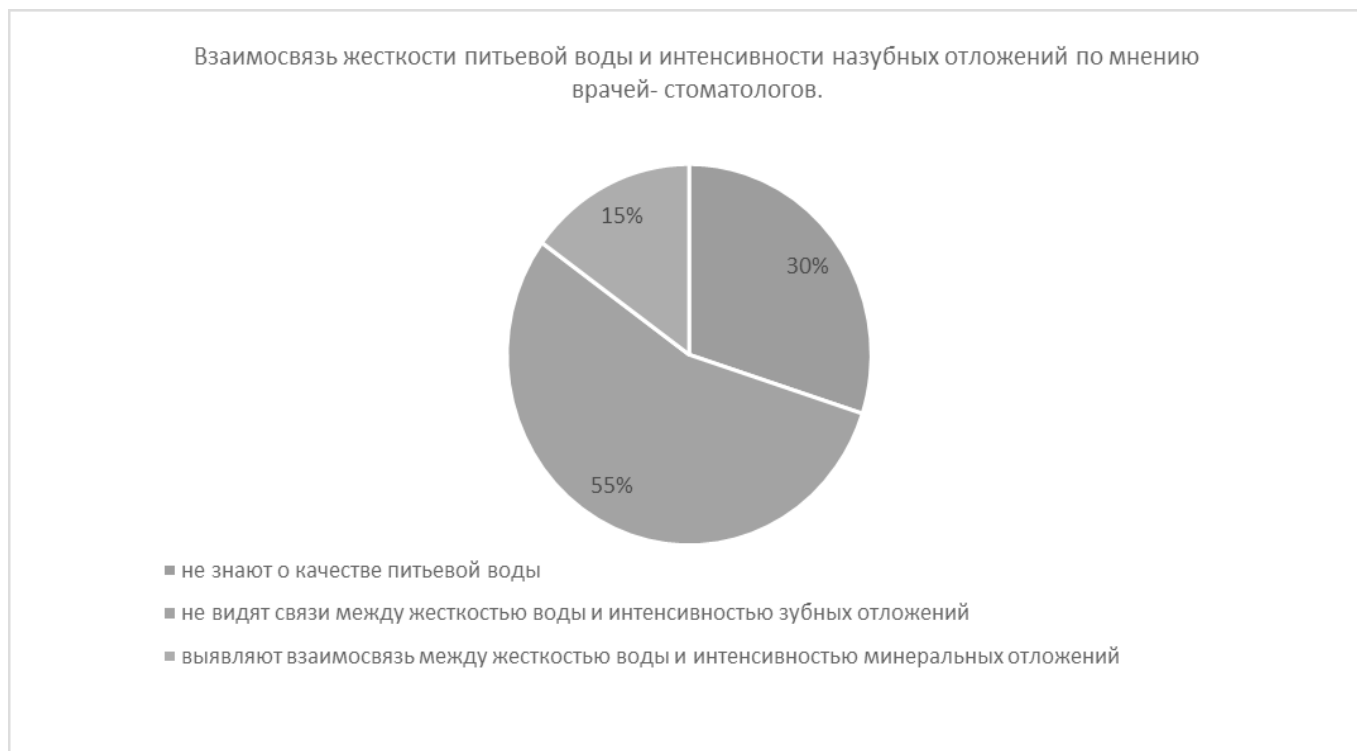


Диаграмма 1. Взаимосвязь жесткости питьевой воды и интенсивности минерализации назубных отложений по мнению врачей-стоматологов

Таким образом, уровень жесткости в московском городском водопроводесоответствует низкому и среднему. Однако, использование дополнительных источников децентрализованного водоснабжения для питьевых целей с высоким уровнем жесткости значительно ухудшает ситуацию в ЗАО с точки зрения возможности формирования патологии у населения.

Социальное обследование

С целью анализа основных причин формирования зубных отложений у пациентов стоматологической поликлиники нами была разработана анкета (прил. 1). Производилось анкетирование врачей-стоматологов во время приема. Всего за время проведения исследования было опрошено 113 врачей-стоматологов. Анкета содержит 30 вопросов, посвященных анализу частоты обращаемости с целью проведения профессиональной гигиены полости рта, взаимосвязи между интенсивностью формирования зубного камня и соблюдением правил личной гигиены пациентами, частотой их обращаемости за стоматологической помощью и влиянием качества питьевой воды (в частности, уровня ее жесткости).

Установлено, что наиболее часто с целью удаления камней обращаются пациенты средней возрастной группы (26–45 лет), что составило 57% от общего числа

посетивших пародонтологический прием. Повторное обращение прием с той же целью отмечалось с разной периодичностью. Так, наиболее часто (45% случаев) пациенты обращались через 1–1,5 года, а необходимая периодичность отмечалась лишь у 15% населения.

При этом интенсивность прироста зубного камня на повторном приеме значительно отличалась у пациентов с разной частотой обращения. Так, при регулярном (раз в полугодие) обращении интенсивность прироста зубных отложений значительно снижалась, в остальных случаях несколько увеличивалась.

В соответствии с поставленной целью работы нами были проанализированы возможные причины высокой интенсивности камнеобразования по мнению врачей-стоматологов, а именно: с плохой гигиеной полости рта, с редким посещением врача — стоматолога, с источником питьевой воды. Как указывали во время приема сами пациенты, проживающие в ЗАО и пользующиеся дополнительными источниками водоснабжения (колодцы, скважины), вода, используемая ими для питьевых целей, имеет неприятный вяжущий вкус, оставляет налет на поверхности кожи, а при кипячении образуется интенсивный осадок на поверхности посуды. Данные жалобы подтверждают результаты лабораторных исследований, свидетельствующих о повышенной жесткости

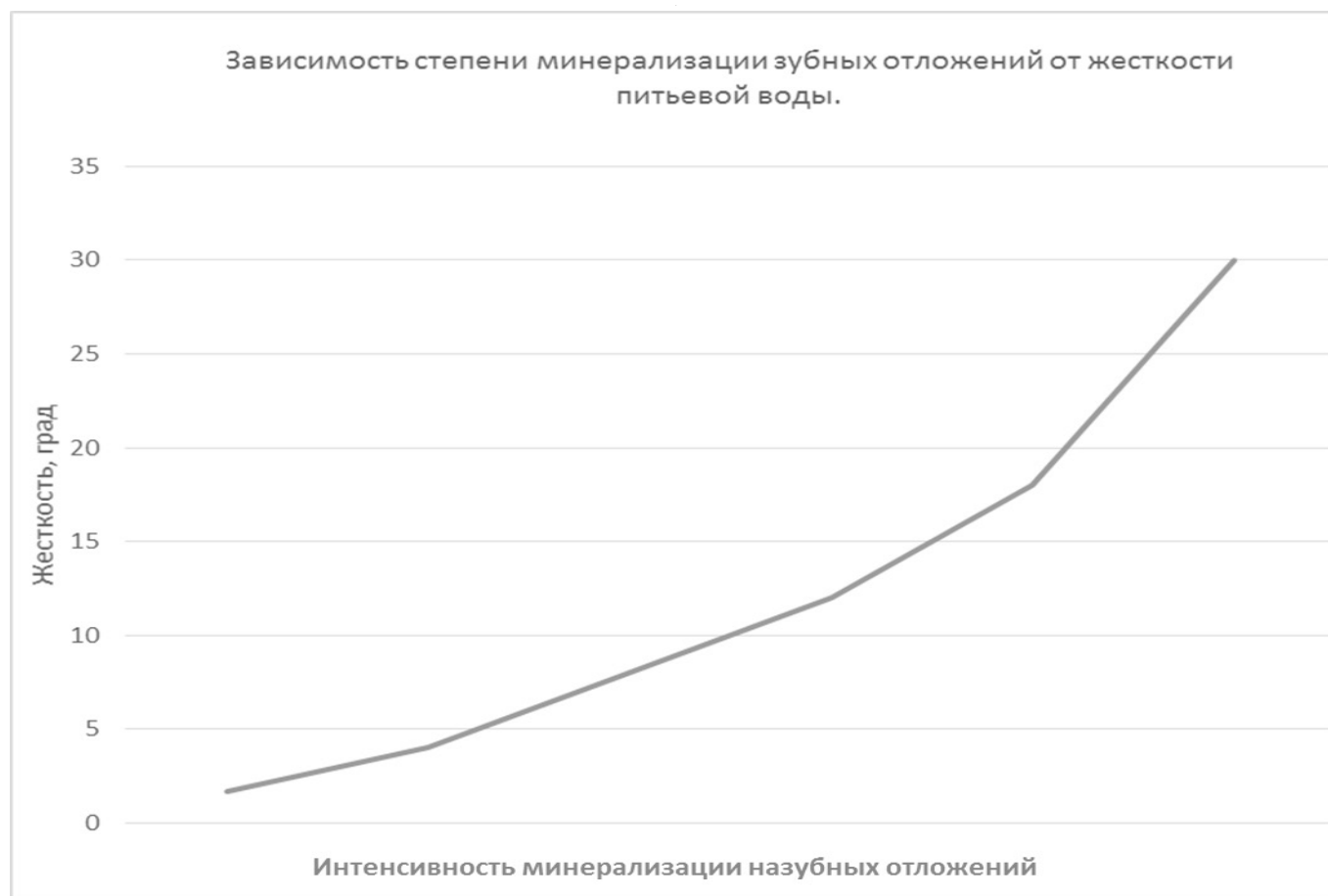


График 1. Зависимость между жесткостью питьевой воды и интенсивностью минерализации назубных отложений

воды в водоисточниках. При этом при опросе 17 человек (15%) не имеют представления о качестве питьевой воды в регионе, 62 человека (55%) при знании о качестве воды не проводили причинно-следственной связи с интенсивностью минерализации назубных отложений и 34 человека (30%) отмечали взаимосвязь. (диагр. 1)

Таким образом, результаты анкетирования среди врачей, их мнение о существующей связи между уровнем жесткости и интенсивностью зубных отложений выявили низкий процент знаний докторов о корреляции этих двух составляющих. Выявлена прямая зависимость (граф 1). Также было отмечено что уровень интенсивности минерализации по данным врачей — стоматологов совпадает с жалобами пациентов и показателями качества питьевой воды.

Выводы

На основании проведенного теоретического и практического исследования нами были сделаны следующие выводы: 1) научными исследованиями

доказано влияние химического состава воды на состояние здоровья человека в целом и на стоматологический статус. Так, главными неорганическими компонентами, приводящими к патологии зубов и ротовой полости являются фтор, железо, высокая степень минерализации, а также жесткость воды, обусловленная ионами кальция. Именно кальций участвует в формировании гидроксиапатита — главного минерального компонента зубных отложений. 2) Уровень жесткости воды в московском городском водопроводе соответствует низкому и среднему. Однако, использование дополнительных источников децентрализованного водоснабжения для питьевых целей с высоким уровнем жесткости значительно ухудшает ситуацию в ЗАО с точки зрения возможности формирования патологии у населения. 3) Результаты анкетирования среди врачей, их мнение о существующей связи между уровнем жесткости и интенсивностью зубных отложений совпадает с жалобами пациентов и показателями качества питьевой воды. Необходимо повышение уровня знаний врачей-стоматологов о причинах образования минерализованных зубных отложений.

Приложение 1. Анкета «Связь между уровнем жесткости и интенсивностью зубных отложений».

Вопрос	Вариант ответа
1. Вы являетесь врачом-стоматологом?	Терапевтом Хирургом Ортопедом Универсалом — смешанный прием (терапия-ортопедия) Универсалом– смешанный прием (терапия-ортопедия — хирургия) Универсалом– смешанный прием (терапия- хирургия)
2. Вы совмещаете пародонтологический приём?	Да Нет Не являюсь сертифицированным в данной специализации
Частота приёма пациентов с пародонтологическим вмешательством в рабочую смену:	От 10–30% От 30–50% От 50–70% От 70–100%
4. Наиболее часто обращаются с гингивитом:	Женщины Мужчины
5. Наиболее часто пациенты этой возрастной группы обращаются с целью удаления камней:	18–25 26–45 46–60 60 и более
6. Наиболее часто обращаются с пародонтитом:	Женщины Мужчины
7. Наиболее частая процедура при пародонтологическом приеме:	Осмотр пациента Контроль гигиены Ультразвуковая обработка на зубных отложений и полировка зубов Пародонтологические повязки
8. Наиболее часто с целью удаления камней обращаются:	Женщины Мужчины
9. Какой зубной щеткой Вы рекомендуете пациентам чистить зубы?	жесткой среднейжесткости мягкой оченьмягкой
10. Обучаете ли Вы на первичном приеме пациента правильной чистке зубов?	Да Нет Всегда пациент правильно чистит и нет необходимости в обучении
11. Проводите ли Вы контроль гигиены у пациентов?	Да Нет
12. Проводите ли Вы контролируемую чистку зубов у пациентов?	Да нет
13. Частота обращения в поликлинику за одну рабочую смену с целью удаления камней с использованием ультразвука:	0–20% 21–49% 50–70% 71–100%
14. Частота повторного обращения в поликлинику после проведения профессиональной гигиены:	От 1–3 месяцев От 4–6 месяцев От 7–10 месяцев От 12–16 месяцев
15. Повторное обращение при диспансерном наблюдении (через 6–9 месяцев) происходит с целью повторного осмотра:	да нет

Вопрос	Вариант ответа
16. Повторное обращение при диспансерном наблюдении происходит с целью повторного удаления зубных отложений:	да нет иногда
17. Повторное обращение при диспансерном наблюдении происходит с целью контроля гигиены:	да нет иногда
18. Повторное обращение при диспансерном наблюдении происходит с целью контролируемой чистки зубов:	да нет иногда
19. Интенсивность зубного камня во всех случаях оценивалась индексом OHIS:	Да Нет
20. Интенсивность прироста зубного камня на повторном приеме по объему такая же, что и при предыдущем посещении:	да нет иногда
21. Интенсивность прироста зубного камня на повторном приеме гораздо меньше:	да нет иногда
22. Интенсивность прироста зубного камня раз в полгода одинаковая:	да нет иногда
23. Мотивируете ли Вы Ваших пациентов о том, что необходимо посещать стоматолога раз в полгода?	Да Нет Обязательно
24. Есть ли пациенты, которые регулярно, раз в полгода, посещают стоматолога с целью профессиональной гигиены?	да нет мало таких категорически нет
25. Связываете ли Вы интенсивность камнеобразования с плохой гигиеной полости рта?	Да Нет Не знаю
26. Связываете ли Вы интенсивность камнеобразования с редким посещением врача — стоматолога?	Да Нет Не знаю
27. Связываете ли Вы интенсивность камнеобразования с источником питьевой воды?	Да Нет Не знаю
28. Знаете ли Вы о жесткости питьевой воды в данном административном округе?	Да Нет Никогда не задумывался Всегда интересовался
29. По Вашему мнению, жесткость воды в данном административном округе:	нормальная мягкая жесткая средней жесткости не знаю
30. Знаете ли Вы, что является источником водоснабжения в данном административном округе?	да нет

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Е. Гигиеническая оценка качества воды поверхностных водоемов города Москвы // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 3 (52). С. 51–57.
2. Бойченко О. Н., Котелевская Н. В., Николишин А. К., Зайцев А. В. Анализ представлений о зубных отложениях // Вісник проблем біології і медицини, 2017
3. Воронина Е. О. Экологическое состояние водных объектов Москвы // Научный вестник Московского государственного горного университета. 2013. № 12. С. 17–21.
4. Гаврилова О. А., Пискалнитс И. Я., Федотова Е. И., Хохлова А. С., Ратникова Ю. В. Встречаемость признаков поражения тканей пародонта и характер гигиены полости рта у детей и подростков Тверского региона. Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (1): 86–90.
5. Голованова О. А. Патогенное минералообразование в организме человека. Известия Томского политехнического университета. 2009; 315 (3): 51–6.
6. Грудянов А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. — М., 2009. — 336 с.
7. Кутлыева А. Г. Влияние минерального состава питьевой воды на состояние здоровья человека // Современная наука: теоретический и практический взгляд: сборник статей Международной научно-практической конференции — Уфа: РИО МЦИИ ОМЕГА САЙНС, 2015. — 280 с.
8. Данилов-Данильян В. И., Джамалов Р. Г., Васильева В. П., Егоров Ф. Б. Водные проблемы московской агломерации // Недропользование XXI век. 2012. № 5. С. 18–24.
9. Златоустова О. Ю. Исследование морфологических особенностей продуктов патологической минерализации. // Материалы Международной молодежной научно-практической конференции «Путь в науку». Ярославль: ЯрГУ; 2014: 31.
10. Златоустова О. Ю., Васильев С. В., Рудый А. С. Клинико-морфологические особенности патологической дентальной минерализации // Российский стоматологический журнал, 2016 — № 20 (6)
11. Климова Т. Н., Крамарь В. О., Крамарь О. Г., Добренское Д. С. Стоматологический статус при нарушениях микроэкосистемы полости рта // Вестник ВГМУ, 2013 — № 4 — с. 75–77.
12. Побожьева Л. В., Копецкий И. С. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения // Лечебное дело, 2012 — № 2. — С. 9–13
13. Исаев В. Н., Давыдова А. А. Питьевое и хозяйственное водоснабжение // Вестник МГСУ, 2009 — № 2 -с. 148–150.
14. Яшин И. М., Васнев И. И., Гареева И. В., Черников В. А. Экологический мониторинг вод Москвы-реки в столичном мегаполисе // Известия ТСХА, выпуск 5, 2015
15. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения СанПиН 2.1.4.1074–01 от 26 сентября 2001 года.
16. Сайт MBK // <http://www.mosvodokanal.ru/forpeople/waterquality.php> // дата доступа: 18.09.2018.

© Абдулкеримова Саида Маликовна, Куликова Алена Алексеевна, Бакаев Юсуп Андарбекович,
Хабадзе Зураб Суликоевич (dr.zura@mail.ru), Карнаева Амина Сабировна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Российский университет дружбы народов

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ

CHARACTERIZATION OF NEW RESTORATIVE MATERIALS AND TECHNIQUES USED FOR THE TREATMENT OF DENTAL CARIES

E. Avramenko

Summary. The experience of application and characteristics of new filling materials used in pediatric dentistry is discussed in this paper. They can reduce the degree of invasiveness of dental intervention and stop the development of carious process. However, the authors come to the conclusion that each of them has both advantages and disadvantages, and therefore it is necessary to continue research in this direction.

Keywords: children, dental caries, filling materials.

Авраменко Екатерина Васильевна

Аспирант, Кыргызско-Российский Славянский

Университет

cate-221045-87@mail.ru

Аннотация. В работе рассматривается опыт применения и характеристики новых пломбировочных материалов, используемых в детской стоматологии. Они позволяют снизить степень инвазивности стоматологического вмешательства и остановить развитие кариозного процесса. Однако, авторы приходят к выводу, что у каждого из них есть как достоинства, так и недостатки, в связи с чем необходимо продолжать исследования в этом направлении.

Ключевые слова: дети, кариес зубов, пломбировочные материалы.

В настоящее время во всех регионах нашей страны наблюдается высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей. Так, по данным Т.Ю. Ширяк, общая заболеваемость кариесом и его осложнениями в целом у детей 1–9 лет составила 78,61%, причем в 60,83% диагностировалась осложненная форма кариеса [17]. По данным исследования, проведенного в Омске, распространенность кариеса среди детей 6-ти лет составляет 82%, интенсивность — 4,7. При этом у 80% детей в данной возрастной группе диагностируются осложненные формы [14]. В исследовании О.Л. Шевченко и А.А. Антоновой был продемонстрирован прогрессивный рост развития кариеса молочных зубов от 41,7% ± 2,4% у 3 летних детей г. Хабаровска до 83% ± 3,1% в 6 лет с последующим возрастанием значений к 8 годам — до 90% ± 3,4% [15]. На высокий уровень распространенности кариеса зубов у детей дошкольного возраста указывается и в других исследованиях [3, 5, 16]. Более того, у специалистов вызывает тревогу тот факт, что за последнее десятилетие уровень санации детского населения России снизился на 29%, количество осложнений кариеса у детей возросло в 3 раза, в итоге частота преждевременно удаленных временных зубов достигает 79–81% [17]. В сложившейся ситуации становится совершенно очевидной необходимость улучшения качества стоматологической помощи детям нашей страны.

Одним из путей решения этой проблемы является разработка и внедрение в практику новых пломбировочных материалов и лекарственных средств для лече-

ния кариеса. Основными критериями выбора пломбировочного материала в детской стоматологии являются: возраст пациента, риск возникновения кариеса, надежная адгезия к тканям зуба, механическая прочность, низкая усадка, износостойкость, профилактический эффект в отношении кариеса, отсутствие токсичности и негативного влияния на биоценоз полости рта, эстетичность, хорошая полируемость, удобство в работе, универсальность. Большинству этих критериев отвечает новое поколение пломбировочных материалов — стеклоиономерные цементы (СИЦ). Они все шире применяются в лечении фиссурного кариеса у детей, поскольку их использование позволяет уменьшить объем иссекаемых тканей зуба. Между тем, минимальная инвазивность вмешательства является одним из важнейших требований современной детской стоматологии. Широкому применению СИЦ в детской стоматологической практике способствуют такие их достоинства как химическая адгезия к дентину, эмали и цементу зуба без кислотного протравливания, устойчивость к воздействию влаги в процессе пломбирования, кариесстатический эффект за счёт пролонгированного высвобождения ионов фтора в ткани зуба и в ротовую жидкость, хорошая биосовместимость, нетоксичность [9]. Так, в работе Н.Н. Рощиной и Ю.Б. Ерохиной была установлена высокая клиническая эффективность СИЦ при замещении дефектов эмали и дентина, образованных в результате активного течения фиссурного кариеса в недавно прорезавшихся постоянных молярах с недостаточной минерализацией [11]. По данным Е.Е. Маслак с соавт., клинико-экономи-

ческая эффективность СИЦ при пломбировании молочных зубов на массовом стоматологическом приеме была выше, чем у композиционных материалов химического отверждения [6].

Однако, прогресс современной стоматологии настолько интенсивен, что даже новые, недавно появившиеся в практике пломбировочные материалы подвергаются постоянному совершенствованию. В отношении СИЦ это привело к появлению материала, модифицированного фторидом серебра. При этом, по данным сравнительного анализа эффективности лечения кариеса молочных зубов у детей с использованием СИЦ «Аквион ART и «Аквион ART», модифицированного фторидом серебра были установлены преимущества второго материала. Так, в результате клинического исследования краевого прилегания пломб из стеклоиономерного цемента «Аквион ART», модифицированного фторидом серебра, никаких изменений пломб или жалоб пациентов не отмечалось в течение 24 мес. катamnестического наблюдения. В то же время, при использовании немодифицированного СИЦ через 2 года после установки пломб пациенты предъявляли жалобы на чувствительность от любых видов раздражителей, анатомическая форма пломбы была нарушена [4]. О высокой клинической эффективности данного пломбировочного материала свидетельствуют и результаты других исследований [13].

Однако, некоторые специалисты указывают на такие недостатки СИЦ как низкая прочность, шероховатость поверхности, непрозрачность структуры, что ограничивает возможности их широкого их применения. Указанных недостатков лишены композитные пломбировочные материалы, соединяющие свойства стеклоиономеров и композитов — так называемые «компомеры». В детской стоматологической практике используют такие компомеры как: Dyract, Dyract AP, Dyract flow, Dyract eXtra (Dentsply); Glasiosite, Twinky Star (VOCO); Compoglass F, Compoglass flow (Vivadent); Elan (Kerr); MagicFil (DMG) и другие. В работе Н. О. Савичук с соавт. была изучена эффективность применения компомера Dyract XP (Dentsply) при восстановлении дефектов твердых тканей постоянных зубов у детей. В качестве контроля использовались результаты лечения зубов с использованием гибридного композита светового отвердевания. Полученные через год данные подтвердили более высокую эффективность использования компомера Dyract XP у 90,91% детей. Авторы отдельно отмечают такое его достоинство как низкий процент осложнений (9,09%) у пациентов с высокой степенью риска развития кариеса (против 17,08% в группе сравнения). Соответственно, данный компомер обеспечивает высокую клиническую эффективность у детей с высокой степенью риска развития кариеса постоянных зубов [12].

Вызывает интерес и лечения кариеса препаратом InnoDent™. В литературе имеются немногочисленные работы о его клиническом применении в лечении начального кариеса постоянных зубов. Так, в работе Е. К. Орманова применение этого материала позволил добиться не просто стабилизации кариозного процесса у детей, а восстановления эмали, причем в короткие сроки [10]. Исследованиями А. У. Замураевой с соавт. установлено, что под воздействием изменений pH полости рта, пептиды InnoDent™ проявляют способность к самосборке в трёхмерный биоматрикс, аналогичный органическому матриксу эмали (амелогенину), который деградирует в период амелогенеза. Биоматрикс InnoDent™ сорбирует на себя минералы кальция и фосфора из слюны, образуя новые кристаллы гидроксиапатита. После их нуклеации инициируется рост вторичных кристаллов и образование эмалевых призм. По мере образования «новой» эмали содержание биоматрикса InnoDent™ снижается, что связано с его вытеснением из межкристаллических пространств. В результате, под воздействием препарата InnoDent™, патологически измененная эмаль восстанавливается за 1 месяц [2]. Д. О. Атежанов и А. У. Замураева на основании проведенного исследования эффективности данного препарата в лечении начального кариеса постоянных зубов у детей с соматической патологией пришла к выводу, что препарат InnoDent™ имеет ряд преимуществ: данный метод основан на природной регенерации эмали, поэтому не требует сверления, безболезненность и отсутствие дискомфорта при посещении стоматолога, восстановление целостной структуры поврежденной эмали, спокойствие детей при посещении стоматологического кабинета, профилактика кариеса при регулярном применении препарата с ранних лет, возможность более частого посещения стоматолога [1].

Сравнительно новым направлением в детской стоматологии является использование в лечении кариеса некогерентного светодиодного излучения красного диапазона [18]. Принцип его воздействия излучения на очаг деминерализации эмали заключается в усилении проницаемости эмали, вводимые реминерализующие препараты, получая световую энергию, становятся более активными. Происходит фотоактивация ионов F-, наблюдается «эффект его депонирования» в эмали зуба в течение длительного времени. Проведенное В. В. Мироновой с соавт. исследование эффективности разработанного авторами светодиодного устройства для лечения множественного кариеса зубов и реминерализующего геля «Стенгард» показывает, что благоприятный исход (исчезновение, уменьшение очагов деминерализации) лечения фиссурного кариеса зубов через 1 месяц составил — 35,2%, через 6 месяцев — 42,3%, через 12 месяцев — 44,1%. Лечение начального кариеса в фиссурах зубов с применением реминерализующего геля «Стенгард» и НСДИКД оказывает статистически досто-

верное влияние на исходное состояние очагов деминерализации [8].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что в настоящее время имеется высокая потребность в улучшении качества стоматологической помощи детскому населению нашей страны. Это стимулирует разработку новых средств и методов лечения, в частности, кариеса молочных и постоянных зубов. За последнее десятилетие появилось множество новых пломбировочных материалов, каждый из которых обла-

дает рядом достоинств. Однако, мнения специалистов предпочтительности того или иного материала в детской стоматологии неоднозначны. Кроме того, вызывает интерес возможность неинвазивного лечения кариеса у детей с помощью методов физиотерапии. Однако, имеющийся объем фактических данных об их эффективности недостаточен для того, чтобы сделать достоверные выводы. В целом, результаты проведенного анализа литературы свидетельствуют о необходимости дальнейшей работы по совершенствованию стоматологической помощи детям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атежанов Д. О., Замураева А. У. Применение отечественного препарата Innodent в лечении начального кариеса постоянных зубов у детей с соматической патологией // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. — 2017. — № 4. — С. 41–45.
2. Замураева А. У., Айтуов Б. А., Аубакирова Д. Ж. и др. Инновационный метод лечения начального кариеса у детей препаратом Innodent. // «Concept» стоматология. — 2016. — № 1. — С. 65–68.
3. Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Пузикова О. Ю. Кариес зубов у детей мегаполиса и пригородов // Декабрьские чтения по судебной медицине: сб. матер. междунар. научно-практич. конф. — РУДН, 2017. — С. 43–44.
4. Калиниченко Н. В. Лечение кариеса зубов у детей традиционной и атравматической методикой с применением стеклоиономерного цемента, модифицированного фторидом серебра // Молодой ученый. — 2015. — № 6. — С. 268–274.
5. Маслак Е. Е., Матвиенко Н. В., Кривцова Д. А., Казанцева Н. Н. Минимально инвазивный подход к лечению кариеса постоянных зубов у детей // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2016. — Вып. 3 (59). — С. 96–99
6. Маслак Е. Е., Родионова А. С., Яновская М. Л., Ставская С. В. Современные концепции лечения кариеса молочных зубов у детей раннего возраста // Клиническая стоматология. — 2015. — № 3 (75). — С. 8–12.
7. Миронова В. В. и др. Светотерапия начального кариеса зубов у детей // Труды Междунар. конф. «Инноватика-2010». — Ульяновск, 2010. — С. 263–265.
8. Миронова В. В., Горячева В. В., Покручина Т. А., Залалдинова В. К. Способы диагностики, лечения и профилактики фиссурного кариеса постоянных зубов у детей // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2011. — № 4. — С. 54–59.
9. Николаев А. И., Цепов Л. М., Рутковская Л. В. Минимально-инвазивная терапия при лечении кариеса постоянных зубов у детей // Институт Стоматологии. — 2004. — № 1. — С. 38–40.
10. Орманов Е. К., Карибаева С. К., Оспанова С. Т., Орманова А. А. Оценка эффективности применения отечественного препарата InnoDent Repair // «Concept» стоматология. — 2017. — № 2. — С. 29–30.
11. Рощина Н. Н., Ерохина Ю. Б. Лечение фиссурного кариеса постоянных зубов у детей в концепции минимальной интервенции с применением стеклоиономерного цемента // Институт стоматологии. — 2010. — № 2 (47). — С. 60–61.
12. Савичук Н. О., Парпалей Е. А., Сороченко Н. А.
13. Применение компомера Dyract XR для лечения кариеса постоянных зубов у детей и подростков // Современная стоматология. — 2013. — № 4. — С. 84–88.
14. Сердюкова П. Н., Калиниченко Н. В., Ходяков Г. В. Клиническая оценка стеклоиономерного цемента, модифицированного наноразмерными частицами серебра, для герметизации фиссур у детей // Институт стоматологии. — 2012. — № 4. — С. 76–76
15. Скрипкина Г. И. Донозологическая диагностика и прогнозирование кариозного процесса у детей (клинико-лабораторное исследование, математическое моделирование): автореф. дисс. . . д-ра мед. наук. — Омск, 2012. — 40 с.
16. Шевченко О. Л., Антонова А. А. Эпидемиология кариеса и пульпитов временных зубов у детей дошкольного и младшего школьного возраста Хабаровского края // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: сб. науч. статей VI рег. научно-практич. конференции с междунар. участием по детской стоматологии. — 2016. — С. 190–195.
17. Шестакина Н. В., Лопухова В. А. Изучение состояния здоровья населения: оценка уровня заболеваемости кариесом зубов у детей города Курска // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — С. 10–12
18. Ширяк Т. Ю. Оптимизация лечения пульпита временных зубов методом витальной пульпотомии: автореф. дисс. . . д-ра мед. наук. — Казань, 2017. — 40 с.
19. Freitas P. M. et al. In vitro evaluation of erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet laser-treated enamel demineralization // Lasers in medical science. — 2010. — Vol, 25(2). — P. 165–170.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA

**A. Agayan
E. Korneeva**

Summary. The aim of the study was to study changes in carbohydrate metabolism in patients with pathological hyperprolactinemia during treatment with dopamine agonists. We examined 86 patients with the syndrome of pathological hyperprolactinemia at the age of 34.2 ± 2.7 years. It was revealed that 59.3% of patients are overweight and obese. Against the background of the treatment of hyperprolactinemia with dopamine agonists, within 12 months, the level of prolactin returned to normal in 72% of patients. There was a decrease in fasting glucose by 16.9% among women and 33.3% among men and 2 hours after exercise — by 34% in women and 22.5% in men from baseline values. The mean serum initial and reactive insulin levels in patients with hyperprolactinemia and obesity were 2.5 times higher than reference values. During follow-up in patients of clinical groups, the level of reactive insulin was significantly reduced by 71% among women and men. The decrease in body weight among patients during treatment was positively correlated with a decrease in the HOMA-IR index.

Keywords: hyperprolactinemia, obesity, insulin resistance, dopamine agonists.

Агаян Аревик Андраниковна

Врач-эндокринолог, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 3», г. Сургут; аспирант, Сургутский государственный университет
agayan.arevik@mail.ru

Корнеева Елена Викторовна

К.м.н., доцент, Сургутский государственный университет, г. Сургут
evkorneeva39@rambler.ru

Аннотация. Целью исследования явилось изучение изменения углеводного обмена у больных с патологической гиперпролактинемией на фоне лечения агонистами дофамина. Обследовано 86 пациентов с синдромом патологической гиперпролактинемии в возрасте $34,2 \pm 2,7$ лет. Выявлено, что 59,3% пациентов имеют избыточную массу тела и ожирение. На фоне проводимого лечения гиперпролактинемии агонистами дофамина в течение 12 месяцев уровень пролактина нормализовался у 72% пациентов. Было отмечено снижение уровня глюкозы натощак на 16,9% среди женщин и 33,3% среди мужчин и через 2 часа после нагрузки — на 34% у женщин и 22,5% у мужчин от исходных значений. Средние показатели исходного и реактивного инсулина в сыворотке крови у пациентов с гиперпролактинемией и ожирением были выше в 2,5 по сравнению с референсными значениями. За время наблюдения у пациентов клинических групп уровень реактивного инсулина достоверно снизился на 71% среди женщин и мужчин. Снижение массы тела среди пациентов на фоне лечения положительно коррелировало со снижением индекса HOMA-IR.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, ожирение, инсулинорезистентность, агонисты дофамина.

Гиперпролактинемия играет существенную роль в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности, тем самым способствуя развитию метаболических изменений в организме и повышая кардиоваскулярные риски [8]. Считают, что подавление дофаминергического тонуса является потенциальным механизмом, ответственным за увеличение веса и метаболические нарушения у пациентов с гиперпролактинемией [13]. Рецептор дофамина типа 2 (D2R) широко экспрессируется на β -клетках поджелудочной железы человека и адипоцитах, что свидетельствует о регулирующей роли периферического дофамина в функциях инсулина и жировой ткани [2; 3]. Было показано, что медикаментозное лечение агонистами дофамина значительно улучшает глюкозный и липидный профиль, а также снижает распространенность метаболического синдрома [5; 6].

Цель исследования

Изучить изменения углеводного обмена у больных с патологической гиперпролактинемией на фоне лечения агонистами дофамина.

Материалы и методы

Обследовано 86 пациентов с синдромом гиперпролактинемии, средний возраст $34,2 \pm 2,7$ лет, из них 53 женщины и 33 мужчин. Группа контроля — 38 здоровых женщин и мужчин в возрасте $29,0 \pm 1,2$ года. Всем пациентам проведено антропометрическое исследование (масса тела, ИМТ, объем талии (ОТ), исследование липидного обмена (общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), триг-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов в динамике наблюдения (M ± m)

Параметры	=33		=18		P<0,05
	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	
Масса тела, кг	,4±9,7	,3±6,7	,4±13,6	,2±4,7	,0681
ИМТ, кг/м ²	,81±0,05	,72±0,03	,41±0,04	,29±0,02	,0478
ОТ, см	,65±0,05°	,54±0,07	,08±0,15	,3±0,03	,7013
ОХС, ммоль/л	,88 ± 0,05	,26 ± 0,05	,94 ± 0,04	,52 ± 0,02	,0015
ТГ, ммоль/л	,67 ± 0,03	,01 ± 0,02	,68 ± 0,02	,18± 0,03 ⁰	,0123
ХС ЛПНП, ммоль/л	,38± 0,05	,51 ± 0,05 ⁰	,55 ± 0,05	,11 ± 0,05	,0023
ХС ЛПВП, ммоль/л	,85 ± 0,02	,03 ± 0,03	,97 ± 0,02	,22 ± 0,05	,0251
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	,32 ± 0,02	,56 ± 0,02	,61 ± 0,05	,41 ± 0,02	,0015
Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	,54 ± 0,02	,3 ± 0,05	,89 ± 0,02	,9 ± 0,03	,0054
Инсулин, натощак, мкЕД/мл	,8,2 ± 10,92	,1 ± 0,05	,9±13,12	,31± 0,05	,0032
Инсулин, после нагрузки, мкЕД/мл	,5±11,56°	,78 ± 5,76	,5±9,5	,6 ± 0,05	,0031
-IR	,25 ± 0,05°	,22 ± 0,04	,22±0,04	,02 ± 0,05	,0017
Пролактин, мЕД/мл	,72± 0,15	,05±0,03	,44±0,45	,75±0,05	,0045

Примечание: ⁰P<0,05 — в сравнении между группам

лицириды (ТГ), углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), гормональное исследование (пролактина, инсулина, определение индексов инсулинорезистентности (Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕД/мл) /22,5). При анализе сравнения динамики средних значений параметров у пациентов клинических групп учитывали длительность лечения (6 и 12 месяцев). В исследовании не участвовали беременные женщины, пациенты со злокачественными заболеваниями и субкомпенсированными и декомпенсированными патологическими состояниями. Всем пациентам были даны рекомендации по рациональному питанию с ведением дневника питания, по физической нагрузке. Медикаментозное лечение было представлено препаратом каберголином, являющимся дофаминергическим производным эрголина и обладающим выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D2 -дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica for Windows v.6.0. Различия считали достоверными при p<0,01. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Впервые была выявлена гиперпролактинемия менее 5 лет у 40,7% (среди мужчин — 33,3%, среди женщин 45,3%), от 5 до 10 лет у 37,2% (среди мужчин 54,5%, сре-

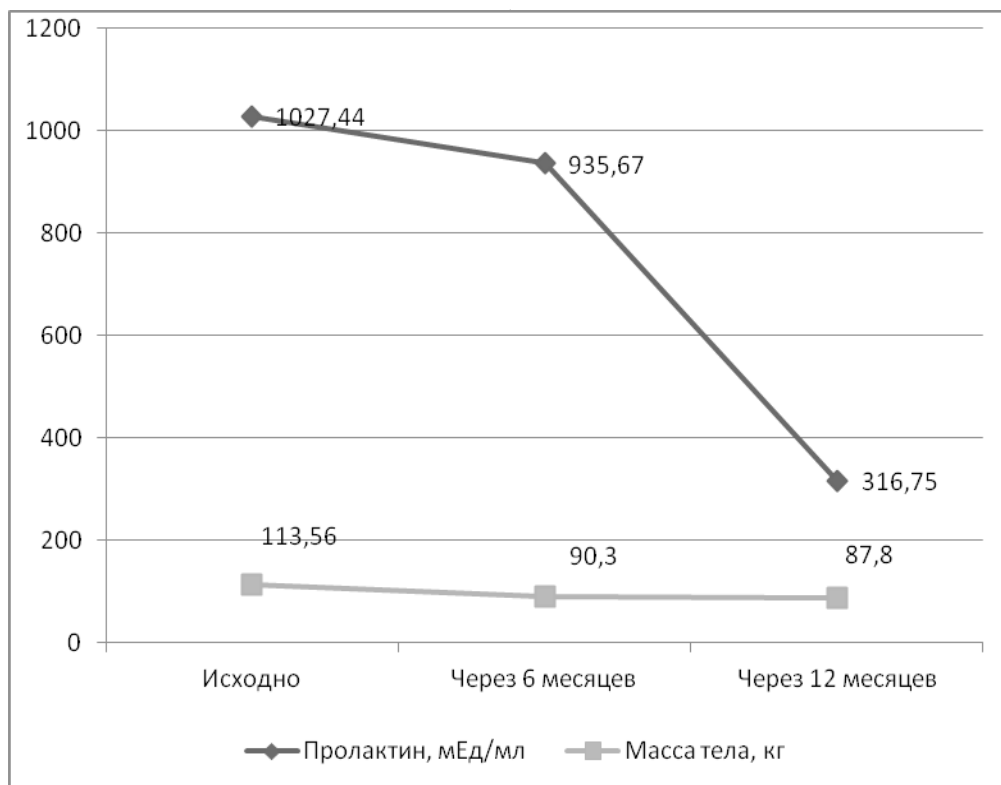
ди женщин 26,4%) и более 10 лет у 22,1% (среди мужчин 28,3% и среди женщин 12,1%).

В процессе исследования нами было выявлено, что 40,7,% больных с гиперпролактинемией имеют массу тела в пределах нормальных значений, а 15,1% имеют избыточный вес, 17,4% — ожирение 1 степени, 19,8% — ожирение 2 степени, 7% — ожирение 3 степени. При этом мужчин с избыточным весом (на 9,9%) и с ожирением 3 степени (в 3,2 раза) было больше, чем женщин. Вторая степень ожирения чаще встречалась среди пациенток с гиперпролактинемией (в 4,7 раз), чем среди мужчин.

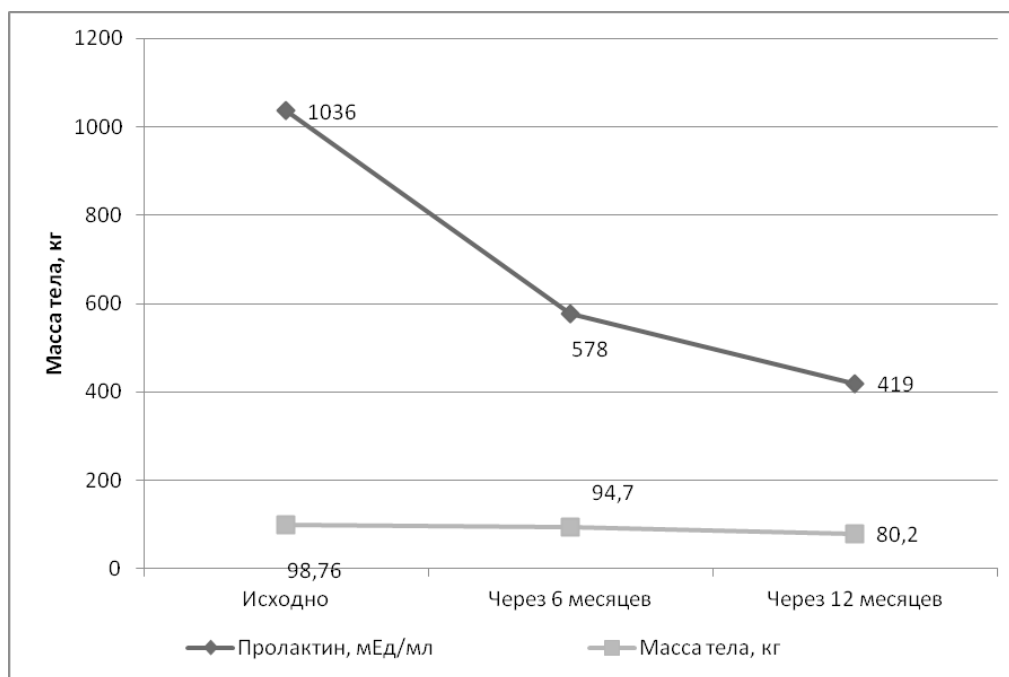
В таблице 1 представлена характеристика пациентов с гиперпролактинемией в динамике наблюдения.

Уровень пролактина нормализовался у большинства пациентов (72%) через 6 месяца лечения. Среди мужчин средние значения пролактина на шестом месяце лечения были выше на 47,4% по сравнению с уровнем пролактина в сыворотке крови у женщин. Через 12 месяцев лечения средние значения пролактина нормализовались. Среднее снижение массы тела у мужчин превышало таковой показатель у женщин на 4,5% через 6 месяцев лечения (рис. 1 а, б).

На фоне лечения была отмечена также положительная динамика в гликемическом профиле у большинства пациентов. Формирование гликемической кривой, как исходной, так и в динамике, у мужчин значительно не отличалось от таковой у женщин (табл. 1). При анали-



а) Динамика уровня пролактина и массы тела среди мужчин на фоне лечения агонистами дофамина ($p=0,05$).



б) Динамика уровня пролактина и массы тела среди женщин на фоне лечения агонистами дофамина ($p=0,05$).

Рис. 1. Динамика среднего уровня пролактина и массы тела у пациентов с ожирением на фоне лечения агонистами дофамина

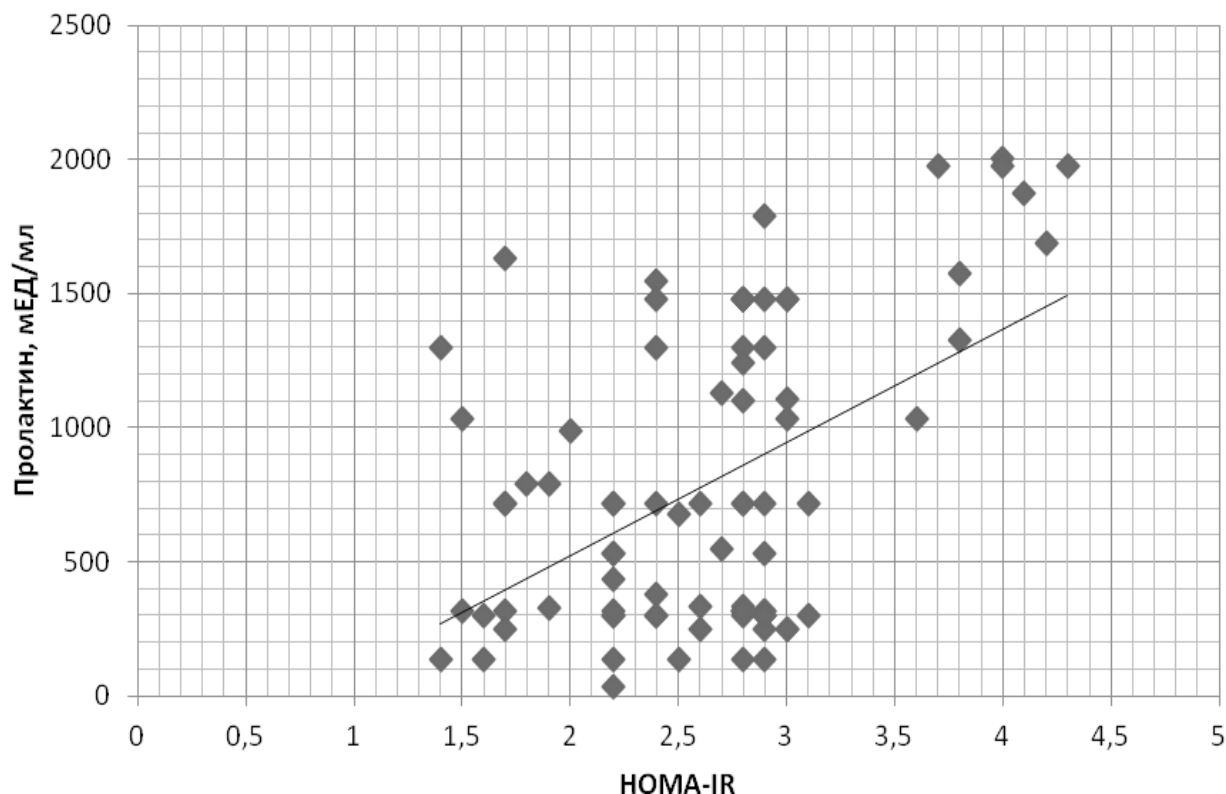


Рис. 2 Корреляция между уровнями пролактина в сыворотке крови и HOMA-R у обследованных пациентов ($p < 0,001$)

зе гликемической кривой у обследованных пациентов с гиперпролактинемией и ожирением было отмечено снижение уровня глюкозы натощак на 16,9% среди женщин и 33,3% среди мужчин и через 2 часа после нагрузки — на 34% у женщин и 22,5% у мужчин от исходных значений. Средние показатели исходного и реактивного инсулина в сыворотке крови у пациентов с гиперпролактинемией и ожирением были выше в 2,5 по сравнению с референсными значениями. За время наблюдения у пациентов клинических групп уровень реактивного инсулина достоверно снизился на 71% среди женщин и мужчин (табл. 1). Снижение массы тела среди пациентов на фоне лечения положительно коррелировало со снижением индекса HOMA-IR ($r=0,74$; $r=0,69$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Результаты исследований многих авторов указывают на механизмы, через которые пролактин влияет на энергетический баланс, объясняя связь между гиперпролактинемией и расстройствами обмена веществ [5]. Считают, что пролактин модулирует энергетический баланс у человека через действие в центральной нервной системе, увеличивая количество употребляемой пищи, а также индуцирует лептинорезистентность, которая препятствует снижению массы тела и нормализации метаболических нарушений [2].

Высвобождение пролактина гипофизом регулируется допаминергической системой посредством дофаминового рецептора типа 2 (D2R), активация которого ингибирует высвобождение пролактина и регулирует аппетит и энергетический гомеостаз [3; 13]. В эксперименте изучалось генетическое нарушение данного рецептора, приводящее к непереносимости глюкозы с нарушением секреции инсулина [14]. Ряд работ, изучающих влияние психотропных препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, может привести к увеличению веса и нарушению толерантности к глюкозе [13]. И наоборот, агонисты дофамина улучшают контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [12]. Известно, что жировая ткань играет основную роль в метаболизме [2]. Выявлено, что пролактин высвобождается пропорционально количеству жировой массы у женщин, страдающих ожирением, и потеря веса у таких субъектов приводила к уменьшению высвобождения гормона в течение 24 часов [9;10]. Макрофаги, полученные из жировой ткани, также способны синтезировать пролактин в ответ на воспаление и высокие концентрации глюкозы [5;15]. Увеличение массы тела и прогрессия ожирения наблюдаются у пациентов с гиперпролактинемией и пролактиномами гипофиза в 70–90% случаев, что может свидетельствовать о влиянии гиперпролактинемии на процессы депонирования жировой ткани [1]. Полученные нами

результаты подтверждают литературные данные о наличии избытка массы тела и ожирения у пациентов с гиперпролактинемией в 59,3% случаев [6]. Своевременно начатое лечение гиперпролактинемии агонистами дофамина приводит к снижению массы тела и нормализации метаболизма углеводов и липидов [7; 11].

Таким образом, ожирение, гипергликемия достоверно влияют на связь между уровнем пролактина в сыворотке и инсулинорезистентностью. Контроль липидного и углеводного обмена на фоне агонистами дофамина необходим для улучшения метаболического профиля у пациентов с патологической гиперпролактинемией.

ЛИТЕРАТУРА

- Осипова А.А., Сметник В. П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом. *Проблемы репродукции*. 2002. — № 1. — с. 12–17.
- Романцова Т. И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. *Ожирение и метаболизм*. 2014. — № 1(11). — с. 5–18.
- Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E. W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev*. 2008; 29:1–41.
- Bernabeu I., Casanueva F. F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine*. 2013; 44 (2): 273–274.
- Bouckenoghe T., Sisino G., Aurientis S. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? *Biochim Biophys Acta*. 2014;4:584–593.
- Dos Santos Silva C. M., Barbosa F. R., Lima G. A. et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 800–805.
- Gibson C.D., Karmally W., McMahon D.J. et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(4): 335–40.
- Haring R., Friedrich N., Volzke H. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014 May;35 (18):1215–21.
- Kok P., Roelfsema F., Frölich M., Meinders A. E., Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4445–9.
- Kok P., Roelfsema F., Langendonk J. G., de Wit C. C., Frölich M., Burggraaf J. et al. Increased circadian prolactin release is blunted after body weight loss in obese premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:218–224.
- Korner J., Lo J., Freda P. U. Wardlaw S. L. Treatment with cabergoline is associated with weight loss in patients with hyperprolactinemia. *Obes Res*. 2003; 11(2): 311–312.
- Lamos E.M., Levitt D. L., Munir K. M. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardio-metabolic parameters. *Prim Care Diabetes*. 2016; 10:60–5.
- Lopez Vicchi F., Luque G. M., Brie B., Nogueira J. P., Garcia Tornadu I., Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016;109:74–80.
- Petryk A., Fleenor D., Driscoll P., Freemark M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *J Endocrinology*. 2000;164:277–86.
- Reuwer A.Q., van Eijk M., Houttuijn-Bloemendaal F.M. et al. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol*. 2011; 208:107–117.

© Агаян Аревик Андраниковна (agayan.arevik@mail.ru), Корнеева Елена Викторовна (evkorneeva39@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ЭЗОФАГЕАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ESOPHAGEAL BLEEDING. MODERN APPROACHES TO TREATMENT

A. Babich

Summary. The article discusses modern approaches to the treatment of esophageal bleeding. Currently, surgical and minimally invasive methods, drug therapy, as well as their combinations are used for this purpose. However, to date, the generally accepted approach has not been developed, since each method has both advantages and disadvantages. In this regard, it is necessary to continue research in this area.

Keywords: esophageal bleeding, surgical treatment, endoscopic methods.

Бабич Александр Игоревич

*К.м.н., врач хирург, Санкт-Петербургский
Научно-исследовательский институт Скорой Помощи
им.И.И.Джанелидз
buldozeroms@gmail.com*

Аннотация. В статье обсуждаются современные подходы к лечению эзофагеальных кровотечений. В настоящее время с этой целью используют хирургические и мини-инвазивные методы, лекарственную терапию, а также их комбинации. Однако, до настоящего времени общепринятый подход не выработан, поскольку у каждого метода есть как достоинства, так и недостатки. В этой связи необходимо продолжение исследований в данной области.

Ключевые слова: эзофагеальное кровотечение, хирургическое лечение, эндоскопические методы.

Эзофагеальные кровотечения представляют собой весьма опасные, а в ряде случаев — даже жизнеугрожающие осложнения ряда заболеваний. В большинстве случаев их причиной служат варикозно расширенные вены пищевода и повреждение его стенки при синдроме Мэллори-Вейса [5]. По результатам ряда исследований, проведенных в странах Евросоюза, установлено, что частота острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ варьирует в пределах от 50 до 170 случаев на 100 тыс. населения, а смертность данного контингента пациентов достигает 10% [8].

Данные литературы свидетельствуют о различных подходах к лечению острых эзофагеальных кровотечений. Одни авторы отдают предпочтение эндоскопическим методам гемостаза, другие — применению медикаментозных методов, третьи — эмболизации варикозных вен [10, 18]. Все еще широко используются экстренные оперативные вмешательства, в том числе различные виды портокавальных анастомозов, а также прямые вмешательства на венах эзофагокардиальной области [12, 14]. Среди новых хирургических методов можно также назвать трансюгулярный внутривенный портокавальный анастомоз и ортотопическая трансплантация донорской печени [15, 16].

Между тем, в последние десятилетия «золотым стандартом» лечения эзофагеальных кровотечений из гастрозофагеальных варикозов стали эндоскопическое лигирование (ЭЛ) и эндоскопическая склеротерапия (ЭС) [3]. Однако, при сопоставимой эффективности в плане остановки кровотечения, снижении уровня смертно-

сти пациентов, ЭЛ характеризуется некоторыми преимуществами перед ЭС. Так, большинство авторов отмечают более низкую частоту осложнений при ЭЛ. Так, Д. В. Распереза и Е. А. Шишкова (2008) считают более предпочтительным метод лигирования, поскольку с его помощью был быстрее достигнут эффект эрадикации вен, для чего потребовалось меньшее количество сеансов. Авторы также отмечают более редкое развитие осложнений при ЭЛ, хотя отмечают при этом большую склонность к развитию рецидивов варикозных вен в отдаленном периоде, что чревато и рецидивом кровотечения.

В этой связи некоторые авторы предлагают использовать преимущества обоих методов. Тем не менее, эффективность одновременного комбинированного применения склерозирования и лигирования не была доказана. Более того, авторы указывают на пролонгирование сроков лечения при использовании комбинированного подхода и высокую частоту осложнений — в частности, формирования рубцовых стриктур пищевода [13]. В то же время, метакронная комбинированная терапия по принципу «отсроченная ЭС после ЭЛ» более эффективна, чем ЭЛ в отношении частоты рецидивных кровотечений и рецидива пищеводных варикозов в течение года [7].

В работе А. Ю. Анисимова с соавт. (2016) описывается опыт лечения пациентов высоким риском рецидива кровотечения (или на высоте последнего) вследствие портальной гипертензии путем эндоскопического гемостаза саморасширяющимися нитиноловыми стентами Даниша. Полученные результаты позволили авторам исследования прийти к выводу, что этот подход представля-

ет собой весьма эффективную альтернативу баллонной тампонаде зондами-обтураторами Сенгстакена-Блэкмора. Однако, при этом авторы отмечают, что результаты исследования носят лишь предварительный характер, а для окончательных необходимо их подтверждение в дальнейших сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Поскольку варикозное расширение вен пищевода, по сути, является развитием сети коллатерального кровообращения при портальной гипертензии, представляется вполне обоснованным, что важное значение в реализации мультимодального подхода к ведению пациентов с эзофагеальными кровотечениями имеет снижение давления в воротной вене. С этой целью, наряду с наложением внутрипеченочных портокавальных шунтов применяются вазоактивные вещества — такие как вазопрессин, октреотид, терлипрессин. При этом некоторые авторы полагают, что медикаментозная терапия имеет преимущество перед эндоскопической и инвазивной терапией поскольку сопряжено с меньшими временными и организационными издержками. Кроме того, эндоскопический гемостаз (например, путем склерозирования, либо лигирования варикозно-расширенных вен пищевода) не приводит к снижению портальной гипертензии, а также не оказывает влияния на объем циркулирующей крови. Как следствие сохраняется вероятность прогрессирования синдрома портальной гипертензии и рецидивирования эзофагеального кровотечения [4].

Поэтому достойной альтернативой эндоскопическим методам представляется комбинированный подход к лечению эзофагеальных кровотечений, включающий назначение препаратов группы β -блокаторов, нитроглицерина, вазопрессина, сандостатина, питуитрина и постановку зонда Блэкмора. Данные, полученные в ряде исследований, свидетельствуют о возможности достижения устойчивого гемостаза с помощью данно-

го подхода у 45–94% пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода [17]. В настоящее время привлекает внимание применение эффективно-го вазоактивного препарата талипрессина у данного контингента пациентов. В тех случаях, когда у больного с острым эзофагеальным кровотечением нет возможности немедленно выполнить эндоскопический гемостаз, весьма перспективной представляется комплексный подход, включающий проведение первоначальной эндоскопии в сочетании с применением талипрессина. При этом, по сравнению с плацебо, его использование у сопряжено с значимым снижением уровнем смертности пациентов. Кроме того, было показано, что по сравнению с другими вазоактивными препаратами (вазопрессин, соматостатином, октреотидом), талипрессин вызывает меньше нежелательных лекарственных реакций и превосходит их по влиянию на смертность пациентов [2]. Однако, по данным других исследователей, при использовании с целью гемостаза медикаментозной терапии риск развития рецидива кровотечения варьирует в пределах от 30 до 50% [3]. Сравнительный анализ эффективности ряда современных методов остановки эзофагеальных кровотечений позволил J. Bosch и соавт. (2003) прийти к выводу о том, что терлипрессин можно рассматривать в качестве препарата выбора, поскольку это единственный препарат, которое способствует повышению выживаемости у данного контингента пациентов при этом патологическом состоянии.

Таким образом, в настоящее время продолжают дискуссии относительно наиболее эффективного и безопасного метода лечения эзофагеальных кровотечений. Спектр используемых на сегодняшний день подходов весьма широк — от хирургических вмешательств до медикаментозной терапии, однако, ни одно из них пока не гарантирует 100% эффективности. В этой связи становится очевидной необходимость продолжения исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А.Ю., Мамкеев Э. Х., Амиров Н. Б. и др. Спорные вопросы хирургического лечения больных циррозом печени с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т 9, вып. 6. — С. 20–27.
2. Брюннлер Т., Мандрака Ф., Ланггартнер Ю. Талипрессин: клиническое применение, рациональное дозирование, сравнение эффективности различных режимов введения // Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 4–6
3. Котив Б.Н., Дзидзава И. И., Алентьев С. А. и др. Хирургическое лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. — 2008. — Т. 3. — С. 41–46
4. Пасечник И.Н., Сальников П. С. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2013. — № 8. — С. 76–80
5. Плаченова Т.С., Халявина В. А., Зибяев С. О. Распространенность кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода // Молодой ученый. — 2017. — № 10. — С. 154–158.
6. Распереза Д. В., Сишкова Е. А. Оценка эффективности эндоскопического лигирования и комбинированного лечения (лигирование+склерозирование) в профилактике варикозных кровотечений при циррозе печени // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. — 2008. — Сер. 11, прил. к вып. 1. — С. 140–149

7. Самарцев В. А., Протасов В. В. Эндоскопический гемостаз при портальных пищеводных кровотечениях у больных циррозом печени // Пермский медицинский журнал. — 2014. — Т. XXXI, № 1. — С. 58–63
8. Тимербулатов В. М., Сагитов Р. Б., Тимербулатов Ш. В. и др. Оценка и прогноз эффективности методов гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 38–42.
9. Шерцингер А. Г., Жигалова С. Б., Лебезев В. М. и др. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных портальной гипертензией. // Хирургия. — 2013. — № 2. — С. 30–34.
10. Azam Z., Hamid S., Jafri W. et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 56, № 4. — P. 819–824.
11. Bosch J., Abraldes J. G., Groszmann R. Current management of portal hypertension. // J Hepatol. — 2003. — Vol. 38, Suppl 1. — P. 54–68 Cardenas A., Baiges A., Hernandez-Gea V. et al. Endoscopic hemostasis in acute esophageal variceal bleeding // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2014. — Vol. 43, № 4. — P. 795–806.
12. Coelho F. F., Perini M. V., Kruger J. A. et al. Management of variceal hemorrhage: current concepts // Arq. Bras. Cir. Dig. — 2014. — Vol. 27, № 2. — P. 138–144.
13. Karsan H. A., Morton S. C., Shekelle P. G. et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. // Digestive Diseases and Sciences. — 2005. — Vol. 50 (2). — P. 399–406.
14. Orloff M. J., Isenberg J. I., Wheeler H. O. et al. Emergency portacaval shunt versus rescue portacaval shunt in a randomized controlled trial of emergency treatment of acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis-part 3 // J. Gastrointest. Surg. — 2010. — Vol. 14, № 11. — P. 1782–1795
15. Orloff M. J., Isenberg J. I., Wheeler H. O. et al. Liver transplantation in a randomized controlled trial of emergency treatment of acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis // Transplant. Proc. — 2010. — Vol. 42, № 10. — P. 4101–4108.
16. Qi X., Jia J., Bai M. et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Acute Variceal Bleeding: A Meta-analysis // J. Clin. Gastroenterol. — 2013. — № 48. — P. 771–784.
17. Turnes J., Garcia-Pagan J. C., Abraldes J. G. et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101(3). — P. 506–512.
18. Zhao J. R., Wang G. C., Hu J. H., Zhang C. Q. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage // World. J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 47. — P. 17941–17948.

© Бабич Александр Игоревич (buldozeroms@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Скорой Помощи им.И.И.Джанелидзе

ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

IMPORTANCE OF DYNAMIC OBSERVATION OF PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

**O. Krashenkov
J. Konstantinova
M. Sapunov
N. Karpova
E. Menshchikova
N. Savostina**

Summary. high rates of colorectal cancer mortality are associated with incorrect staging, treatment planning without taking into account prognostic and predictive markers. The article describes the main prognostic factors that determine the tactics choice and long-term results of patient's treatment with colorectal cancer. Proper assessment of their significance allows to determine the biological features of the tumor and to individualize the treatment of patients.

Keywords: colorectal cancer, tertiary prevention of cancer, Carcinoembryonic Antigen, cancer genome.

Колоректальный рак (КРР) является одной из главных проблем современной клинической онкологии. Его характеризуют высокая заболеваемость и смертность в России и других развитых странах Америки, Европы и Азии. Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн. 200 тыс. больных раком ободочной и прямой кишки и 700 тыс. смертей от него [1]. Так, в США в 2017 г. зарегистрировано 144~<961 новых случаев КРР, из которых две трети приходится на рак ободочной кишки [2]. В России аналогичный показатель в 2017 г. составил 51~<868 [3, 4].

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает одно из ведущих мест почти во всех экономически развитых странах Европы и Америки. В России и США этот показатель практически одинаков, занимая 3-е ранговое место и составляя 10% от всей заболеваемости. Смертность от КРР в США и России в последние годы также вышла на 3-е ранговое место (9,0% и 10,6% соответственно) [2, 3, 5].

Одной из основных причин высокой смертности от КРР является поздняя выявляемость заболевания [6].

Крашенков Олег Павлович
Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ
Константинова Юлия Сергеевна
К.м.н., врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ
cons-jul@yandex.ru
Сапунов Михаил Михайлович
К.м.н., врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ
Карпова Наталья Валерьевна
Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ
Меньщикова Екатерина Валерьевна
Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ
Савостина Наталья Александровна
Врач-онколог, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Аннотация. высокие показатели смертности от колоректального рака, помимо прочего, связаны с неадекватным стадированием, планированием лечения без учета прогностических и предиктивных маркеров. В статье описаны основные факторы прогноза, определяющие выбор тактики и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Правильная оценка их значимости позволяет определить биологические особенности опухоли и индивидуализировать лечение больных.

Ключевые слова: колоректальный рак, третичная профилактика рака, раковый эмбриональный антиген, геном опухоли.

По данным международной статистики, больные раком толстой кишки во время первичной диагностики распределяются по стадиям следующим образом: I — 15%, II — 20–30%, III — 30–40%, IV — 20–25% [7].

Следовательно, более чем у половины больных диагноз ставится впервые при III–IV стадиях. В то же время, известно, что выживаемость больных напрямую зависит от стадии заболевания. Так, при выявлении рака толстой кишки в I–II стадиях выживаемость больных составляет 80–90%, а при III–IV — не превышает 50% [8].

Высокие показатели смертности от этого заболевания среди других причин связаны с неадекватным стадированием, планированием лечения без учета прогностических (влияющих на исход заболевания) и предиктивных (влияющих на чувствительность к терапевтическим агентам) факторов, что зачастую приводит к неправильному или неполному лечению этой столь непростой и неоднородной группы больных. КРР называют «хирургической» патологией [9]. Из-за того, что более 90% больных раком ободочной кишки и более 80% больных раком прямой кишки при первичном лечении под-

вергаются операции, для многих из них хирургическое лечение остается единственным методом. Между тем, применение адъювантных методов позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных этой формой патологии. Так, за рубежом адъювантная химиотерапия на базе 5-фторурацила с 90-х годов XX века стала стандартом комплексного лечения рака ободочной кишки III стадии [10]. Позже к 5-фторурацилу добавились иринотекан, оксалиплатин и их комбинации [11, 12, 13]. Однако до настоящего времени не подтверждена целесообразность применения такого лечения при II стадии заболевания, хотя в отдельных рандомизированных исследованиях было достигнуто некоторое улучшение отдаленных результатов лечения у таких больных [14, 15, 16]. Попытка выработки аналогичных рекомендаций по адъювантному лечению больных раком как ободочной, так и прямой кишки II стадии пока опирается в неоспоренное несовершенство классификации TNM по стадиям. Установлена неоднородность ранних стадий KPP по существующим прогностическим и предиктивным факторам [17].

По предложению Коллегии американских патологоанатомов все изученные факторы прогноза солидных опухолей в зависимости от их клинического значения разделены на 5 категорий [17]. К категории I были отнесены факторы, прогностическое значение которых окончательно доказано множественными статистическими исследованиями и которые широко используются в практике. К категории IIА отнесли факторы, прогностическая значимость которых доказана многими биологическими и/или клиническими исследованиями, но при этом статистических данных недостаточно для окончательных выводов. К категории IIВ отнесены факторы, также широко исследованные биологически и/или клинически, но недостаточно данных для того, чтобы отнести их к I или IIА категориям. В категорию III вошли факторы, недостаточно хорошо изученные, чтобы определить их прогностическое значение. К категории IV отнесены факторы, хорошо изученные и не обнаружившие прогностического значения [17].

Авторы приведенной публикации признали, что со временем одни используемые факторы устаревают и им на смену приходят другие, соответствующие новому уровню знаний. Так, к категории I до 1999 г. относили пять факторов: стадию (TNM), гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, сосудистую инвазию и уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) до операции. После консенсуса американских патологоанатомов в 1999 г. в группе факторов категории I остались лишь три фактора: стадия (TNM), сосудистая инвазия и уровень РЭА до операции. Из категории I (окончательно статистически доказанных) факторов прогноза были удалены два фактора: гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, поскольку их

прогностическая значимость не была подтверждена статистически [18].

Не вызывает сомнений, что распространение заболевания, которое характеризуют с помощью стадирования, является наиболее важным прогностическим фактором; поэтому стадию по классификации TNM относят к категории I.

Адекватному стадированию злокачественной опухоли способствует постоянное усовершенствование классификации TNM и появление новых прогностических факторов, которые необходимо учитывать при планировании лечения.

В изменениях, касающихся KPP, произошедших между 6-м и 7-м изданиями классификации TNM, нашли отражение данные исследований прогностических факторов. Так, анализ данных Национального ракового регистра США выявил, что наблюдаемая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным раком прямой кишки стадии T4N0M0 (IIВ стадия по классификации 6-го издания TNM) в случае прорастания только висцеральной брюшины составила 55,7%, а при распространении на соседние структуры и органы была значительно ниже и составила 44,7%. В соответствии с этими данными авторы 7-го издания TNM предлагают разделить критерий распространения первичной опухоли, ранее определявшийся как T4, на две подгруппы, и отнести группу больных, у которых опухоль прорастает лишь висцеральную брюшину, к стадии IIВ (T4aN0M0). Больных с инвазией опухоли в соседние органы и ткани по новым рекомендациям должны быть отнесены в группу IIС (T4bN0M0) [19]. Очевидная разница в отдаленных результатах лечения этих групп больных свидетельствует о худшем прогнозе больных с непосредственным распространением опухоли прямой кишки на соседние органы. Эти данные, вероятно, должны заставить задуматься о более агрессивной тактике лечения, и, возможно, о необходимости проведения у больных раком прямой кишки IIС стадии не только неoadъювантной химиолучевой терапии, являющейся за рубежом стандартом лечения рака нижних отделов прямой кишки, но и адъювантной химиотерапии.

Значение местной инвазии опухоли было подтверждено и при сравнении отдаленных результатов лечения в группе больных с III стадией заболевания. Было установлено, что у больных с инвазией до мышечной оболочки включительно и поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов (T1–2N2M0, стадия IIС по классификации 6-го издания TNM) наблюдаемая 5-летняя выживаемость составила 56,1%, а при прорастании висцеральной брюшины или непосредственной инвазии в соседние структуры даже при поражении 3 и менее

регионарных лимфатических узлов (T4N1M0, стадия IIIB по классификации 6-го издания) — 37,4%. Это позволило авторам 7-го издания TNM изменить критерии стадирования для III стадии и отнести случаи с T1–2N2M0 к IIIB стадии, а случаи с T4N1M0 — к IIIC стадии [19, 20].

Наряду с распространением первичной опухоли большое влияние на прогноз имеет лимфогенное метастазирование. Исследования, выполненные до 2002 г., обнаружили различия в выживаемости больных с метастазами в 1–3 и 4 и более регионарных лимфатических узлах, что было отражено в 6-м издании TNM. Дальнейший анализ данных выживаемости обнаружил, что существует достоверное различие в выживаемости больных с поражением в одном (N1a), 2–3 (N1b), 4–6 (N2a), 7 и более (N2b) лимфатических узлах [21].

Многими исследователями было показано, что частота метастазирования опухоли зависит от таких морфологических показателей, как васкулярная и лимфоваскулярная инвазия [22, 23, 24].

В классификации TNM эти факторы обозначаются символом V (vascular invasion) и L (lymphatic vessel invasion), а для обозначения микроскопического вовлечения в опухолевый процесс периневрального пространства — периневральной инвазии — используется символ PN (perineural invasion). Y. Ogata и соавт. (2005) у 190 потенциально радикально оперированных больных раком толстой кишки II–III стадий исследовали наряду с другими факторами метастазы в лимфатические узлы брыжейки (MLN), а также лимфатическую (L) и васкулярную инвазию (V) и обозначали ее в зависимости от выраженности I, II и III степенями [25]. При многофакторном статистическом анализе полученных данных авторы установили, что позитивные лимфатические узлы брыжейки и васкулярная инвазия I–III степени являются независимыми прогностическими факторами, ухудшающими прогноз и снижающими как безрецидивную, так и общую выживаемость больных.

Мета-анализ данных многочисленных аналогичных исследований был учтен в 7-м издании TNM классификации в виде категории N1c — опухолевые депозиты под серозной оболочкой, в брыжейке, или в перитонизированных участках параколической или параректальной клетчатки без метастазов в регионарные лимфатические узлы.

При отсутствии макроскопически или микроскопически выявляемых признаков прорастания опухоли в соседние органы и структуры, что влияет на выбор показателя T, обнаружение лимфоваскулярной и/или периневральной инвазии может дополнительно отражать прогноз заболевания [19].

Насколько радикально выполнено хирургическое лечение, позволяют определить такие важные прогностические факторы, как края резекции и остаточная (резидуальная) опухоль. Эти данные оценивает патологоанатом, и они фиксируются в стадии pTNM как символ R. Согласно классификации TNM 7-го издания, R0 — полная резекция, отрицательные края резекции, отсутствует остаточная опухоль в области первичной локализации и в области регионарных лимфатических узлов, R1 — неполная резекция, микроскопически положительные края резекции и микроскопически определяемые остаточные опухолевые клетки, R2 — макроскопически положительные края резекции и остаточные опухолевые массы [19].

Уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в периферической крови до операции также является доказанным независимым прогностическим фактором. В 1978 г. H. J. Wanebo и соавт. первыми показали, что частота рецидивов у больных колоректальным раком со стадией Dukes B и Dukes C была выше в группе с уровнем РЭА более 5 нг/мл [26]. С тех пор во многих исследованиях было доказано, что повышение уровня РЭА вне зависимости от стадии заболевания коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости и значительно ухудшает прогноз заболевания [27, 28]. С 1994 г. дооперационный уровень РЭА включен в I группу прогностических факторов и до сих пор считается одним из важнейших опухоль-ассоциированных факторов прогноза.

Таким образом, на основании доказанных статистических данных такие факторы, как стадия TNM, сосудистая, лимфатическая и периневральная инвазия, наличие или отсутствие резидуальной опухоли, а также предоперационный уровень РЭА относятся к группе I факторов прогноза.

Усовершенствование хирургических и комбинированных методов лечения позволило изменить прогноз у больных с отдаленными метастазами. При этом стало очевидным, что выживаемость у больных с солитарными метастазами отличается от аналогичного показателя у больных с множественными метастазами в различные органы, что позволило разделить символ M на M1a и M1b [19].

Применение неоадьювантной терапии при раке прямой кишки и местнораспространенных опухолях ободочной кишки зачастую позволяет переводить нерезектабельные опухоли в резектабельное состояние, а в некоторых случаях даже добиться полного регресса опухоли при раке прямой кишки. Это заставило исследователей проблемы оценить прогностическое значение такого регресса. Первые данные, полученные при исследовании этого вопроса, были весьма противоре-

чивы [29, 30]. Более поздние исследования подтвердили прогностическую значимость регресса опухоли, определяемого после неoadъювантного лечения (ypTNM) [31, 32, 33]. Это получило свое отражение в 7-м пересмотре классификации TNM, согласно которому опухоли рекомендуют стадировать после обследования (сTNM), после неoadъювантного лечения (ypTNM) и после операции и гистологического исследования удаленных тканей (pTNM). По мнению Американского комитета по изучению рака, у пациентов с полным ответом на неoadъювантную терапию (ypT0N0M0) прогноз может быть подобен аналогичному при 0 или I стадии [19]. Подобный подход к прогнозу, несомненно, требует проведения дальнейших исследований, но, возможно, может определять тактику «активного наблюдения» (без применения операции после неoadъювантной терапии) у данной категории больных.

До 1999 г., как отмечалось, не менее важными прогностическими факторами считали гистологический тип и степень дифференцировки опухоли [34]. На конгрессе американских патологоанатомов в 1999 г. было решено отнести гистологический тип к категории IIB, а гистологическую степень дифференцировки опухоли к категории IIA факторов прогноза [18]. Согласно гистологической классификации ВОЗ 2000 г., наиболее распространенным гистологическим типом KPP является аденокарцинома [35]. Для большинства гистологических типов KPP не обнаружено независимого влияния типа опухоли на прогноз заболевания. Исключение составляют редкие гистологические типы, такие как перстневидноклеточная, мелкоклеточная и недифференцированная карцинома, которые отличаются неблагоприятным прогнозом, и медуллярная карцинома, имеющая благоприятный прогноз [36]. Немногочисленные исследования указывают, что относительно благоприятные муцинозные карциномы при других неблагоприятных прогностических факторах, таких как локализация опухоли (ректосигмоидный отдел) и возраст моложе 45 лет, могут иметь неблагоприятное течение [14]. В других исследованиях было показано снижение выживаемости больных KPP при сочетании муцинозной с перстневидноклеточной карциномой, но эти данные могут быть отражением агрессивности течения перстневидноклеточной карциномы [36].

Между тем, остается неизвестным прогностическое значение гистологического типа, если связать его со степенью гистологической дифференцировки и генетическими характеристиками опухоли. Особенно это относится к муцинозной карциноме, которая с высокой частотой встречается в группе микросателлитно нестабильных опухолей. При этом микросателлитная нестабильность не является частым генетическим событием в группе муцинозных карцином [36].

Исследование генетических характеристик опухоли является бурно развивающимся направлением современной онкологии, однако, прогностически значимыми на сегодняшний день являются лишь несколько молекулярных факторов: упомянутая микросателлитная нестабильность и потеря гетерозиготности, которые относятся к категории IIB факторов прогноза, требующих статистического подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях [9]. Карциномы толстой кишки, в геноме которых обнаружена микросателлитная нестабильность, отличаются относительно благоприятным прогнозом [37].

Предиктивная ценность этого фактора заключается в том, что подобные новообразования чаще отвечают на терапию с применением фторпиримидинов, так как такие опухоли характеризуются сниженной способностью к компенсации повреждений ДНК [38].

Позитивным прогностическим фактором является также β -трансформирующий ростовой фактор [39]. Потеря гетерозиготности в хромосоме 18q, напротив, является неблагоприятным прогностическим признаком [40].

Одной из важнейших соматических мутаций, которые обнаруживают в опухолях толстой кишки, является мутация в гене K-ras, обнаруживаемая в опухолях толстой кишки с частотой от 30% до 50% [41, 42]. A. Conlin и соавт. обнаружили, что мутация K-ras-гена чаще выявлялась у больных с распространенным колоректальным раком, у которых было зафиксировано достоверное снижение общей выживаемости [43]. По их мнению, K-ras-мутация является независимым прогностическим фактором в этой когорте пациентов, значительно ухудшающим прогноз. Относительный риск K-ras-мутации составил при этом 2,9 ($p=0,0040$). Однако в кооперированном многоцентровом исследовании PETACC3-EORTC группы (протокол 40993-SAKK 60-00) было показано, что достоверными прогностическими маркерами при II-III стадиях KPP являются такие молекулярные маркеры, как MSI-H и p53, в то время как мутации K-ras и BRAF не были статистически значимыми в прогнозе у больных этими стадиями [44, 45].

Таким образом, использование современных данных о факторах прогноза во многом определяет выбор тактики и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Правильная оценка значимости прогностических факторов позволяет точнее определить биологические особенности опухоли и индивидуализировать лечение больных. В настоящее время общепризнанно, что наиболее доказанными факторами прогноза следует считать: стадию заболевания (TNM), лимфоваскулярную и перинеуральную инвазию, резидуальную опухоль и дооперационный уровень РЭА.

Не менее важными прогностически, но пока статистически не доказанными в крупных рандомизированных исследованиях, считаются степень дифференцировки опухоли, радикальность выполненной операции и степень ответа опухоли на неоадьювантное лечение. Другие особенности опухоли, такие как гистологический тип и генетические характеристики, по результатам исследований последних лет не являются статистически доказанными факторами прогноза. В то же время, если гистологический тип опухоли как

фактор прогноза по результатам последних десятилетий утратил свою значимость, то генетические факторы в последние годы стали в этом отношении объектом крупных исследований. При этом было обнаружено, что микросателлитная нестабильность, потеря гетерозиготности в 18-й хромосоме и мутации в генах p53 и K-ras оказывают значимое влияние на прогноз КРР. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать установлению их значимости как независимых факторов прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Guo, Y. Regulatory miRNAs in Colorectal Carcinogenesis and Metastasis / Y. Guo, Y. Bao, W. Yang // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — № 4 (18). — pii: E890.
- Jones, R. P. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer/ R. P. Jones, P. A. Sutton, J. P. Evans et al. // *Br. J. Cancer.* — 2017. — № 7 (116). — p. 923–929.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. 236 с.
- Мерабишвили В. М. Онкологическая помощь больным раком ободочной кишки (популяционное исследование)//*Вопр. онкол.*-2009.-Т. 55.-С. 546–554.
- Федянин М.Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С. [и др.]. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO.* 2017. № 3. С. 261–294.
- Liu L., Meng T., Wang Q. S., Jin H. Z., Sun Z. Q., Jin B., Fang F., Wang H. J. Association of Beclin-1 and microRNA-30a expression with the severity and treatment response of colorectal cancer. *Genet Mol Res.* 2016 Apr 7; 15(2). doi: 10.4238/gmr.15027704
- Nagelkerke A., Sweep F. C., Geurts-Moespot A., Bussink J., Span P. N. Therapeutic targeting of autophagy in cancer. Part I: molecular pathways controlling autophagy. *Semin Cancer Biol.* 2015 Apr; 31: 89–98. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.05.004
- Compton C. C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features//*Mod. Pathol.*-2003.-Vol. 16.-P. 376–388.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentric Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators//*Lancet.*-1995.-Vol. 345.-P. 939–944.
- Ma, F. MiR-23a promotes TGF- β 1 induced EMT and tumor metastasis in breast cancer cells by directly targeting CDH1 and activating Wnt/ β -catenin signaling / F. Ma, W. Li, W. Liu et al. // *Oncotarget.* — 2017. — № 4 (18). — p. 69538–69550.
- Saltz L.B., Cox J. V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leuco-vorin for metastatic colorectal cancer//*New Engl. J. Med.*-2000.-Vol. 343.-P. 905–914.
- Tan, Y. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / Y. Tan, H. Wu // *Curr. Probl. Cancer.* — 2017. — S0147–0272 (17). — p. 30129–0.
- Choi A.H., Nelson R. A., Schoellhammer H. F. [et al.]. Accuracy of computed tomography in nodal staging of colon cancer patients //*World J. Gastrointest. Surg.* 2015. Vol. 7. P. 116–122.
- Quasar Collaborative Group: Gray R., Barnwell J., McConkey C. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study//*Lancet.*-2007.-Vol. 370.-P. 2020–2029.
- Van Cutsem E., Dicato M., Wils J. et al. Adjuvant treatment in colorectal cancer current expert opinion derived from Third International Conference: Perspectives in colorectal cancer, Dublin, 2001//*Europ. J. Cancer.*-2002.-Vol. 8.-P. 1429–1436.
- Schmitz K.J., Ademi C., Bertram S., Schmid K.W., Baba H. A. Prognostic relevance of autophagy-related markers LC3, p62/sequestosome 1, Beclin-1 and ULK1 in colorectal cancer patients with respect to KRAS mutational status. *World J Surg Oncol.* 2016 Jul 22; 14(1): 189. doi: 10.1186/s12957-016-0946-x
- Hammond M.E.H., Fitzgibbons P. L., Compton C. C. et al. Solid tumor prognostic factors//*Arch. Pathol., Lab. Med.*-2000.-Vol. 124.-P. 958–965.
- AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition.-Springer Science+Business Media LLC, 2010.
- Brown D.G., Rao S., Weir T. L., O'Malia J. Metabolomics and metabolic network path from human colorectal cancer adjacent mucosa, and defecation. *Cancer Metab.* 2016. 4. 11.
- Greene F.L., Stewart A. K., Norton H. J. A new TNM staging strategy for node-positive (Stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients//*Ann. Surg.*-2002.-Vol. 236.-P. 416–421.
- Huh J.W., Kim H. R., Kim Y. J. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer//*J. Gastrointest. Surg.*-2010.-Vol. 14.-P. 1074–1080.
- Grasselli, J. Concordance of blood- and tumorbased detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer / J. Grasselli, E. Elez, G. Caratù et al. // *Ann. Oncol.* — 2017. — № 6 (28). — p. 1294–1301.
- Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. Histological features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis//*Cancer (Philad.)*-1996.-Vol. 78.-P. 2313–2331.
- Ogata Y., Torigoe Sh., Matono K. et al. Prognostic factor after potentially curative resection in stage II or III colon cancer//*Kurume Med. J.*-2005.-Vol. 52.-P. 67–71.

25. Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C. M. et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer//New Engl. J. Med.-1978.-Vol. 299.-P. 448–451.
26. Gobbi P.G., Valentino F., Berardi E. et al. New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer//Brit. J. Cancer.-2008.-Vol. 98.-P. 328–334.
27. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. [et al.]. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup// Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. P. 22.
28. Pucciarelli S., Toppan P., Friso M. L. et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome//Dis. Colon Rectum.-2004.-Vol. 47.-P. 1798–1807.
29. Valentini V., Coco C., Picciocchi A. et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-2002.-Vol. 53.-P. 664–674.
30. Barbosa N., Barbosa E., Taveira-Gomes T. [et al.]. Laparoscopy and laparotomy for colorectal cancer: a comparative single-center study // Colorectal Cancer. 2016. Vol. 5. P. 135–145.
31. Horisberger K., Hofheinz R. D., Palma P. et al. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity?//Int. J. Colorectal. Dis.-2008.-Vol. 23.-P. 257–264.
32. Leibold T., Shia J., Ruo L. et al. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy//J. Clin. Oncol.-2008.-Vol. 26.-P. 2106–2111.
33. Jass J. R., Atkin W. S., Cuzick J. The grading of rectal cancer: historical perspectives in a multivariate analysis of 447 cases//Histopathology.-1986.-Vol. 10.-P. 437–439.
34. Yan L., Changchun M., Chengkang L. Faeces on the basis of NMR metabolomics fingerprinting as predictors of early diagnosis in patients with colorectal cancer. Oncotarget. 2016. 7 (20). 54–64.
35. Compton C. C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features//Mod. Pathol.-2003.-Vol. 16.-P. 376–388.
36. Meta-analysis of complications of colonic stenting versus emergency surgery for acute leftsided malignant colonic obstruction / Z. Liu, L. Kang, C. Li et al. // Surg. Laparoscopy, Endoscopy & Percutan. Tech. — 2014. — Vol. 24, № 1. — P. 73–79.
37. Имянитов Е. Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения//Практ. онкол.-2005.-Т. 6, № 2.-С. 65–70.
38. Dowling P., Hughes D. J., Larkin A. M., Meiller J., Henry M., Meleady P. Elevated levels of 14–3–3 protein, serotonin, gamma — enolase and pyruvate kinase was identified in clinical samples from patients diagnosed with colorectal cancer. Clin Chim Acta. 2015. 441. 133–141.
39. Watanabe T., Wu T. T., Catalano P. J. et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer//New Engl. J. Med.-2001.-Vol. 344.-P. 1196–1206.
40. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. [et al.]. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2017. P. 1–34.
41. Zuo Yunxia, Cao Jun, Zhu Guanshan et al. Mutations in epidermal growth factor receptor and K-ras in Chinese patients with colorectal cancer//BMC Medical Genetics.-2010.-Vol. 11.-P. 1–10.
42. Conlin A., Smith G., Carey F. A. et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma//Gut.-2005.-Vol. 54.-P. 1283–1286.
43. Lopatina O.A., Isaeva E. I., Baklanova O. V., Russu L. I. Infectious and immunological markers in epithelial neoplasms of the large intestine. Lechenie i profilaktika. 2017. 4. 14–19.
44. Elez E, Hendlisz A, Delaunoit T, Sastre J, Cervantes A, Varea R, et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOLX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2016 Feb 16;114(4):372–80.DOI: 10.1038/bjc.2015.48.

© Крашенков Олег Павлович, Константинова Юлия Сергеевна (cons-jul@yandex.ru),
Сапунов Михаил Михайлович, Карпова Наталья Валерьевна, Меньщикова Екатерина Валерьевна,
Савостина Наталья Александровна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АРАХНОИДАЛЬНЫХ КИСТ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ МОНИКИ ИМ. М. Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

THE EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF ARACHNOID CYSTS OF THE BRAIN IN THE CONDITIONS OF THE NEUROSURGICAL DEPARTMENT BY MOSCOW REGIONAL RESEARCH AND CLINICAL INSTITUTE

**P. Leonov
A. Kiselev**

Summary. Arachnoid cysts are a common pathology, including about 1% of all intracranial volume tumors. Nowadays, tactic of surgical treatment is not clearly defined. More and more authors prefer endoscopic methods of treatment of arachnoid cysts, while microsurgical and shunting operations rightly go to the background. Also, to date indication for surgery has not yet taken an explicit: what is the criterion of an "aggressive" cyst and in which cases asymptomatic cysts require surgical treatment. This article reflects the analysis of clinical and x-ray results of surgical treatment of arachnoid cysts of the brain on 20 adult patients operated on in the MONIKI of M. F. Vladimirovsky from 2008 to 2017. In the group of patients, priority was given to endoscopic treatment of this pathology. Following the intervention, regression of clinical symptoms was noted in 16 patients. No positive impact has been achieved in 4 patients after the first surgery: they needed additional surgery or a change in tactics. Endoscopic fenestration is a safe, effective and miniinvasion method at the first stage of treatment of patients with congenital symptomatic arachnoid cysts.

Keywords: brain arachnoid cysts; Sylvian fissure cysts; lateral fissure cysts; neuroendoscopy; cysto-cisternostomy; fenestration; cysto-peritoneal.

Леонов Павел Сергеевич

Аспирант, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
pavleo555@gmail.com

Киселев Анатолий Михайлович

Д.м.н., профессор, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Аннотация. Арахноидальные кисты — часто встречающаяся патология, составляющая около 1% всех внутричерепных объемных образований. В настоящее время тактика хирургического лечения четко не определена. Все больше авторов предпочитают эндоскопические методики лечения арахноидальной кисты, в то время как, микрохирургические и шунтирующие операции обосновано уходят на задний план. Так же на сегодняшний день не выработаны четкие показания к операции: что является критерием «агрессивной» кисты и в каких случаях бессимптомные кисты требуют хирургического лечения. В статье отражен анализ клинических и рентгенологических результатов хирургического лечения арахноидальных кист головного мозга у 20 взрослых пациентов, оперированных в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2008 по 2017 г. Приоритет в группе пациентов отдавался эндоскопическому лечению данной патологии. После вмешательства у 16 больных отмечено регрессирование клинической симптоматики. Положительный эффект не достигнут у 4 пациентов после первой операции: им потребовались дополнительные хирургические вмешательства или смена тактики ведения. Эндоскопическая фенестрация является безопасной, эффективной и малоинвазивной методикой первого этапа лечения пациентов с врожденными симптомными арахноидальными кистами.

Ключевые слова: Арахноидальные кисты головного мозга, врожденные кисты головного мозга, кисты боковой щели, нейроэндоскопия, кистоцистерностомия, фенестрация, кистоперитонеальное шунтирование.

Введение.

Арахноидальная киста (АК) — это доброкачественное объемное образование, возникающее в результате расщепления арахноидальной оболочки, связанное с арахноидальными кистами мозга, но не сообщающаяся с желудочковой системой. Арахноидальные кисты составляют 1,1% от всех внутричерепных объемных образований. По данным ряда авторов, распространенность АК в популяции колеблется в пределах 0,5–1,5%, у мужчин данная патология встречается в два раза чаще, чем у женщин. [1–4]

Согласно современной классификации, по этиологии АК подразделяют на первичные (врожденные), возникшие в результате дизэмбриогенеза; вторичные (приобретенные), как следствие воспалительных процессов, травм, субарахноидальных кровоизлияний, осложнений оперативных вмешательств. Так же по локализации АК делят на кисты полушарий мозга (боковой щели, конвексальной поверхности, парасагитальные); срединно-базальные кисты (супраселлярные, интраселлярные, тенториальной вырезки, задней черепной ямки). По наличию сообщения с субарахноидальным пространством АК бывают сообщающиеся, частично сообщающиеся, не сообщающиеся (изолированные). В большинстве

своем АК являются бессимптомными и диагностируются случайно, при проводимых КТ или МРТ, такие кисты, как правило, не требуют хирургического лечения. В клиническом течении АК выделяют три фазы: компенсации (бессимптомное течение), субкомпенсации (имеется негрубая очаговая симптоматика), декомпенсации (грубый неврологический дефицит, застойные явления на глазном дне). Кроме того, по размеру АК подразделяются на малые (до 30 мл, оказывающие локальное воздействие на мозговую ткань); средние (до 70мл, вызывающие местные и отдаленные признаки выпадения); крупные (более 70 мл, вызывающие не только ограничение резервных пространств, но и деформацию, и дислокацию головного мозга). [1–4,8]

Клинические проявления АК: общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика — зависят от локализации, объема и непосредственного воздействия кисты на прилежащие структуры. При этом степень выраженности клинических проявлений зачастую зависит не от размера образования, а от его локализации. Так при полушарных кистах гидроцефальный синдром развивается в 60% случаев, а признаки поражения ствола расцениваются как дислокационные. При срединно-базальной локализации АК гидроцефалия возникает в 100% случаев и поражение ствола с развитием его деформации, обусловлено непосредственным воздействием на него. [6,8]

На сегодняшний день современные методы нейровизуализации, такие как компьютерная томография, КТ-цистернография, магнитно-резонансная томография позволяют с большой долей вероятности диагностировать АК, их локализацию, сообщаемость с субарахноидальными пространствами и базальными цистернами головного мозга, а МРТ с контрастированием позволяет дифференцировать АК с кистозной опухолью.

По совокупности данных о природе кистозного образования, данных инструментального обследования, наличия и выраженности неврологической симптоматики, принимается решение о способе лечения данных пациентов.

К абсолютным показаниям для оперативного вмешательства у пациентов с диагнозом арахноидальная киста относятся: прогрессирование гипертензионно-гидроцефального синдрома; нарастающий неврологический дефицит; признаки дислокационного поражения ствола головного мозга; не купируемые медикаментозно эпилептические приступы. [4]

Относительными показаниями являются: крупная бессимптомная арахноидальная киста, поскольку она деформирует соседние структуры головного мозга,

арахноидальная киста с прогрессирующим ростом, вызывающая нарушение ликвородинамики, вследствие деформации ликворных путей.

Основная задача, встающая перед нейрохирургом, при лечении АК с прогрессирующей неврологической симптоматикой, состоит в устранении компрессии мозговых структур и создании условий для предотвращения нового накопления ликвора в ее полости.

Первые попытки хирургического лечения АК предпринимались еще в 30-е годы прошлого столетия американским нейрохирургом Е.А. Dandy и заключались в субфронтальной краниотомии и прямом иссечении стенок кисты. В течение нескольких десятилетий эта методика оставалась единственной и наиболее доступной.

В настоящее время существуют следующие способы оперативного лечения АК: пункционная аспирация (обычная и стереотаксическая); дренирование кисты с помощью клапанных шунтирующих систем; дренирование кисты в субарахноидальное пространство, базальные цистерны; эндоскопическая фенестрация стенок кисты и базальных цистерн или стенок кисты и желудочков мозга; краниотомия с полным или частичным иссечением стенок кисты для создания сообщения с субарахноидальным пространством. [1]

Выбор какого-либо из вышеперечисленных хирургических методов зависит от множества факторов, в том числе локализации и размеров арахноидальной кисты, степени компрессии прилежащих структур, выраженности сдавления ликворопроводящих путей, наличия или отсутствия гидроцефалии. А вопрос рациональности использования того или иного способа по-прежнему остается среди нейрохирургов дискуссионным. Так J. A. Kandenwein и соавт. отдают предпочтение кистоперитонеальному шунтированию. Однако в ряде источников приводятся данные об увеличении размеров кисты и нарастании неврологической симптоматики и при корректно функционирующем шунте. Общепринятым считается мнение, что шунтирующие операции актуальны в том случае, если эндоскопический метод и прямое иссечение стенки кисты неэффективны.

Стереотаксическая аспирация является малоинвазивным методом оперативного вмешательства, однако имеет крайне невысокую эффективность в связи с большим процентом рецидивов.

Открытые оперативные вмешательства могут приводить к появлению или нарастанию уже имеющегося неврологического дефицита, парциальных припадков. В настоящее время при глубоко расположенных кистах прямое иссечение стенки не применяется в связи с вы-

соким риском послеоперационной инвалидизации. Эндоскопическая фенестрация стенок кисты применяется при лечении супраселлярных и поверхностно расположенных АК, АК сильвиевой щели и мостомозжечкового угла, АК четверохолмной цистерны. Год от года данному методу отдается все больше предпочтений, в виду таких его преимуществ, как минимальная инвазивность, хороший интраоперационный обзор. [3]

В настоящем сообщении мы хотели бы поделиться своим опытом лечения пациентов с врожденными АК, оперированных в нейрохирургическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2008 г. по 2017 г. различными хирургическими способами.

Целью проводимого исследования является оценка и анализ полученных результатов хирургического лечения врожденных арахноидальных кист, рассмотрение вопросов взаимосвязи локализации и клинических проявлений данной патологии с выбором оптимального метода оперативного вмешательства.

Материалы и методы

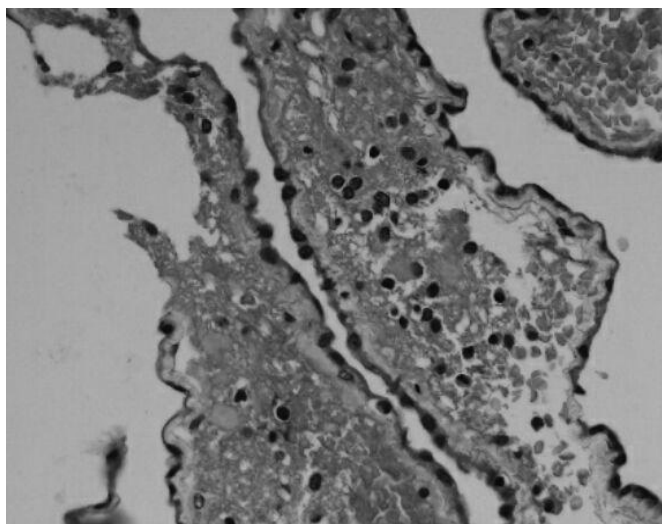
Анализ материала основан на примере 20 пациентов с врожденными АК головного мозга, находившихся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2008г по 2017 г. Возраст пациентов варьировал от 18 до 68 лет, среди них 12 мужчин и 8 женщин. На момент госпитализации клиническая картина у данной группы пациентов характеризовалась сочетанием гипертензионно-гидроцефальных (головная боль, тошнота, рвота, не приносящая облегчения, отек диска зрительного нерва) и очаговых симптомов поражения сосудисто-невральных структур (пирамидно-экстрапирамидные расстройства, атаксия, хиазмальный синдром, обменно-эндокринные нарушения). Всем больным с целью уточнения локализации, размеров АК, оценки состояния прилежащего мозгового вещества, состояния желудочковой системы, субарахноидальных пространств и определения наличия связи между кистой и близлежащими ликворными цистернами, были выполнены КТ-цистернография и МРТ в режиме ликвородинамики. Все пациенты были консультированы нейроофтальмологом. На основании полученных результатов обследования и клинической симптоматики, определялась целесообразность и выбор тактики лечения. Нами были применены три метода хирургического лечения АК: эндоскопический — фенестрация стенки кисты и соединение ее с межножковой цистерной; открытый — удаление стенки кисты и соединение ее с прилежащей базальной цистерной; шунтирование кисты (при этом в двух случаях — кистоатриальное, в одном — люмбоперитонеальное). Операции проходили под эндотрахеальным наркозом

с применением общепринятой техники оперативного вмешательства. Во всех случаях удаленная стенка кисты подлежала гистологическому исследованию.

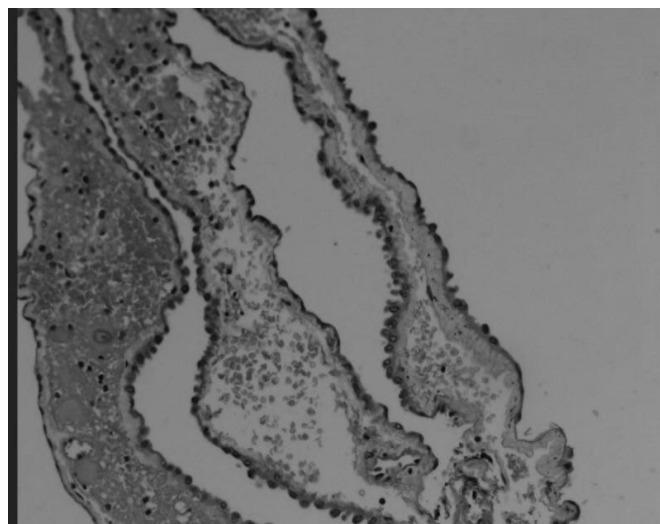
Результаты и обсуждения

Катамнез заболевания в среднем составляет 4,5года. Средний возраст оперированных пациентов — 33 года, развитие и нарастание клинической симптоматики отмечалось в течение 1,5–2 лет. В проведенных нами наблюдениях общемозговая неврологическая симптоматика была отмечена во всех случаях, у 12 пациентов диагностирован гипертензионно-гидроцефальный синдром, поражение оральных отделов ствола мозга — в 3 случаях, в 4-х — поражение хиазмы и зрительных нервов, эндокринно-диэнцефальные расстройства были выявлены у одной больной, гиперкинетические расстройства — в 2-х случаях, у пяти пациентов наблюдался судорожный синдром различной степени выраженности. Клиническая картина развивалась постепенно, была обусловлена увеличением объема кисты и проявлялась усугублением вышеуказанной симптоматики. Цефалгия приобретала постоянный и носила более интенсивный характер, сопровождалась тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, давлением на глазные яблоки, снижением остроты зрения, диплопией. Больные предъявляли жалобы на чувство онемения конечностей, отмечались вестибулярная атаксия и дизартрия.

У всех 20 прооперированных нами пациентов (16-ти из которых выполнено хирургическое лечение открытым способом, 3 — эндоскопическим и 2 — шунтирующие, в том числе 1 случай ревизии шунтирующей системы) получены хорошие результаты с регрессом неврологической симптоматики. Ход операции заключался в проведении костно-пластической трепанации черепа или наложении фрезевого отверстия над кистой, с дальнейшей резекцией ее наружной стенки и соединении полости кисты с базальными цистернами и субарахноидальным пространством. Выбор метода хирургического лечения основывался на локализации АК, патогенетической оценке развития заболевания, необходимости восстановления циркуляции ликвора в кисте, с целью уменьшения объемного воздействия на прилежащее вещество мозга. Положительная динамика как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде была подтверждена купированием неврологической симптоматики и при контрольных МРТ исследованиях. Гистологически стенка АК во всех исследованных фрагментах была представлена волокнистой соединительной тканью с различной степенью выраженности коллагеновых волокон, высланной менинготелиальными клетками (арахноэндотелием), в 18 случаях с фокусами их пролиферации (гистологически — 2 тип АК) и в 2 случаях — не пролиферирующие АК (гистологически — 1 тип).



Стенка АК I типа



Стенка АК II типа

Рис 1. Наличие фокусов пролиферации

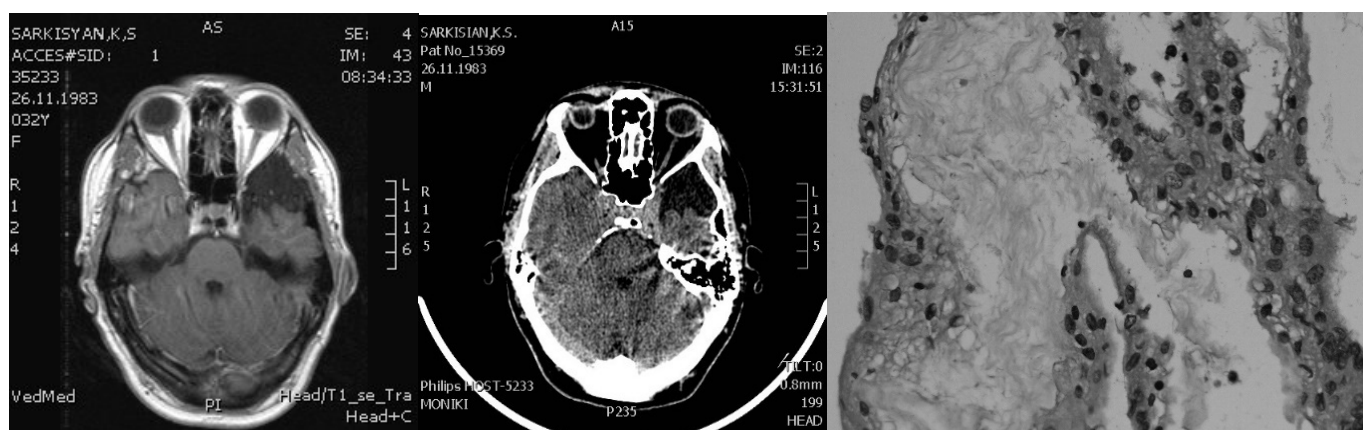


Рис 2. МРТ-исследование до операции. Послеоперационное КТ. Стенка АК 2 типа.

Клинические случаи

Больной С. 1983 г.р. поступил в НХО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского плановом порядке в сентябре 2017 года с жалобами на общую слабость, нарушение сна, повышенную раздражительность, рассеянность, снижение памяти, учащенные позывы к мочеиспусканию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Вышеперечисленная симптоматика начала проявляться с февраля того же года. Проходил обследование и лечение у уролога, но патология не была выявлена. Постепенно стал отмечать нарастание вышеперечисленных жалоб. Находился на стационарном лечении в неврологическом отделении с некоторой положительной динамикой. При обследовании выявлена преимущественно общемозговая симптоматика. На МРТ исследовании

в нижнебоковых отделах левой Сильвиевой щели визуализируется арахноидальная ликворная киста размерами 40x45x88мм. Окружающая мозговая ткань лобной и теменной долей оттеснена кистой медиально, компримирована. Учитывая эти данные и принимая во внимание прогрессирующую неврологическую симптоматику, было принято решение о выполнении костно-пластической трепанации с соединением полости кисты с базальной цистерной. Путем микрохирургического разъединения арахноидальных спаек установлено сообщение полости кисты с цистернами основания мозга и субарахноидальными пространствами. После операции отмечался полный регресс патологической симптоматики.

Большая И., 1986 г.рождения, поступила НХО МОНИКИ с диагнозом «Арахноидальная киста левой височной

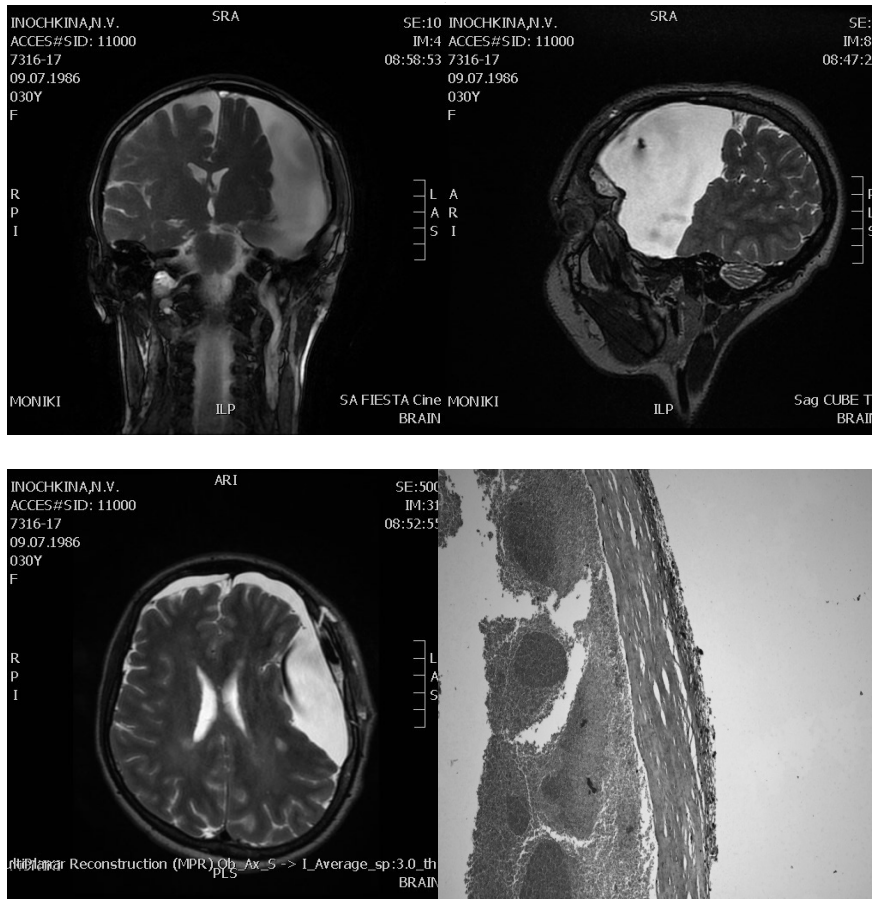


Рис 3. МРТ гигантской АК левой гемисферы. Стенка АК 2 типа.

доли». В декабре 2016 г. больная стала отмечать слабость в правой руке. Постепенно слабость в руке нарастала и появилась слабость в правой ноге. Обратилась к неврологу по месту жительства. Симптоматическая терапия не дала эффекта, после чего было проведено МРТ исследование головного мозга, на которой выявлены демиелинизирующий процесс в области задних рогов, крупная арахноидальная киста в левой гемисфере мозга. Неврологический дефицит представлен положительным рефлексом орального автоматизма, умеренным гемипарезом справа, больше в руке, повышенным тонусом в правой руке, слабopоложительным симптомом Бабинского справа. По данным МРТ размеры кисты составляют 107*48*88мм. После обследования больной произведена эндоскопическая кистоцистерностомия и соединение полости кисты с хиазмальной цистерной. В послеоперационном периоде гемипарез полностью регрессировал. Гистологическая картина так же представлена пролиферирующим арахноэндотелием (Тип 2).

У пациента М. 21 года, в декабре 2002г, по данным МРТ-исследования, была выявлена врожденная арахноидальная киста в медиобазальных отделах левой средней черепной ямки. Была выполнена операция кла-

панного шунтирования арахноидальной кисты левого полушария головного мозга. В октябре 2004 г., в связи с ростом пациента, было отмечено укорочение кардиального отрезка шунта, в связи с чем, была произведена его ревизия и удлинение. До 2014г пациент жалоб не предъявлял. В марте 2014г было обнаружено подкожное кровоизлияние в левой заушной области. В неврологическом статусе без особенностей. После проведенных МРТ-исследования и прицельных рентгенограмм выявлено отсоединение кардиального конца катетера от помпы. По данным КТ: врожденная арахноидальная киста левой сильвиевой щели сообщающаяся с селлярными цистернами. Больному произведена ревизия и коррекция шунтирующей системы. В послеоперационном периоде без особенностей.

ВЫВОД

Хирургическое лечение врожденных АК у взрослых пациентов обусловлено, как правило, срывом компенсаторных возможностей, что в свою очередь связано с увеличением объема кисты под влиянием различных факторов (воспаление, ЧМТ) и ее воздействием на окружающие структуры головного мозга. Выбор метода хи-



Рис 4. КТ-исследование до операции. Послеоперационное МРТ исследование.

рургической тактики зависит от локализации АК, ликвородинамических нарушений. Преимуществом открытого хирургического вмешательства является хорошая визуализация и возможность безопасного и точного манипулирования в непосредственной близости к магистральным сосудам и важным невральным структурам (ЧМН, ствольные отделы головного мозга). При необходимости микрохирургическое вмешательство может быть дополнено эндоскопической ассистенцией. Эндоскопическая фенестрация стенок кисты с последующим сообщением кистозной полости с арахноидальными цистернами,

желудочковой системой, является менее травматичным способом хирургического лечения. Поскольку манипуляционные возможности в данном случае ограничены, иногда может потребоваться переход к открытой операции. Показанием к проведению шунтирующих операций является, прежде всего, нарушение резорбции ликвора. В настоящее время преобладает тенденция избегать данного вида оперативного лечения в виду возможного гипердренирования, повторных ревизий в отдаленном периоде и возможных осложнений, обусловленных инфицированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Летыгин Г.В., Джафаров В. М., Данилин В. Е., Ким С.А., Амелин М. Е., Сысоева А. А. Результаты хирургического лечения симптоматических арахноидальных кист боковой щели головного мозга у детей. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(3):90–97. DOI: 10.21688–1681–3472–2016–3–90–97
2. Haider As, Kee C, DeBacker DL, et al. A Nonoperative Approach for Neurosurgical Management of a Sylvian Fissure Dermoid Cysts. Cureus 2016 Oct 24; 8 (10): e843.
3. Самочерных К.А., Фиголь А. Н. Эндоскопические вмешательства в лечении арахноидальных кист головного мозга // Сборник материалов IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. Санкт-Петербург: Общество по детской нейрохирургии, 2015. С. 61.
4. Хачатрян В.А., Меликян А. Г., Самочерных К. А., Ким А. В., Сысоев К. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению арахноидальных кист латеральной щели головного мозга у детей. Санкт-Петербург: Ассоциация нейрохирургов России, 2015.
5. Schulz M., Kimura T., Akiyama O., Shimoji K., Spors B., Miyajima M., Thomale U.-W. Endoscopic and Microsurgical Treatment of Sylvian Fissure Arachnoid Cysts—Clinical and Radiological Outcome // World Neurosurgery. 2015. Vol. 84. No. 2. P. 327–336. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.03.026
6. Колесов В.Н., Лукина Е. В., Чехонацкий А. А. Современный взгляд на обследование и лечение больных с внутричерепными кистозными образованиями. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13. № 1
7. El Damaty A, Marx S, Fleck S, Schroeder HW. Neuroendoscopic Approach to Intracranial Ependymal Cysts. World Neurosurg 2017 Jan; 97: 383–389.
8. Eide PK, Ringstad G. Results of surgery in symptomatic non-hydrocephalic pineal cysts: role of magnetic resonance imaging biomarkers indicative of central venous hypertension. Acta Neurochir (Wien) 2017 Feb; 159 (2): 349–361.
9. Коршунов А.Е., Кушель Ю. В. Сравнение эндоскопического и микрохирургического методов фенестрации кист боковой щели у детей // Сборник материалов IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. Санкт-Петербург: Общество по детской нейрохирургии, 2015. С. 37.

© Леонов Павел Сергеевич (pavleo555@gmail.com), Киселев Анатолий Михайлович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ РЕВИЗИОННОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

FEATURES OF VARIOUS METHODS FOR REPLACING BONE DEFECTS IN REVISION ARTHROPLASTY OF THE KNEE JOINT

**A. Lychagin
Pang Zhengyu**

Summary. The deficiency of bones is a major problem it hinders alignment of implant and prevents stabilization of the bone-implant interface in revision total knee arthroplasty (TKA). Treatments to the bone defects are numerous, they include such treatments as: bone cement, bone cement with a screw, structural allografts, tantalum and metal augments. Different techniques are used depending on placement and size of defect. Big defects usually repaired using structural allografts and metal augments. Small defects are most commonly treated with bone cement, bone cement with a screw, structural allografts.

The latest addition to the treatment methods were highly porous osteoconductive tantalum which are used in cases of major bone defects. In this paper were reviewed pros and cons of each method for bone defect management in revision TKA.

Keywords: arthroplasty, replacement, knee; bone cements; bone transplantation; reoperation; tantalum.

Лычагин Алексей Владимирович

Д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России

Пан Чжэньюй

Аспирант, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова
Минздрава России
pzyugogogo@gmail.com

Аннотация. Дефицит кости препятствует выравниванию имплантата и стабилизации границы раздела между костной тканью и имплантатом тотальной артропластики коленного сустава (ТКА). Лечение костных дефектов включает костный цемент, костный цемент с винтом, металлические аугменты, имплантация аллотрансплантата кости, структурные аллотрансплантаты и тантал, в зависимости от места и размера дефектов. Мелкие дефекты обычно исправляют цементом, цементом плюс винтами или имплантацией аллотрансплантата кости. Крупные дефекты ремонтируются структурными аллотрансплантатами или металлическими дополнениями. Так же в последние десятилетия были разработаны высокопористые остеопроводящие танталы. В данной статье были рассмотрены плюсы и минусы каждого метода для исправления дефектов кости.

Ключевые слова: эндопротезирование, замена коленного сустава; костный цемент; пересадка костей; тантал.

Целью ревизионной тотальной артропластики коленного сустава (ТКА) является — создать устойчивое, не причиняющее боли колено с правильным расположением и правильным соединением. Костный дефицит препятствует правильному выравниванию и стабилизации имплантата.

Причины потери костной массы в ситуации ревизии включают реакцию на стресс, остеолит, инфекцию, потерю механической кости, вызванную незакрепленным имплантатом, и ятрогенную потерю при удалении имплантата.

Тщательное предоперационное планирование важно, но истинный размер костного дефекта обычно недооценивается. Лечение дефектов кости включает костный цемент, костный цемент с винтовым усилением, металлические аугменты, имплантация аллотрансплантата кости, структурные аллотрансплантаты

и тантал, в зависимости от местоположения и размера дефектов.

Механическая устойчивость и долгосрочность каждого метода лечения далеко не всегда освещаются. Поэтому, в данной статье подвергается рассмотрению, плюсы и минусы каждого метода лечения дефекта кости в ревизии ТКА.

Костный цемент

Проводились исследования в которых сравнивались 5 разных техник для реконструкции костных дефектов, смещение элементов тibia при аксиальной и вальгусной нагрузке, соответственно были 100% и 100% для конструкций из только цемента, 70% и 72% для цемента с добавлением винта, 32% и 44% для полиметилметакрилатового клина (PMMA), 17% и 32% для металлического клина и 9% и 17% для импланта изготовленного на заказ.

Конструкция из исключительно цемента обеспечивает наименьшую стабильность. Однако, цемент достигает такой же стабильности, как и структурная аллотрансплантация при использовании для 4-мм медиального дефекта большеберцовой кости. Цемент универсален и может быть использован, для различных по размеру и форме, дефектов. Рекомендуются для лечения небольших локальных дефектов, таких как (AORI) Тип-1 Андерсонского Ортопедического Научно-исследовательского института или кистозных дефектов. В ходе рассматриваемых исследований 59 колен с дефектами от 10 до 20 мм или больше 20 мм лечились с помощью цемента и наблюдались после этого 7 лет. Не прогрессирующие рентгенопрозрачные линии были замечены в 43 коленях, но только одно из них начало вызывать проблемы и потребовало проведение повторной операции. Не наблюдалось никакой корреляции между рентгенопрозрачными линиями и симптомами. Долговременные результаты цемента удовлетворительны, когда костные дефекты не превышают 20 мм и затрагивают не больше 50% любого из плато. Среди 54 наблюдаемых в исследовании пациентов с AORI первого типа за дефектами наблюдали 7 лет и у всех пациентов наблюдалось улучшение. У 8 больных ТКА с ревматоидным артритом, дефекты на медиальной плато большеберцовой кости были восстановлены с помощью костных цементов, не прогрессивное ослабление не наблюдалось в среднем 2,5 года. Заполнение Цементом может быть использовано для большеберцового дефицита размером <5 мм. Кортикальная оболочка в проксимальной части большеберцовой кости эпифиза, как правило, <1,5 мм что гораздо тоньше, чем 5 мм при применении техники цемента. В клинической практике слой костного цемента для ремонта кортикальных дефектов гораздо тоньше, чем 5 мм. Лечение других дефектов кости (для опухолей) также достигают аналогичных удовлетворительных биомеханические и клинических исходов. Цемент не является биологическим материалом и может привести к термальному некрозу окружающей кости и проблемам с подачей кровоснабжения, что может являться причиной для ослабления протезов. Чем больше дефект, тем больше объема используемого цемента и тем большее количество тепла, выделяющееся при цементных наборах, и тем больше риск термического некроза. Рентгенопрозрачные линии на интерфейсе костных дефектов не являются проблемой, если они не > 2 мм. Лучшие методы цементирования такие как санация с пульсирующим лаважем или нагнетание цемента под давлением может все свести к минимуму просветления.

Костный цемент с винтами

Для небольших, локальных костных дефектов, цемент с винтовой фиксацией приводит к 30% уменьшению случаев смещения протеза, чем цемента в одиночку сделал в реконструкции клином дефекта большеберцо-

вой. Титановый винт помещают в дистальной мышечке бедренной кости, чтобы усилить цемент и поддерживать недостающий мышелок, когда бедренные порезы фаски не обеспечивают должной стабильности и один из дистальных бедренных мышечков недостаточен. Винт должен быть вставлен на такую глубину, чтобы его головка не контактировала с протезом. Цемент с винтом рекомендуется для Aori типа-1 дефектов (небольшие дефекты костей) при использовании стандартных имплантатов. Это надежный, воспроизводимый, легко выполняемый, и недорогой метод. Нет никаких признаков выхода из строя после 15 лет. В 57 пациентов с дефектами большеберцовой кости (средняя высота, 9 мм), наблюдались как минимум 3 года, 25% имели не прогрессирующие просветление на границе костного цемента, но ни один из компонентов не вышел из строя. Не было прогрессирования рентгенопрозрачности линий ни в костном-цементе, ни в цементном-интерфейсе протеза после 7 лет. Рентгенопрозрачность, возможно, уже существовала во время операции в основном из-за плохого проникновения цемента в склеротическую кость. Этот метод рекомендуется для большеберцовых дефектов от 5 до 10 мм в высоту. В ТКА с костными дефектами большеберцовой кости фиксированных с цементом и винтами, и затем наблюдаемые в среднем в течение 28 месяцев, средняя оценка колена и функциональная оценка значительно улучшились, и никаких рентгенопрозрачных линий не было обнаружено между протезом и цементом. Только 8 пациентов имели непрогрессивный линий просветления в интерфейсе костного цемента. Применение этого метода при больших костных дефектах не рекомендуется. Оно также несет в себе риск термического некроза и рентгенопрозрачность в костном интерфейсе цемента.

Структурная аллотрансплантата

Структурные Аллотрансплантаты обеспечивают стабильную и длительную реконструкцию большого или сегментного дефицита костной ткани. Они могут быть блоками материала и могут соответствовать с дефектами различной формы. Бедренные головки, дистальные бедренные сегменты, и проксимальные сегменты большеберцовых наиболее часто используются. Структурные Аллотрансплантаты могут встраиваться в несущие кости и это обеспечивают некоторую защиту нагрузки на имплантат. Они работают таким образом, аналогично биологической привязанности связок и сухожилий. Первые результаты сопоставимы с результатами традиционной реконструкцией с помощью металлического усиления. В опубликованных исследованиях, из 24 колен, со структурным костным трансплантатом для большеберцовых дефектов, в первичном или ревизионном ТКА, 19 из 22 достигли объединения кости и реваскуляризация костных трансплантатов без клинического

Область	Преимущества	Недостатки
Цемент.	Эффективен при лечении небольших, локальных дефектов, удобен в применении.	Риск некрозиса; Рентгенопрозрачный цемент используется только при небольшом дефекте.
Цемент + болт.	Лучшие биомеханические свойства по сравнению с цементом; Используются при заполнении 5–10 мм дефектов.	Риск некрозиса; Рентгенопрозрачность.
Металлические усиления.	Разные размеры и формы; Достаточная биомеханическая поддержка.	Фреттинг и коррозия; Потенциальная потеря костной массы в долгосрочной перспективе.
Структурные аллотрансплантаты	Физиологические материал; Ремонт большого дефекта кости; Осseoинтеграция; Потенциально может увеличить костный запас.	Возможность передачи инфекций; Иммунология; Шанс перелома при износе.
Тантал	Биосовместимость; Биоактивность; Низкий модуль упругости; Высокие фрикционные характеристики; Высокая объемная пористость	Не популярное решение; Дорогое решение, которое используется только при тяжелых случаях.

коллапса после 3-х до 6-ти лет, в то время как остальные 2 не срослись, с коллапсом в одном из них. Структурные костные трансплантаты рекомендуются для большеберцовой дефектов, связанных с $\geq 50\%$ от костистой поддержки любого плато большеберцовой кости. Из 35 коленей с костным дефицитом тibia AORI типа-3, которые лечились с помощью структурных аллотрансплантатов, не один из пациентов не столкнулся с коллапсом трансплантата или асептическим расшатыванием в течение следующих 95 месяцев. Были использованы 13 дистальных бедренных аллотрансплантатов для реконструкции крупных неконтролируемых дефектов; все аллотрансплантаты достигли включения в кость, и никакого обвала или инфекции не произошло после того, как один год они проходили наблюдение у своих врачей. У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, структурные костные трансплантаты для восстановления костной ткани является предпочтительным методом. Тем не менее, в случаях инфекции, использование антибактериального костного цемента является более безопасным вариантом. Предложение на аллотрансплантаты обычно не может удовлетворить спрос, особенно если речь идет о странах 3-го мира. В некоторых случаях еще больше кости жертвуются на то чтобы издать интерфейс гладким, что может только увеличить костный дефект. Аллотрансплантаты так же несут в себе риск передачи бактериальной или вирусной инфекции и такие биологические осложнения как иммунная реакция, отторжение имплантата организмом, разрушение имплантата, смещение нагрузки. Безопасность аллотрансплантатов зависит от процесса стерилизации, который может навредить биологическим тканям и биомеханике.

Тантал

Пористый тантал представляет собой относительно новое решение для восстановления костных дефектов в ТКА; он имеет взаимосвязанную пористую структуру со средним диаметром пористости приблизительно 400 микрон. Существующие конструкции для ортопедических имплантатов имеют высокую объемную пористость (70–80%) для врастания кости, с низким модулем упругости (3 МПА) и высокими фрикционными характеристиками, что делает этот металл способствующим биологической фиксации. Низкий модуль упругости таких компонентов обеспечивает большую передачу нагрузки и сохранение костной массы. Тантал не вступает в реакцию и не раздражает телесные жидкости; в естественных условиях дает отличную биосовместимость (например, с пейсмекерными электродами, краниопластиками пластин, и в качестве рентгеноконтрастных маркеров). Трабекулярные металлические конусы помогают реконструировать большие полостные дефекты; эти имплантаты, наряду со смещением стеблей, при необходимости, могут устранить потребность в обширных костных пластиках или аллотрансплантациях. Его воссоздает кортикальный обод в проксимальном отделе большеберцовой кости и обеспечивает стабильную платформу для конечного большеберцового компонента; различные формы могут охватывать как губчатую потерю костной массы так и кортикальные дефекты. Дистальные бедренные конуса восстанавливают метафизарно-диафизарное соединение и создают стабильную основу для бедренного компонента; эти модульные конструкции поглощают сжимающие нагрузки и обеспечивают структурную и механическую поддерж-

ку. Клинические данные поддерживают его использование в качестве альтернативы традиционным ортопедическим материалам для имплантов. При 15 ревизий ТКА (8 коленей имели Aog1 тип-3 дефект и 7 коленей имели костный дефект типа 2B) с использованием пористых танталовых метафиза конусов, средние показатели значительно улучшились спустя 34 месяца. Все колени показали наличие костной интеграции с реактивным образованием костных трабекул в точках соприкосновения с голенью; не было никаких свидетельств рыхления или миграции любой из большеберцовой реконструкции. В 16 ревизиях ТКА с использованием

пористых танталовыми большеберцовые конусов для Aog1 типа-T2 и -T3 костных дефектов, 89 рентгенограммы показала, восстановление линии сустава, нейтральной механической оси, и признаков стабильной остеоинтеграции конуса в среднем через 31 месяцев. Все трабекулярные металлические компоненты стабилизировались в конечном итоге. Тантал обладает превосходными остеокондуктивными свойствами, но его высокая стоимостью является проблемой. Долгосрочное наблюдение и сравнение с альтернативными реконструктивными методами необходимо чтобы оценить его истинную эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куляба Т. А., Корнилов Н. Н., Тихилов Р. М., Каземирский А. В., Засульский Ф. Ю., Селин А. В., Печинский А. И., Петухов А. И.// Эндопротезирование коленного сустава с использованием шарнирных имплантатов, 2002.
2. Д. Дж. Джакофски, Э. К. Хедли; Пер. с англ.; Под ред. Н. В. Загороднего// Ревизионное эндопротезирование коленного сустава. Руководство, 2015, под издательством ГЭОТАР-Медиа.
3. Fehring TK, Christie MJ, La vernia C, Mason JB, McA uley JP, MacDonald SJ, et al. Revision total knee arthroplasty: planning, management, and controversies. Instr Course Lect 2008;57:341–63.
4. Munjal S, Phillips MJ, Kr ackow KA. Revision total knee arthroplasty: planning, contro versies, and management — infection. Instr Course Lect 2001;50:367–77.
5. Clarke HD, Scuderi GR. Revision total knee arthroplasty: planning, management, contro versies, and surgical approac hes. Instr Course Lect 2001;50:359–65.
6. Completo A, Simoes J A, F onseca F. Revision total knee arthroplasty: the influence of femor al stems in load sharing and stability. Knee 2009;16:275–9.
7. Sydney SE, Pic kering SA, Bell CG, Cr awford R. Reducing metal debris gener ation during total knee arthroplasty. Orthopedics 2007;30:999–1000.
8. Gotterson PR, Nusem I, P earcy MJ, Cr awford RW. Metal debris from bon y resection in knee arthroplasty — is it an issue? Acta Orthop 2005;76:475–80.
9. Mountney J, W ilson DR, P aice M, Masri B A, Greidanus NV. T he effect of an augmentation patella prosthesis v ersus patelloplasty on revision patellar kinematics and quadriceps tendon for ce: an ex vi o stud y. J Arthroplasty 2008;23:1219–31.
10. Completo A, Simoes J A, F onseca F, Oli veira M. T he influence of different tibial stem designs in load sharing and stability at the cement-bone interface in revision TKA. Knee 2008;15:227–32.
11. Toms AD, McClelland D, Chua L, de W aal Malefijt M, V erdonschot N, Spencer J ones R, et al. Mec hanical testing of impaction bone grafting in the tibia: initial stability and design of the stem. J Bone Joint Surg Br 2005;87:656–63.
12. Linder L. Cancellous impaction gr afting in the human femur: histological and r adiographic observ ations in 6 autopsy femurs and 8 biopsies. Acta Orthop Scand 2000;71:543–52.
13. Tsiridis E, Narv ani AA, Haddad FS, T imperley J A, Gie GA. Impaction femor al allogr afting and cemented revision for periprosthetic femoral fractures. J Bone Joint Surg Br 2004;86:1124–32.
14. Tang T, Dai K, Zhu N, Chen Y. A histomorphometric and molecular stud y on stress adaptability of freeze-dried bone allogr aft. Chin Med J (Engl) 2001;114:1189–92.
15. Yan CH, Chiu KY, Ng TP, Ng FY. Revision total hip arthroplasty with femor al impaction bone gr afting. J Orthop Surg (Hong K ong) 2010;18:303–8.
16. Roffman M, Silbermann M, Mendes DG. V iability and osteogenicity of bone gr aft coated with meth ylmethacrylate cement. Acta Orthop Scand 1982;53:513–9.
17. Frei H, O'Connell J, Masri B A, Duncan CP, Oxland TR. Biological and mec hanical c hanges of the bone gr aft-cement interface after impaction allografting. J Orthop Res 2005;23:1271–9.
18. Ling RS, T imperley AJ, Linder L. Histology of cancellous impaction gr afting in the femur. A case report. J Bone J oint Surg Br 1993;75:693–6.
19. Nelissen RG, Bauer TW, W eidenhielm LR, LeGolvan DP, Mikhail WE. Revision hip arthroplasty with the use of cement and impaction grafting. Histological analysis of four cases. J Bone Joint Surg Am 1995;77:412–22.

© Лычагин Алексей Владимирович, Пан Чжэной (pzygogogo@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ОСЛОЖНЕННОГО КЕТОАЦИДОЗОМ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

FRACTIONAL COMPOSITION OF FATTY ACIDS OF BLOOD SERUM LIPIDES IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES COMPLICATED BY KETOACIDOSIS WITH DIASTOLIC LEFT VENTRIC DYSFUNCTION

**N. Mukha
A. Govorin
D. Zajtsev
P. Tereshkov**

Summary. The analysis of the fractional composition of serum lipids in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by diabetic ketoacidosis and having left ventricular diastolic dysfunction. Changes in lipid fatty acid composition were revealed in the form of an increase in the proportion of saturated fatty acids and a significant decrease in the pool of polyunsaturated fatty acids. The informative value of the echocardiography method was demonstrated to assess early disorders of the diastolic function of the myocardium in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis.

Keywords: diabetes mellitus type, diabetic ketoacidosis, fatty acids, diastolic dysfunction.

Муха Наталья Вячеславовна

К.м.н., доцент, Читинская государственная
медицинская академия
mushanatasha@inbox.ru

Говорин Анатолий Васильевич

Д.м.н., профессор, ректор, Читинская государственная
медицинская академия
govorav@mail.ru

Зайцев Дмитрий Николаевич

Д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе,
Читинская государственная медицинская академия
zaycevdn@mail.ru

Терешков Павел Петрович

К.м.н., заведующий НИ лабораторией, Читинская
государственная медицинская академия
tpp6915@mail.ru

Аннотация. Проведен анализ фракционного состава липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом и имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка. Выявлены изменения жирно-кислотного состава липидов в виде возрастания доли насыщенных жирных кислот и значительного снижения пула полиненасыщенных жирных кислот. Продемонстрирована информативность метода эхокардиографии для оценки ранних нарушений диастолической функции миокарда у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом.

Ключевые слова: сахарный диабет типа, диабетический кетоацидоз, жирные кислоты, диастолическая дисфункция.

В настоящее время работами многих исследователей показана роль жирных кислот (ЖК) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [1,2]. При увеличении концентрации ЖК в крови увеличивается их содержание в цитоплазме кардиомиоцитов, следствием чего является угнетение окисления глюкозы за счет усиления окисления ЖК [1]. Понижение удельного веса полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) при одновременном повышении насыщенных жирных кислот (НЖК) рассматривается как фактор, ухудшающий прогноз таких заболеваний, как инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, а также при метаболических кардиомиопатиях [1,2,4,6].

Установлено, что в миокарде у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД-1) отмечается усиление окисления ЖК [4,6].

Однако вопрос о том, какие при этом формируются изменения в составе жирных кислот при развитии острого осложнения — диабетического кетоацидоза (ДКА) остается не до конца изученным.

Целью исследования

Изучить фракционный состав липидов сыворотки крови у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости

от наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ).

Материалы и методы

Определение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови проведено в следующих группах обследованных: 1-ю группу составили 68 больных СД-1 в стадии компенсации, 2-ю — 96 пациентов с СД-1, осложнённым ДКА; 3-ю — 36 пациентов с СД-1, осложненным ДКА, имеющих ДД ЛЖ. Больные 2 и 3-й групп поступали в стационар в состоянии декомпенсации заболевания. Диагноз СД-1 и степень тяжести ДКА определялись на основании соответствующих критериев национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных сахарным диабетом, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ [3,5]. Средний возраст больных составил $29,2 \pm 8,9$ лет. Кровь для исследования у пациентов забирала в 1-е сутки госпитализации. У пациентов 1-й группы компенсация углеводного обмена подтверждена показателями суточной гликемии, уровнем гликолизированного гемоглобина. Контрольную группу составили 32 здоровых лица без нарушений углеводного обмена и наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными, включенными в 1, 2 и 3-ю группы.

Материалом для исследования служила венозная кровь. Экстракцию липидов из сыворотки крови проводили по методу, разработанному J. Folh и соавт. (1957), после чего осуществляли метилирование ЖК по методу, предложенному К.М. Синяк и соавт. (1976), с последующим анализом на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия). Для калибровки прибора применяли стандартные смеси метиловых эфиров ЖК фирмы «Sigma» (США). Обсчет и идентификацию пиков проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows» с использованием IBM Pentium IV 1800.

Определяли концентрации следующих высших ЖК: миристиновой (С14:0), пальмитиновой (С16:0), стеариновой (С18:0), пальмитолеиновой (С16:1), олеиновой (С18:1), линолевой (С18:2 ω 6), α -линоленовой (С18:3 ω 3), γ -линоленовой (С18:3 ω 6), дигомо- γ -линоленовой (С20:3 ω 6), арахидоновой (С20:4 ω 6).

Всем больным было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате Aspen («Acuson», США) датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхографических позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования. Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной че-

тырёхкамерной позиции. Для оценки диастолической функции измерялись следующие скоростные и временные показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (А), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT) и соотношение Е/А. Диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДД ЛЖ) устанавливали при увеличении IVRT >160 мс, увеличении DT >220 мс, уменьшении соотношения Е/А [7,8].

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

По данным эхокардиографического исследования у 35 больных группы пациентов с СД-1, осложненным ДКА, выявлена ДД ЛЖ. У пациентов СД-1, без ДКА — диастолическая дисфункция не выявлена. У больных группы тяжелого ДКА частота встречаемости ДД ЛЖ была выше и составила 66,6% (29 пациентов) по сравнению с группой легкого ДКА. Данный показатель в этой группе составил 15,1% (7 чел.).

Установлено, что во всех исследуемых группах отмечалось повышение показателя суммарного содержания насыщенных жирных кислот (НЖК), снижения величины суммарного содержания ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), а также увеличения коэффициента НЖК/ННЖК. Полученные данные представлены в таблице.

Так, обращает на себя внимание достоверное повышение показателя суммарного содержания НЖК, снижения величины суммарной концентрации ННЖК, а также увеличения коэффициента НЖК/ННЖК у всех больных с СД-1 по сравнению с группой здоровых лиц. При этом выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами. Суммарное содержание НЖК в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА увеличивалось на 15,7% по сравнению с таковым показателем у больных СД-1 без ДКА ($p < 0,001$). Аналогичный показатель в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА и нали-

Таблица. Жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов сыворотки у больных сахарным диабетом 1 типа (Ме (25-й; 75-й))

Параметр	Контроль (здоровые) (n=32)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=68)	ДКА (n=96)	ДКА + ДД ЛЖ (n=36)
C14:0,%	0,92 (0,67;1,19)	1,15 (1,01;1,92) p<0,001	1,51 (1,09; 2,15) p<0,001 p ₁ <0,001	2,48 (2,21; 3,14) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C16:0,%	24,37 (21,69; 27,29)	28,96 (25,97; 30,09) p<0,001	31,56 (28,92; 33,41) p<0,001 p ₁ <0,001	35,68 (32,83; 37,92) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C16:1,%	3,19 (2,89; 4,82)	3,23 (2,51; 4,64)	2,76 (2,49; 2,98) p<0,001 p ₁ <0,001	1,53 (1,31; 1,9) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C18:0,%	7,17 (5,66; 8,37)	6,88 (6,12; 8,26)	9,09 (8,44; 9,45) p<0,001 p ₁ <0,001	9,55 (9,15; 10,44) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C18:1,%	23,66 (20,62; 25,2)	23,85 (21,95; 25,37)	20,54 (19,48; 22,1) p<0,001 p ₁ <0,001	16,45 (15,88; 17,15) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C18:2ω6,%	31,74 (26,95; 34,32)	26,33 (24,45; 30,59) p<0,001	25,38 (23,8; 27,42) p<0,001 p ₁ =0,002	23,59 (22,72; 24,93) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,002
C18:3ω3,%	1,72 (1,35; 2,91)	1,53 (1,1; 1,71) p<0,001	1,24 (0,93; 1,54) p<0,001 p ₁ <0,001	0,69 (0,36; 0,88) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C18:3ω6,%	0,43 (0,33; 0,71)	0,95 (0,50; 1,53) p<0,001	1,54 (1,09; 1,95) p<0,001 p ₁ <0,001	2,07 (1,82; 2,36) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
C20:3ω6,%	0,92 (0,78; 1,09)	1,19 (0,96; 1,65) p<0,001	1,39 (0,79; 1,72) p<0,001 p ₁ <0,001	1,54 (1,38; 2,04) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,037
C20:4ω6,%	4,17 (3,77; 7,28)	3,42 (2,69; 5,41) p<0,001	3,13 (2,69; 4,33) p<0,001	2,22 (1,91; 2,52) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Параметр	Контроль (здоровые) (n=32)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=68)	ДКА (n=96)	ДКА + ДД ЛЖ (n=36)
Σ НЖК	33,08 (30,76; 34,1)	36,64 (33,8; 37,7) p<0,001	42,42 (38,79; 44,11) p<0,001 p ₁ <0,001	47,75 (45,81; 49,83) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Σ ННЖК	66,9 (65,9; 69,24)	63,47 (61,81; 65,08) p<0,001	56,58 (54,5; 61,07) p<0,001 p ₁ <0,001	48,24 (46,57; 49,79) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Σ моноеновых	27,51 (23,6; 29,03)	23,36 (25,78; 31,22) p<0,001	23,22 (22; 25,09) p<0,001 p ₁ <0,001	17,92 (17,31; 18,91) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Σ полиеновых	39,77 (37,02; 45,55)	34,5 (32,0; 39,75) p<0,001	32,21 (31,51; 35,75) p<0,001 p ₁ =0,002	30,77 (28,7; 31,44) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Σω3 кислот	1,72 (1,35; 2,91)	1,53 (1,11; 1,71) p<0,001	1,24 (0,93; 1,55) p<0,001 p ₁ <0,001	0,69 (0,36; 0,89) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Σω6 кислот	38,45 (35,8; 43,59)	33,1 (30,47; 37,23) p<0,001	32,27 (30,11; 34,38) p<0,001 p ₁ =0,018	29,33 (28,42; 30,42) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НЖК/ННЖК, ед.	0,49 (0,44; 0,52)	0,57 (0,53; 0,61) p<0,001	0,75 (0,61; 0,8) p<0,001 p ₁ <0,001	1,0 (0,93; 1,05) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Поли/моно, ед.	1,32 (1,04; 1,54)	1,32 (1,04; 1,54) p=0,016	1,41 (1,28~<1,55) p<0,001 p ₁ =0,024	1,69 (1,6; 1,79) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ω3/ω6, ед.	0,05 (0,03; 0,06)	0,05 (0,03; 0,05)	0,04 (0,03; 0,05) p=0,007 p ₁ =0,007	0,02 (0,01; 0,03) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НЖК/поли, ед.	0,81 (0,72; 0,91)	1,06 (0,91; 1,16) p<0,001	1,25 (1,1; 1,43) p<0,001 p ₁ <0,001	1,56 (1,47; 1,66) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечание: n — число обследованных; p — уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p₁ — уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1, без кетоза; p₂ — уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1+ДКА.

чением ДД ЛЖ увеличивалось на 30,3% по сравнению с таковым параметром у больных СД-1 без ДКА и на 12,5% по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА, но не имеющим ДД ЛЖ ($p < 0,001$).

Изменения в уровне отдельных НЖК носили односторонний характер, при этом максимальные изменения зарегистрированы в отношении концентрации миристиновой кислоты (С14:0) в группе пациентов с СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ: в 2,2 раза выше чем в группе больных с СД-1, без ДКА; в 1,6 раз выше, чем во 2-й группе, и в 2,7 раз выше чем у здоровых лиц.

Анализируя содержание других НЖК, отмечено, что статистически значимо в исследуемых группах изменялись также концентрации пальмитиновой (С16:0) и стеариновой кислот (С18:0). Данные показатели увеличивались на 12,3% и на 13,1% соответственно аналогичным значениям 1 и 2 групп, и на 46,4% по сравнению с таковым параметром контрольной группы ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что по концентрации стеариновой кислоты (С18:0) не выявлено статистически значимой разницы между группой пациентов с СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Но отмечено увеличение этого показателя на 5,1% в когорте пациентов СД-1, осложненного ДКА с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД-1 с ДКА, но не имеющими ДД ЛЖ, на 38,8% и 33,2% соответственно по сравнению с больными СД-1 без ДКА и контрольной группой.

Суммарное содержание полиненасыщенных жирных кислот у больных СД-1 без ДКА составило 94,8% от уровня, зарегистрированного в контроле, и было на 12,2% выше, чем у пациентов СД-1, осложненным ДКА и на 31,6% выше таковых показателей больных с СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ.

Рассматривая, уровень отдельных НЖК липидов сыворотки крови обращало на себя внимание разнонаправленность происходящих изменений.

Необходимо отметить, что по концентрации пальмитолеиновой (С 16:1), олеиновой (С 18:1) между контрольной группой и больными с СД-1, без ДКА не выявлено статистически значимой разницы. Напротив, в 1-й группе уровни линолевой (С 18:2ω6), α-линоленовой (С 18:3ω3) и арахидоновой (С 20:4ω6) кислот были ниже на 17%, 11% и 17,9% соответственно по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,001$), а показатели γ-линоленовой (С 18:3ω6) и дигомо-γ-линоленовой (С 20:3ω6) выше на 120% и 29,3% соответственно.

Статистически значимо по сравнению с контрольной группой и пациентами СД-1, без ДКА, изменялись концентрации пальмитолеиновой (С 16:1), олеиновой

(С 18:1), линолевой (С 18:2ω6), α-линоленовой (С 18:3ω3), дигомо-γ-линоленовой кислот (С 20:3ω6) в обеих группах СД-1, осложненным ДКА. Наибольшее снижение уровня пальмитолеиновой (С16:1) кислоты отмечено в 3 группе: на 45,6%, 52,6% и 52% соответственно по сравнению с группой пациентов СД-1, осложненного ДКА, 1-й группой и здоровыми лицами ($p < 0,001$). Концентрация олеиновой кислоты (С18:1) в липидах сыворотки крови исследуемых 2 и 3 групп был ниже таковых показателей пациентов с СД-1 без ДКА на 13,8% и 31% соответственно ($p < 0,001$). Как видно, что более выраженные изменения прослеживаются у пациентов группы СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ. Процент снижения для α-линолеата (С 18:3ω3) составил 44,4% и 54,9% соответственно для больных с СД-1, осложненного ДКА и ДКА с ДД ЛЖ ($p < 0,001$).

Концентрации γ-линоленовой (С18:3ω6) и дигомо-γ-линоленовой кислот (С20:3ω6) в группах больных с СД-1, осложненного ДКА и ДКА с ДД ЛЖ, напротив, возросли. Так у пациентов 3 группы полученный результат для γ-линоленовой кислоты (С18:3ω6) был на 34,4% и 117,9% выше аналогичного показателя больных 2 группы и СД-1 без ДКА; и на 381,3% с таковым показателем контрольной группы ($p < 0,001$). Исследование уровня дигомо-γ-линоленовой кислоты (С20:3ω6) в этой же группе показало разницу в 29,4% и 10,8% соответственно по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, и 67,4% с таковым показателем здоровых лиц.

По концентрации моноеновых кислот больные с СД-1 с ДКА и ДД ЛЖ статистически отличались от всех исследуемых сравниваемых групп, и данный показатель был наименьшим. Аналогичный результат получен и при исследовании концентрации полиеновых кислот ($p < 0,001$). Сдвиги по моноеновым и полиеновым кислотам определялись и в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Процент снижения для моноеновых кислот составил 22,8%, 23,2% и 34,9% соответственно по сравнению с больными с СД-1, осложненным ДКА, СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). Процент снижения для полиеновых кислот в 3 группе составил 4,5%, 10,8% и 22,6% соответственно по сравнению с вышеперечисленными группами.

Коэффициент, характеризующий соотношение полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в липидах крови, повышался во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения отмечены также у пациентов с СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ. Так данный показатель у больных 3 группы был выше в 1,3 раза и в 1,7 раз соответственно по сравнению с пациентами СД-1 с ДКА без ДД ЛЖ и больными СД-1 без ДКА.

При этом отмечается статистически значимое увеличение соотношения НЖК/ННЖК за счет преимущественного повышения миристиновой (C14:0) и в меньшей степени стеариновой (C18:0) кислот и снижения γ -линоленовой (C18:3 ω 6) и дигомо- γ -линоленовой кислоты (C20:3 ω 6).

Результатом сдвигов в содержании ω -3 в ω -6 кислот явилось уменьшение коэффициента ω 3/ ω 6 в 2 раза по сравнению с исследуемыми группами ($p < 0,001$).

Выводы

Таким образом, наибольшие изменения в уровне и свободных жирных кислот липидов сыворотки касаются больных СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ. В условиях метаболических сдвигов на фоне ДКА происходит разбалансировка жирно-кислотного состава липидов в виде возрастания доли насыщенных ЖК, значительного снижения пула ПНЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е.И., Глезер М. Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2006. — Т. 5, № 7. — С. 112–123
2. Говорин А. В. Некоронарогенные поражения миокарда / А. В. Говорин. — Новосибирск: Наука, 2014. — 446 с.
3. Дедов И. И. Распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — № 3 — С. 144–159.
4. Коткина Т.И., Титов В. Н., Пархимович Р. М. Иные представления о β -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетоновые тела. Диабетическая, ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014 г. — № 3 — С. 14–23.
5. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г.А., Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
6. Энерт А. В. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков (обзор литературы) / Энерт А. В., Кравец Е. Б., Иванов С. Н. // «Сибирский медицинский журнал». — 2009 (выпуск 2). — № 4. — с. 77–84.
7. Nagueh, S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh [et al.] // Journal of the American society of echocardiography. — 2009. — Vol. 22. — P. 108–133.
8. Nagueh S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh [et al.] // Journal of the American society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016; 29: 277–314.

© Муха Наталья Вячеславовна (mushanatasha@inbox.ru), Говорин Анатолий Васильевич (govorav@mail.ru),
 Зайцев Дмитрий Николаевич (zaycevdn@mail.ru), Терешков Павел Петрович (trp6915@mail.ru).
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Читинская государственная медицинская академия

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ФАКТОР РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

C-REACTIVE PROTEIN AS ATRIAL FIBRILLATION RISK FACTOR

**A. Redka
T. Chernych**

Summary. Atrial fibrillation (AF) accounts for 30% of all rhythm disturbances. It is known that nervous and endocrine systems change their properties due to myocardium electrical instability. Certain data indicate that immune system factors can be the cause of cardiac rhythm disturbance. In order to search information the authors used such data bases as Pubmed, eLibrary, dissercat. Retrieval requests were atrial fibrillation and C-reactive protein (CRP), atrial fibrillation and inflammation.

C-reactive protein (CRP) can be considered a sensitive laboratory marker of tissue inflammation and damage. It is strongly related to IL-6 plasma level. IL-6 as a proinflammatory cytokine plays the key role in activation and maintenance of inflammation.

Keywords: atrial fibrillation, inflammation, autoimmune inflammation, cytokines.

Редька Андрей Викторович

Аспирант, Воронежский государственный
медицинский университет имени Н. Н. Бурденко
ikdron2006@yandex.ru

Черных Татьяна Михайловна

Д.м.н., профессор, Воронежский государственный
медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Аннотация. Фибрилляция предсердий (ФП) составляет 30% среди всех нарушений ритма. Известно, что в ответ на электрическую нестабильность миокарда, нервная и эндокринная системы изменяют свои свойства. Поэтому появились данные, свидетельствующие о том, что факторы иммунной системы могут выступать в качестве первопричины нарушений ритма сердца.

Для поиска информации по данной теме использовались базы данных Pubmed, eLibrary, dissercat. Поисковыми запросами были фибрилляция предсердий и СРБ; фибрилляция предсердий и воспаление; atrial fibrillation and C-reactive protein; atrial fibrillation and inflammation.

СРБ можно считать чувствительным лабораторным маркером воспаления и повреждения тканей. Он напрямую зависит от уровня ИЛ-6 в плазме, который являясь провоспалительным цитокином, играет ключевую роль в активации и поддержании воспаления.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, аутоиммунное воспаление, цитокины.

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) составляет 30% среди всех нарушений ритма. Однако, несмотря на высокую распространенность, ФП остается не решенной проблемой[1]. В качестве факторов приводящих к развитию ФП рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) и организма в целом. Эти нарушения могут вызывать структурное ремоделирование предсердий, вследствие чего возникает и прогрессирует ФП[2].

В последнее время все большее внимание уделяется концепции, иммуновоспалительной активации в организме[3–6].

Патогенеза воспаления происходит по одному сценарию и не зависит от этиологии фактора его вызвавшего[7].

Материалы и методы

Для поиска информации по данной теме использовались базы данных Pubmed, eLibrary, dissercat. Поисковыми запросами были фибрилляция предсердий и СРБ; фибрилляция предсердий и воспаление; atrial fibrillation and C-reactive protein; atrial fibrillation and inflammation.

Результаты и обсуждение

Нарушения ритма сердца возникают под влиянием различных патологических состояний, в результате которых активизируются нейрогуморальные механизмы гомеостаза. Поскольку нервная и эндокринная системы выступают в связке и взаимно дополняют друг друга, при их перестройке запускается иммунная система, которая в свою очередь может влиять на нейрогуморальную систему.

Известно, что в ответ на электрическую нестабильность миокарда, нервная и эндокринная системы изме-

няют свои свойства. Поэтому появились данные, свидетельствующие о том, что факторы иммунной системы могут выступать в качестве первопричины нарушений ритма сердца[2].

C-реактивный белок (СРБ), относящийся к семейству протеинов острой фазы воспаления, широко используется для определения активности воспаления[8,9].

У здоровых людей СРБ определяется в следовых концентрациях. Под влиянием провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО) α , печень синтезирует и секретирует СРБ. При воспалении, вызванном повреждением тканей различными факторами, концентрация СРБ возрастает многократно. Кроме того, даже при отсутствии других клинических проявлений повышенный уровень СРБ может отражать воспалительный процесс в стенке сосудов[10–13].

Так, при повреждении ткани, пик концентрации СРБ отмечается к 24–96 часам, а начинает повышаться уже через 4–6 часов. Период полувыведения СРБ составляет около 19 часов и не связан с уровнем его в крови. Концентрация СРБ напрямую зависит от активности его синтеза и не коррелирует с клиренсом. Таким образом, СРБ можно считать чувствительным лабораторным маркером воспаления и повреждения тканей. Он напрямую зависит от уровня ИЛ-6 в плазме, который являясь провоспалительным цитокином, играет ключевую роль в активации и поддержании воспаления[9,14,15].

Исследователи, изучавшие влияние высоких значений СРБ на развитие сердечно-сосудистых осложнений у 2557 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), показали, что за 8 летний период наблюдений, концентрация СРБ выше 2,4 мг/л связывалась повышением риска возникновения сосудистых катастроф в два раза, в сравнении с людьми, у которых СРБ не превышало 1 мг/л ($p \leq 0,001$)[10]. Кроме того, высокая концентрация СРБ была фактором риска возникновения сердечной недостаточности и снижением продолжительности жизни пожилых людей[16,17]. Так оценивая 10-летней выживаемости у людей старше 75 лет Stranberg T.E., Tilvis R.S. обнаружили, что концентрация СРБ была ниже у тех кто остался жить по сравнению с умершими, (3,16 мг/л) и (5,22 мг/л) соответственно[18].

Исследование NHAMES III, в котором участвовало 8850 человек в возрасте старше 40 лет, показало, что повышение концентрации СРБ (более 5,5 мг/л) ассоциируется с риском развития инсульта[19].

Chung M.K. et al. 2001 показали зависимость высокого значения СРБ и возникновения внезапной смерти или персистирующей ФП[20].

Проспективное исследование MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease 1984–1992) показало, что высокое значение СРБ имеет непосредственное влияние на риск развития в будущем коронарной болезни сердца у людей среднего возраста мужского пола[21].

Программа Caerphilly Prospective Heart Disease Study в которую было включено 1395 мужчин в возрасте 45–59 лет выявила зависимость высокого СРБ и риска возникновения ИБС, а так же смертностью от сердечно-сосудистых осложнений учитывая классические факторы риска[22].

Полагаясь на вышеописанные данные, можно сделать вывод, что патогенетическое влияние СРБ сочетается с действием других воспалительных цитокинов и в первую очередь с ИЛ-6.

Данные, полученные из эпидемиологических исследований,[23–25] позволяют сделать вывод о наличии связи между концентрацией СРБ и наличием ФП, а так же риском ее развития. Кроме того, наибольшее повышение концентрации СРБ встречается у пациентов с персистирующей ФП, в сравнении с пароксизмальной ее формой.

Роль СРБ в оценке риска рецидива ФП после электрической кардиоверсии была изучена в исследовании, включавшем 102 пациента с персистирующей ФП неревматического генеза и успешной ЭКВ. Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от концентрации СРБ. Все 4 группы не имели различий по таким характеристикам как: пол, возраст, фракция выброса (ФВ) и размер левого предсердия (ЛП). Наблюдение проводили течение 1 года. В результате, за первые 3 месяца наблюдений, рецидив ФП возник только у 4% пациентов группы с концентрацией СРБ менее 1,9 мг/л против 33% в остальных группах, а по истечению 1 года 28% и 60% соответственно. Исследователи пришли к выводу, что низкая концентрация СРБ ассоциируется с поддержанием синусового ритма у больных ФП неревматической генеза, подвергшихся ЭКВ[26].

В наблюдательном исследовании, в котором приняло участие 5806 пациентов, длившемся в течение 7,8 лет оценивался уровень СРБ как предиктора возникновения ФП. Изначально ФП присутствовала у 315 (5%) пациентов. В результаты исследования показали, что высокое значение СРБ у больных, ассоциировалось с развитием ФП, в сравнении с пациентами с низким уровнем СРБ 7,4% и 3,7% соответственно. Исходя из этого, авторы предположили, что уровень СРБ ассоциируется не только с наличием ФП, но и с высоким риском ее возникновения[27].

Данные мировой литературы показывают, что в 20–50% случаев ФП сопутствует хирургическим вмешательствам на сердце (в зависимости от возраста пациента и типа операции) при этом уровень СРБ может быть значительно повышен. Abdelhadi RH et al. в своем исследовании показали, что после операций на сердце, пиковый уровень СРБ и возникновение ФП совпадают во времени и наблюдаются на 2 сутки после оперативного вмешательства. Кроме того, авторы предположили, что повышенный уровень СРБ свидетельствует о наличии воспалительного процесса, который, в свою очередь, приводит к структурному ремоделированию предсердий, особенно при персистирующей форме ФП[28].

Dernellis J, Panaretou M. (2005) в своей работе показали зависимость между уровнем СРБ и пароксизмальной ФП, а также между безуспешностью кардиоверсии[29]. Аналогичные результаты получили Grigoryan SV et al. (2010). В их работе повышенный уровень СРБ, так же ассоциировался пароксизмальной формой ФП по сравнению с персистирующей и постоянной формами[30].

В своем исследовании Lee KWJ, et al. провели кардиоверсию 111 пациентам, страдающим ФП. Все пациенты предварительно находились на антиаритмической терапии. В течение 76 сут. у 75 больных произошел рецидив ФП. Содержание СРБ значительно отличалась между теми у кого возник рецидив, и пациентами без рецидива 3,95 mg/l vs 1,81 mg/l ($p=0,002$) соответственно. Эти данные говорят о влиянии воспаления на механизмы возникновения ФП, у пациентов с неэффективной антиаритмической терапией. Таким образом уровень СРБ можно считать независимым предиктором новых случаев ФП после кардиоверсии у пациентов находящихся на антиаритмической терапии. Кроме этого авторы считают, что процессы воспаления оказывает

существенную роль в появлении, поддержании и сохранении ФП[31,32].

Сапожниченко в своей работе исследовал значение СРБ у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и подтвердил связь между повышенным уровнем СРБ и наличием постоянной формы фибрилляции предсердий. Однако не ясно, является ли воспаление следствием или причиной сохранения фибрилляции предсердий[33].

Данные, полученные из метаанализа сравнения значений СРБ и появлением или рецидивом ФП, свидетельствуют, что при уровне СРБ ($>0,6$ мг/дл) склонность появления ФП в 5,91 выше, чем если бы этот показатель находился ниже этого значения. Более того авторы предположили, что значение СРБ можно использовать для прогноза возвращения ФП после кардиоверсии[34].

Другого мнения придерживаются Alegret J.M. et al. Они считают, что уровень СРБ повышается в результате нарушения ритма, и не влияет на риск возникновения ФП[35].

ВЫВОДЫ

Идея о влиянии воспаления на возникновение и течение ФП не является новой, что подтверждается многочисленными исследованиями и наблюдениями. Однако, противоречивость полученных данных по этому вопросу, по всей вероятности, возникла в результате неоднородности пациентов по типу течения ФП, сопутствующей патологии и тд. Как бы то ни было, данных позволяющих сделать окончательный вывод о влиянии маркеров воспаления на ФП недостаточно, поэтому необходимо продолжать дальнейшие изыскания в этой области.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Тарасова О. А. Маркеры воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость: дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007. — 168 с.
2. Адамян К.Г., Григорян С. В., Азарпетян Л. Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 54: 34–41.
3. Азарпетян Л.Г., Будагян Л. Г., Григорян С. В. и др. Прогностическая значимость некоторых маркеров воспаления при различных клинических формах мерцательной аритмии. Научные труды VII Конгресса кардиологов Армении 2009; 104–7.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С. Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Ж Сердечная недостаточность 2001; 2, 3: 33–9.
5. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 (24): 3006–10.
6. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004; 110: 560–7.
7. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303–5.
8. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N Engl J Med* 1999, 340, 448–454.
9. Насонов Е.Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002; 7: 53–62.
10. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 22, 321(7255): 199–204.

11. Ockene LS, Mathews CD, Rifai N, et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 444–50.
12. Pepys M.B, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12.
13. Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–21.
14. Issac TT, Dokanish H, Lakkis NM. C-reactive protein and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 11: 443–5.
15. Schonbek U, Libby P. Inflammation, Immunity, and HMG-CJA Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation* 2004; 109: 18–26.
16. Stranberg T.E., Tilvis R. S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 2000, 20, 1057–1060.
17. Agmon Y., Khandheria B., Meissner I. et al. Serum C-reactive protein levels are associated with the presence and severity of atherosclerosis of the thoracic aorta; a population-based transesophageal echocardiographic study // *Circulation* 2000, 102, II, 43.
18. Stranberg T.E., Tilvis R. S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 2000, 20, 1057–1060.
19. Ford E.S., Giles W. H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052–1056.
20. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation* 2001, 104, 2886–2891.
21. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992 // *Circulation* 1999, 99, 237–242.
22. Mendall M.A., Strachman D. P., Butland B. K. et al. C reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular risk factors in man // *Eur Heart J* 2000, 21, 1584–1590.
23. Engelman MDM, Svedsen JH. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 20(26): 2083–92.
24. Engelman MD, Svedsen JH. The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory intervention: reply. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2208–9.
25. Engelman MD, Ogaard CG, Niemann L, et al. Increased levels of multiple markers of inflammation in patients with persistent atrial fibrillation. *Scan Cardiovasc J* 2005; 39: 36.
26. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1421–4.
27. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 (24): 3006–10.
28. Abdelhadi RH, Chung MK, Wagoner D. R., New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation (Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh A, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves CRP and it is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542–8.
29. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 12–4.
30. Grigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan L G, et al. Atrial fibrillation and anti-inflammatory medication with Nimesulde, ESC Congress Stockholm- Sweden 27 August — 1 September 2010, 31.
31. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006; 174: 461–6.
32. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303–5.
33. Сапожниченко Л. В. Роль воспаления у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // *Укр. тер. журнал.* — 2007. — № 2. — С. 32–35.
34. Yo CH, Lee SH, Chang SS et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 20: 4.
35. Alegret JM, Aragonès GI. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 324–31.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРИМЕНЕНИИ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ У БОЛЬНОГО С ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

NEW TECHNOLOGY IN THE VALVE OF THE BRONCHIAL BLOCKING IN A PATIENT WITH FIBRO-CAVERNOUS LUNG TUBERCULOSIS

N. Samorodov
Z. Sabanchieva
I. Almova
M. Nalchikova
S. Sizhazheva

Summary. The article analyzes the result of treating a patient with the use of the valve endobronchial. The application of this method was made for the first time in the TB dispensary of Nalchik, namely in the North Caucasus Federal District, which is the reason for the scientific analysis of this case. The method proposed patient H., 22 years with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, upper lobe of right lung, phase of infiltration and contamination, MBT+, which despite ongoing antibiotic therapy given BK remained abundant bacterial excretion remained fibrous cavity decay, non-surgical treatment, and also had persistent symptoms of functional disorders. The endobronchial valve that we used during the surgery resulted in therapeutic hypoventilation in the affected area of the lung while maintaining the drainage function of the blocked bronchus and the destruction cavity. Dynamic observation was carried out: immediately after the installation of the bronchoblocker, as well as x-ray and bacteriological control through 1, 3 months. The patient has a positive trend: a satisfactory General condition of the patient, normal laboratory and biochemical tests. Received a negative sputum smear for MBT all the methods. Radiography of the chest in the dynamics of the decay cavity is not determined. The use of endobronchial check valve in a patient with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis contributed to a hypoventilation and atelectasis creation in the afflicted portions of the lung and promotes stabilization and regress of tuberculosis process.

Keywords: endobronchial valve treatment of tuberculosis, fibro-cavernous lung tuberculosis.

Самородов Николай Александрович

Заведующий диагностическим отделением, ГКУЗ
«Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР
dr.samorodov@gmail.com

Сабанчиева Жанна Хусейновна

Д.м.н., профессор, Кабардино-Балкарский
государственный университет им. Х. М. Бербекова
sabanchiyeva@mail.ru

Альмова Ирина Хажисмеловна

К.м.н., доцент, Кабардино-Балкарский
государственный университет им. Х. М. Бербекова
almovairina@mail.ru

Нальчикова Марина Тембулатовна

К.м.н., доцент, Кабардино-Балкарский
государственный университет им. Х. М. Бербекова
nalmt@mail.ru

Сижажева Софиат Хасеновна

Ассистент, Кабардино-Балкарский государственный
университет им. Х. М. Бербекова
sofiat.sizhazheva@mail.ru

Аннотация. В статье проанализирован результат лечения одного больного с применением клапанной бронхоблокации. Применение данного метода произведено впервые в противотуберкулезном диспансере г. Нальчика, а именно в Северно-Кавказском Федеральном Округе, что является поводом для проведения научного анализа данного случая. Метод предложен пациенту Х., 22 лет с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, верхней доли правого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения, МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), у которого, не смотря на проводимую антибактериальную терапию с учетом ШЛУ имелось обильное бактериовыделение и сохранялась фиброзная полость распада, не подлежащая хирургическому лечению, а также образовались стойкие признаки функциональных нарушений. Эндобронхиальный клапан, который мы использовали во время операции, привело к созданию лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции. Проведено динамическое наблюдение: сразу после установки бронхоблокатора, а также в рентгенологический и бактериологический контроль чрез 1, 3 месяцев. У больного отмечается положительная динамика: удовлетворительное общее состояние больного, нормальные лабораторные и биохимические анализы. Получены отрицательные результаты исследования мокроты на МБТ всеми методами. Рентгенография органов грудной клетки в динамике полость распада не определяется. Таким образом, применение эндобронхиального клапана у больного с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких позволяет создать гиповентиляцию и ателектаз в пораженных участках легкого, что приводит к стабилизации и регрессу туберкулезного процесса.

Ключевые слова: эндобронхиальный клапан, лечение туберкулеза, фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Введение

Туберкулез с широкой и тотальной лекарственной устойчивостью возбудителя является сравнительно новой проблемой и расценивается как серьезная грядущая угроза, поскольку реальных возможностей лечения этих форм туберкулеза легких в настоящее время нет [1, 2, 3]. Во многих клиниках накоплены результаты высокоэффективного метода клинических примеров по применению клапанной бронхоблокации при лечении заболеваний легких, в том числе туберкулезной этиологии [4, 5, 6]. Клапанная бронхоблокация — это малоинва-

зивный немедикаментозный метод лечения туберкулеза легких и его осложнений. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха, путем установки в его просвет эндобронхиального клапана.

Целью исследования

Представить первый опыт применения клапанной бронхоблокации на Юге России и оценить эффективность в комплексной терапии с деструктивным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ.



Рис. 1 Лицензированный эндобронхиальный клапан

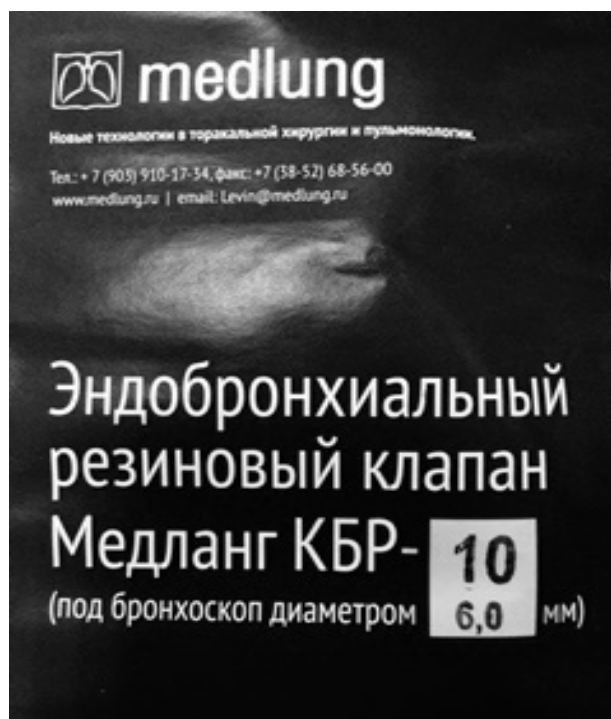


Рис. 2 Эндобронхиальный клапан (производитель)

Материалы и методы исследования

Для создания лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции мы использовали методику, при которой в просвет бронха эндоскопическим путем вставляется клапан, конструкция которого позволяет воздуху отходить из очага поражения при выдохе и кашле. При этом обратного поступления воздуха в пораженный участок легкого не происходит. Тем самым постепенно достигается состояние, необходимое для заживления имеющегося в бронхе отверстия (рис. 1). Клапан сделан из резиновой смеси (регистрационное удостоверение № ФС 01032006/5025-06 от 21.12.2006 г.) (рис. 2) [7].

Устройство клапанного бронхоблокатора подготовлен из резинового материала, который при установке плотно фиксируется в просвете бронха. Бронхоблокатор состоит из двух частей: одна цилиндрическая, а другая в виде лепестков. Такая форма позволяет свободно производить газообмен, не препятствуя воздушному потоку. Правильная установка бронхоблокатора позволяет создать гиповентиляцию в данном участке легкого (рис. 1).

Установку клапанного бронхоблокатора данному больному проводилась во время проведения фиброbronхоскопии (видеобронхоскопии). По данным И.А. Васильевой: «эндобронхиальные блокаторы производятся разных размеров, чтобы в каждом конкретном случае подобрать наиболее подходящий по диаметру блокируемого бронха (главный, долевого, сегментарный, субсегментарный). Как правило, диаметр эндобронхиального клапана (ЭК) должен превышать в 1,2–1,5 раза диаметр просвета блокируемого бронха 10. При интенсивном выдохе и кашле через эндобронхиальный блокатор из очага поражения выходят воздух и бронхиальное содержимое. При вдохе же эндобронхиальный клапан не допускает поступления атмосферного воздуха через заблокированный бронх, что постепенно приводит к лечебной гиповентиляции участка легочной ткани, в ряде случаев вплоть до ателектаза» [8]. Нашему больному использовался клапанный бронхоблокатор № 12. Приводим наблюдение лечения пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом верхней доли правого легкого фаза обсеменения МБТ+ШЛУ для иллюстрации эффективности применения клапанной бронхоблокации у больного с лекарственно устойчивым туберкулезом. Эффективность лечения мы оценивали по клинко-рентгенологической динамике заболевания и в сохранении частоты бактериовыделения.

Результаты исследования

Больной Х., 1996 г.р. поступил в ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР 06.02.2018 г. с диагнозом:

Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого фаза обсеменения МБТ+ШЛУ.

При поступлении жалобы: на кашель с необильной слизистой мокротой без запаха, вязкой консистенции. На выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, проходящую самостоятельно в покое. Повышение температуры тела до 37,0 °С в вечернее время. Появление отеков на нижних конечностях в вечернее время. Других жалоб не предъявляет. Из анамнеза патология в легких впервые заболевание выявлено в 01.2017 г. при профилактическом осмотре по месту работы. Госпитализирован в противотуберкулезный диспансер с 14.02. 17 г. по 05.02.2018 г. с диагнозом фибринозно-кавернозный туберкулез правого легкого фаза обсеменения МБТ+. Больному проводилась антибактериальная терапия с учетом лекарственной чувствительности МБТ при посеве на твердые питательные среды, однако у больного сохранялась обильное бактериовыделение, течение заболевания отяготилось ШЛУ от 25.01.2018 г. Сохраняются фиброзные полости распада с обеих сторон, не подлежащих оперативному лечению. Сформировались стойкие признаки функциональных нарушений. В связи с сохраняющимся бактериовыделением и выявлением ШЛУ, нуждается в продолжении длительной терапии по 5 режиму в условиях ГКУЗ ПТД.

Status presents objectives: общее состояние относительно удовлетворительное. В сознании. Положение в постели активное, астенического телосложения. Подкожно жировая клетчатка развита умеренно. Тургор кожи снижен. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые, зев не гиперемирован, пастозность нижних конечностей.

Дыхание с участием мышц дыхательной мускулатуры, одновременно и симметрично. Межреберные промежутки сужены, под острым углом к груди. При пальпации грудная клетка безболезненная, эластичность сохранена. Голосовое дрожание с одинаковой интенсивностью проводится на обе половины грудной клетки. При аускультации дыхание жесткое. Хрипов нет. ЧДД 24 в минуту. Тоны сердца приглушены, второй акцент над а. pulmonalis, ритм не нарушен, шумов нет. ЧСС=Рс=100 ударов в минуту. Артериальное давление 100/70 мм. рт. ст. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. По данным рентгенограммы органов грудной клетки описывается справа в верхних отделах фиброзная полость, множественные полиморфные очаги с обеих сторон. Больному выставлен предварительный диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, фаза обсеменения МБТ+ШЛУ (от 25.01.2018 г.). Осложнения: кахексия 2 ст. Лабораторные методы исследования:

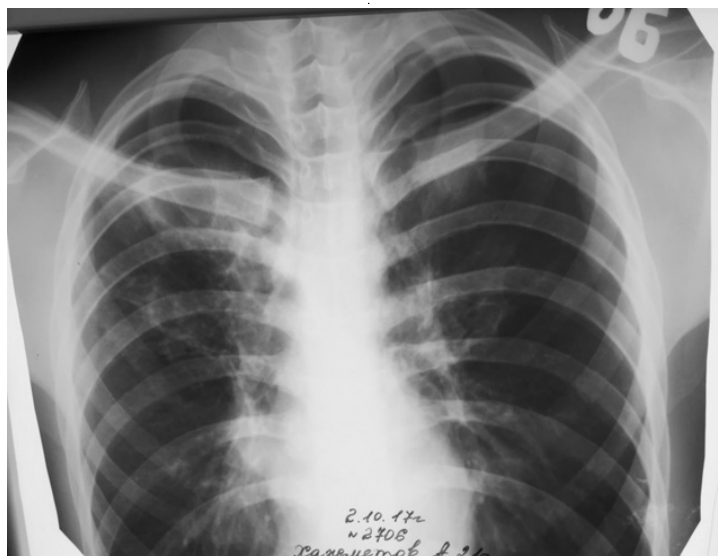


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного Х., 22 лет до клапанной бронхоблокации

общий анализ крови от 07.02.2018 г.: гемоглобин — 126 г/л, эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $8,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 2, палочкоядерные — 13, сегментоядерные — 65, лимфоциты — 15, моноциты — 5, СОЭ — 4 мм/час. Общий анализ мочи от 07.02.2018 г.: цвет соломенно-желтый, прозрачная, плотность 1018 г/л, белок отрицательно, лейкоциты 3–4 в поле зрения, эпителий плоский до 4 в поле зрения. Биохимическое исследование сыворотки крови больного от 07.02.18 г.: Общий билирубин- 8,0 мкмоль/л. АЛТ-0,07 мкм/л; АСТ- 0,09 мкм/л. Глюкоза- 4.8 ммоль/л. Анализ крови на ВИЧ и HbsAg: отрицательный от 29.06.2018 г. Анализ мокроты на МБТ от 07.02.2018 г. люминесцентным и бактериоскопическим методами — определяется рост МБТ. От 08.02.2018 г. выделена в мокроте культура *M. Tuberculosis*, устойчивая к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, офлоксацину, канамицину, этионамиду, капреомицину. Электрокардиограмма от 10.02.2018 г.: ритм синусовый, ЧСС 74 в минуту. ЭОС не отклонена. Эхокардиография от 16.10.2017 г. Заключение: расширение полостей левого и правого желудочка. Проплап митрального клапана на 5,0 мм. Митральная регургитация 1 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. Фибробронхоскопия от 12.02.2018 г. заключение: единичные противотуберкулезные рубцы с двух сторон с рубцовыми стенозами 1 ст. правого верхнедолевого бронха на фоне диффузного катарального трахеобронхита. При рентгенографии органов грудной клетки от 02.10.2017 г. в верхней доле правого легкого отмечается наличие каверны, плевральные наслоения на фоне множественных полиморфных очагов в верхней доли. В среднем и нижнем отделах правого легкого рассеянные очаги, корни уплотнены. Сердце

не изменено. Заключение: Фиброзно-кавернозный туберкулез (рис. 3).

Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в связи сохраняющимся бактериовыделением, выявлением множественной лекарственной устойчивости к МБТ и имеющейся деструкцией в правом легком больному предложено проведение клапанной бронхоблокации. После проведенного клинико-биохимического мониторинга, консультации терапевта, кардиолога, анестезиолога и хирурга назначено оперативное лечение.

15.02.2018 г. в условиях противотуберкулезного диспансера г.Нальчика, после предварительной премедикацией (раствор атропина 0,1% 0,5 мл и раствор димедрола 1,0% 1,0 мл) и анестезией (раствор лидокаина 10,0% 2,0 мл и лидокаина 2,0% 8 мл) установлен капанный бронхоблокатор резиновый № 12 в правый верхне-долевой бронх. Через ротоблокатор повторно введен в голосовую щель фибробронхоскоп Olympus BF-1T60 с надетым на дистальный конец эндобронхиальным резиновым клапаном № 12 (Медланг. рег. уд. № ФСР 2011/12768 от 28.12.2011 г.). При кашле больного лепестки клапана функционируют, миграции бронхоблокатора нет. Заключительная санация. Эндоскоп удален из дыхательных путей. Перенес процедуру удовлетворительно. У пациента на следующий день после клапанной бронхоблокации достигнута стабилизация и положительная динамика в течение туберкулезного процесса. На обзорной рентгенограмме от 16.02.2018 г. справа интенсивное затемнение верхней доли, уменьшение объема верхней доли (ателектаз). Корень подтянут, средостение не смещено. Состояние после операции справа (бронхобло-



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного X., 22 лет сразу после клапанной бронхоблокации

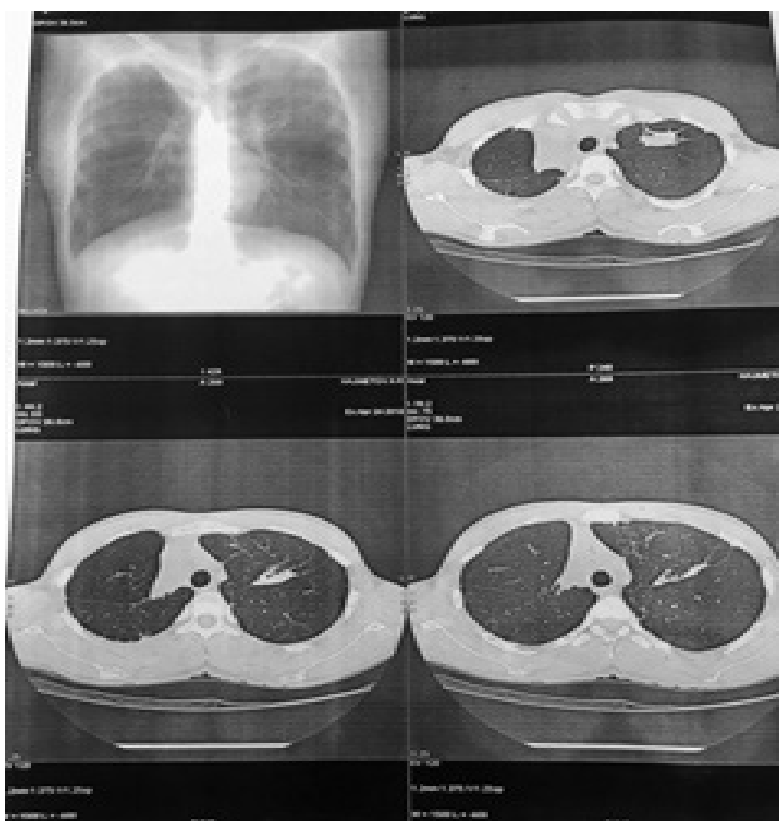


Рис. 5. Контрольная компьютерная томограмма больного X., 22 лет через 3 месяца после клапанной бронхоблокации

катор) (рис. 4). Через несколько дней после начала комплексного лечения достигнуто абацилирование.

Через 3 месяцев после клапанной бронхоблокации у больного сохранялось общее относительно удовлетворительное состояние. Жалоб не предъявляет. Дыхание везикулярное, некоторое ослабление, хрипов нет. Лабораторные методы исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи от 25.04.2018 г. в пределах нормы. Анализы мокроты на МБТ многократно отрицательны всеми методами. На контрольной компьютерной томограмме от 01.06.2018 г. справа паратрахеально выявляется участок фиброза, плевральные наслоения. Слева в прикорневой зоне фиброз. Корни и тень сердца без патологии (рис. 5).

Больной получает противотуберкулезную терапию по 5 режиму в условиях противотуберкулезного диспансера г. Нальчика. Использование клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного ускорило закрытие деструктивной полости. С учетом клинических рекомендаций длительность клапанной бронхоблокации будет подбираться по общему состоянию больного, клинико-рентгенологическому, бактериологическому мониторингу, и, как правило, клапан извлекается через 4 месяца после закрытия полости распада или через 3 месяца после прекращения (отсутствия) положительной рентгенологической динамики. Длительность успешной клапанной бронхоблокации должна быть не менее 12 месяцев. В среднем срок нахождения эндо-

бронхиального клапана в просвете бронха составляет $434,3 \pm 19,4$ дня [8].

Следовательно, применяемый метод клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного с фиброзно-кавернозным туберкулезом с лекарственно устойчивыми микобактериями туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда позволило добиться выраженной положительной динамики в лечении больного.

ВЫВОДЫ

Впервые в Северо-Кавказском Федеральном округе, а именно в противотуберкулезном диспансере МЗ КБР, была проведена внутрибронхиальная бронхоблокация больному с деструктивной формой туберкулеза органов дыхания, отягощенная множественной лекарственной устойчивостью. Мониторинг проводился до и после операции в течение первых трех месяцев, включающий в себя клинические симптомы, бактериологические анализы мокроты и лучевую диагностику органов дыхания. У больного удалось получить положительный результат: прекратилось бактериовыделение, закрылась деструктивная полость в легком. Приведенное исследование свидетельствует о целесообразности включения данную методику в комплексную терапию больных с хроническими и лекарственно устойчивыми формами туберкулеза органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоров С. В. Эпидемиологический процесс туберкулеза в условиях современного мегаполиса. Автореферат на соискание. канд. мед. наук. СПб. 2008. С. 12.
2. 166. Khan, K. The impact of physician training and experience on the survival of patients with active tuberculosis/K. Khan, A. Campbell, T. Wallington et al.//CMAJ. 2006. Vol. 175. P. 749–753.
3. Голубев Д. Н. Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях: сб. науч. тр. Екатеринбург: Полиграфист, 2008. С. 6–9.
4. Швецов И. В. Применение клапанной бронхоблокации и санационной видеоторакокопии в комплексном лечении пиопневмоторакса: автореф. дисс. . . канд. мед. наук. Барнаул, 2010. 12с.
5. Краснов Д. В. Остеопластическая торакопластика с применением эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Д. В. Краснов, Н. Г. Грищенко, Т. Г. Бессчетный и др. / Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011. № 2 (78). С. 52–57.
6. Асхадулин Е. В., Абашин Р. В., Баранов В. А. Опыт применения клапанной бронхоблокации в лечении больных туберкулезной эмпиемой плевры с бронхоплевральными свищами // Вестник новых медицинских технологий. Выпуск 1. Том 17. 2010. С. 57–59.
7. Левин А. В. с соавт. Применение эндобронхиальных клапанов в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Клапанная бронхоблокация в пульмонологии. Сб. статей под редакцией А. В. Левина. Новосибирск. 2014. С. 48–51.
8. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений / Под ред. И. А. Васильевой. М., 2015. С. 27.

© Самородов Николай Александрович (dr.samorodov@gmail.com), Сабанчиева Жанна Хусейновна (sabanchiyeva@mail.ru),

Альмова Ирина Хажисмеловна (almovairina@mail.ru), Нальчикова Марина Тембулатовна (nalmt@mail.ru),

Сижажева Софиат Хасеновна (sofiat.sizhazheva@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МУТАЦИИ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, АССОЦИИРОВАННЫ С АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПАРААНГЛИОМ И ФЕОХРОМОЦИТОМ

MUTATIONS IN GENES INVOLVED IN TRICARBOXYLIC ACID CYCLE ARE ASSOCIATED WITH AGGRESSIVENESS OF PARAGANGLIOMAS AND PHEOCHROMOCYTOMAS

O. Stepanov
A. Snezhkina
M. Kiseleva
A. Golovyuk
V. Pavlov
A. Kudryavtseva

Summary. Paraganglioma and pheochromocytoma are rare neuroendocrine tumors, characterized by variable metastatic potential. Identification of tumor aggressiveness markers on the early stages is an important task. Literature data analysis revealed that mutations in the SDHB gene, encoding succinate dehydrogenase subunit B, have the greatest prognostic significance. Mutations in FH, IDH1, IDH2, and MDH2 genes cause the similar disruptions and also associated with poor prognosis. Paragangliomas and pheochromocytomas can also be caused by other genetic disorders, but the list of markers and potential prognostic markers contains exactly the genes involved in the tricarboxylic acid cycle.

Keywords: paraganglioma, pheochromocytoma, molecular pathology, tumor progression, driver mutations, energy metabolism.

Степанов Олег Алексеевич

М.н.с., Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва
ollegstepanov@gmail.com

Снежкина Анастасия Владимировна

К.б.н., н.с., Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва
leftger@rambler.ru

Киселева Марина Викторовна

Д.м.н., заведующая отделением, Национальный
медицинский исследовательский радиологический центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва
kismarvik@mail.ru

Головюк Александр Леонидович

Врач, Национальный медицинский исследовательский
центр хирургии имени А. В. Вишневского, Москва
algolovyuk@inbox.ru

Павлов Владислав Сергеевич

Аспирант, Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва
vladislav1pavlov@gmail.com

Кудрявцева Анна Викторовна

К.б.н., заведующий лабораторией, Институт
молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской
академии наук, Москва
rhizamoeba@mail.ru

Аннотация. Параганглиомы и феохромоцитомы — редкие нейроэндокринные опухоли, которые характеризуются вариабельным потенциалом метастазирования. Важной задачей является идентификация маркеров агрессивности этих опухолей еще на начальных стадиях, что необходимо для оптимизации стратегии лечения и режима последующего наблюдения пациентов. Анализ литературных данных показал, что наибольшую прогностическую значимость имеют мутации в гене SDHB, кодирующем субъединицу сукцинатдегидрогеназы. Мутации в генах FH, IDH1, IDH2 и MDH2 вызывают в опухолевых клетках изменения сходные с последствиями мутациями генов сукцинатдегидрогеназы и являются потенциальными прогностическими маркерами. Параганглиомы и феохромоцитомы могут быть обусловлены и другими генетическими нарушениями, однако в список маркеров и потенциальных прогностических маркеров вошли именно гены, продукты которых вовлечены в цикл трикарбоновых кислот.

Ключевые слова: параганглиомы, феохромоцитомы, молекулярная патология, прогрессия опухолей, драйверные мутации, энергетический метаболизм.

Параганглиомы — редкие опухоли, по данным Американского общества эндокринных опухолей распространенность этого заболевания оценивается от 1:6500 до 1:2500 [1]. При этом по данным аутопсий встречаемость увеличивается до 1:2000, что говорит о немалом количестве необнаруженных опухолей [2]. Большинство параганглиом характеризуется медленным ростом [3] и только в 10–15% наблюдается агрессивное течение и метастазирование [4]. Среди всех параганглиом наиболее часто встречаются феохромоцитомы [5]. Опухоли абдоминальной локализации часто секретируют катехоламины, поэтому даже маленькое образование может стать причиной летального исхода. Параганглиомы головы и шеи не являются секретирующими и могут достигать существенных размеров, вовлекая крупные артерии и нервы, а также вызывая множество симптомов — от головной боли до дисфагии и дисфонии. Практически единственным высокоэффективным способом лечения является хирургическое вмешательство. При невозможности резекции, первично-множественных очагах и метастатическом процессе применяют лучевую терапию и агрессивное лекарственное лечение, — методы, обладающие невысокой противоопухолевой эффективностью при этой нозологии, однако существенно снижающие качество жизни, в том числе, угнетающие репродуктивные функции [6–11].

Процесс перерождения нормальной клетки в злокачественную является сложным, многостадийным и может вовлекать сотни генов [8, 12–18]. Почти 40% всех параганглиом/феохромоцитом несут герминальные мутации в как минимум одном из более тридцати генов [19, 20]. Кроме того, еще в 25–30% опухолей обнаружены соматические мутации в генах *RET*, *VHL*, *NF1*, *MAX*, *HIF2A* и ряде других, в том числе, в генах *BRCA1* и *BRCA2*, известных своей способностью вызывать наследственные опухолевый синдром рака молочной железы и яичников [21, 22]. Иногда герминальные и соматические драйверные мутации могут сочетаться у одного и того же пациента. Пациентам с отягощенным семейным онкологическим анамнезом может быть рекомендовано пройти генетическое тестирование и при выявлении мутации, ассоциированной с высоким риском развития заболевания, воспользоваться процедурой биострахования, которая не только поможет сохранить половые клетки или ткани в случае агрессивного лечения болезни, но и позволит провести что мутации, вызывающие предимплантационное генетическое тестирование при желании родить ребенка без такой мутации [23, 24]. Еще одной особенностью этих опухолей является то, их образование, могут возникать в генах, кодирующих метаболические ферменты, тогда как обычно малигнизацию вызывают нарушения транскрипционных факторов и сигнальных путей [25].

В настоящее время одной из важнейших задач является идентификация маркеров, которые позволяют определить агрессивность параганглиом/феохромоцитом еще на начальных стадиях, что необходимо для оптимизации стратегии лечения и режима последующего наблюдения пациента. Морфологические критерии агрессивности параганглиом отсутствуют, молекулярно-биологические и биохимические маркеры также крайне скудны и неоднозначны. Обзор посвящен анализу групп генов, вовлеченных в энергетический метаболизм, и являющихся потенциальными маркерами агрессивности и неблагоприятного прогноза при параганглиомах и феохромоцитомом.

Мутации в генах сукцинатдегидрогеназы II

Мутациями в генах, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы, может быть вызвано псевдогипоксическое состояние, которое приводит к образованию параганглиом и феохромоцитом. Сукцинатдегидрогеназа является митохондриальным белковым комплексом, который участвует и в цикле Кребса, и в электронно-транспортной цепи [26]. В цикле Кребса этот фермент окисляет сукцинат до фумарата, а в транспортной цепи переносит электроны на коэнзим Q [26]. Сам фермент сукцинатдегидрогеназа состоит из четырех субъединиц: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*. Субъединицы A и B составляют ядро комплекса, а остальные две являются скрепляющими структурными элементами [27]. Два фактора вовлечены в сборку комплекса — *SDHAF1* и *SDHAF2* [28]. Таким образом, мутация в каком-либо из этих генов приводит к нарушению структуры всего комплекса и развитию опухоли [29]. Несколькими исследованиями было подтверждена роль герминальных мутаций в генах *SDHAF1* [30] и *SDHAF2* [30–33] в формировании параганглиом головы и шеи и феохромоцитом. Герминальные мутации генов *SDHx* приводят к наследственным параганглиомам и феохромоцитомам, реже к почечно-клеточному раку и гастроинтестинальной стромальной опухоли, а еще реже к аденоме гипофиза. Такое явление называют синдромом семейных параганглиом (PGL) — аутомомно-доминантно наследуемое заболевание, которое включает в себя 5 типов. Синдромы PGL1, PGL2, PGL3, PGL4 и PGL5 связаны с мутациями в *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB* и *SDHA* соответственно [34]. По данным анализа у 1045 пациентов в Нидерландах наиболее часто встречались мутации в гене *SDHD* (87.1%), гораздо реже в *SDHAF2* (6.7%), *SDHB* (5.9%), и *SDHC* (0.3%) [35], у немцев чаще всего встречались соматические мутации в гене *SDHD* [32], а среди герминальных вариантов — мутации *SDHB* [36].

Гомозиготные герминальные мутации в гене *SDHA* связаны с синдромом Лея, который чаще всего разви-

вається в ранньому візасті і зв'язаний з ураженням ЦНС. Гетерозиготна мутація в цьому гені вперше була виявлена у пацієнта з катехоламин-секретуючою абдоминальною парагангліомою [37]. Позже зародышевые мутации в *SDHA* были найдены в большом количестве параганглиом [38, 39], в том числе в параганглиомах блуждающего нерва [40]. Среди генов, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы, мутации в гене *SDHB* в параганглиомах и феохромоцитомах ассоциированы с наиболее высоким уровнем смертности [41], а также с высокой вероятностью злокачественных вариантов опухолей [41–43] и их метастазирования [42]. Также герминальные мутации в этом гене обнаружены в некоторых образцах каротидной [44] и вагальной [40] параганглиом. Синдром PGL3, связанный с мутациями в гене *SDHC*, является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся чаще всего доброкачественными параганглиомами головы и шеи [45], хотя в редких случаях наблюдаются параганглиомы и феохромоцитомы и в других местах [34]. Также мутации в этом гене обнаружены в образцах вагальной параганглиомы [40]. В случае синдрома PGL1 с мутацией в гене *SDHD*, являющегося аутосомно-доминантным заболеванием, развиваются множественные параганглиомы головы и шеи в возрасте от 28 до 31 года [41, 42], а также параганглиомы каротидного тела [46]. При синдроме PGL2 развиваются параганглиомы, но не было обнаружено ни одного случая феохромоцитомы, а также не зарегистрировано случаев метастазирования таких опухолей [31, 33]. Среди синдромов, связанных с мутациями в генах *SDHx*, также выделяют синдром Диада Карнея (Диада Карнея-Стратакиса), ассоциированный с мутациями в генах *SDHB*, *SDHC* и *SDHD* [47], при которых у особи любого пола может развиваться параганглиома и гастроинтестинальная стромальная опухоль. Этот синдром следует отличать от синдрома Триады Карнея, который чаще встречается у молодых женщин и характеризуется развитием симпатических параганглиом, гастроинтестинальных стромальных опухолей и легочных хондром; не обнаружено мутаций, ассоциированных с этим заболеванием, хотя обнаружено гиперметилирование гена *SDHC* у 3 пациентов из 4 в исследовании Халлера и коллег [48].

Стабильность α -субъединиц HIF зависит от их гидроксилирования ферментами класса диоксигеназ — пролилгидроксилазой типа 1 *PHD1* (*EGLN2*), типа 2 *PHD2* (*EGLN1*) и типа 3 *PHD3* (*EGLN3*) [49, 50]. Активность этих ферментов регулируется количеством кислорода, железа, аскорбата и α -кетоглутарата, который конвертируется в сукцинат ферментами PHD. Сукцинат является субстратом для комплекса сукцинатдегидрогеназы II. Вследствие мутаций, приводящих к снижению активности фермента сукцинат накапливается в клетке и ингибирует активность PHD в силу структурной схожести с α -ке-

тоглутаратом [51]. Такое ингибирование, в свою очередь, приводит к нарушению деградации факторов HIF с помощью PHD. Таким образом, при мутациях в генах *SDHx* повышена стабильность HIF и экспрессия их мишеней [52]. Помимо этого, ноукдаун *SDHA* или *SDHB* в клеточных линиях приводит не только к ингибированию PHD, но и других классов α -кетоглутарат-зависимых ферментов: гистоновых деметилаз из семейства Jumonji (*JMJ*) и TET гидроксилаз [53], что в свою очередь ведет к гиперметилированию гистонов и ДНК на фоне накопления HIF и высокой экспрессии их мишеней. В соответствии с результатами экспериментов *in vitro* в *SDHx*-мутантных параганглиомах и феохромоцитомах были обнаружены огромные участки гиперметилирования, а также пониженная экспрессия 5-гидроксиметилцитозина, что свидетельствует о нарушениях деметилирования ДНК и гистонов в таких опухолях [54]. Подобные эпигеномные изменения были обнаружены и в других *SDHx*-мутантных опухолях, например, в клетках гастроинтестинальной стромальной опухоли [55], а также в некоторых опухолях с гиперметилированием (рак толстой кишки, глиобластома) найдены мутации в разных метаболических ферментах. Важно отметить, что создаваемый в условиях дефицита *SDHx* дисбаланс между сукцинатом и α -кетоглутаратом вызывает не только нарушения в работе диоксигеназ, но и может приводить к другим проблемам, связанным с онкогенезом, так как у этих метаболитов много различных функций. Однако к настоящему моменту такие пути образования опухолей не известны.

Вопрос о маркерах злокачественных опухолей до сих пор остается открытым. Геномный и экспрессионный анализ 202 образцов параганглиомы и феохромоцитомы выявил не только явную кластеризацию опухолей по мутациям на группы 1 и 2, а также показал, что транскрипционные профили у VHL- и *SDHx*-мутантных опухолей значительно различаются [52]. Мутации в гене *VHL* приводят к повышенной экспрессии генов-мишеней фактора HIF1 α (*ENO1*, *BNIP3*, *CA9*), генов, связанных с гликолизом (*ENO1*, *SLC2A1*), апоптозом (*EGLN3*) и метастазированием (*KISS1R*). В то же время транскриптомы опухолей с мутантными генами *SDHx* оказались обогащены генами, ассоциированными с регуляцией транскрипции (*DDIT3*, *NR1H3*, *MEIS3*, *PAWR*, *SIX1*, *SIX4*, *TRIB3*), транспортом белков (*GOSR2*, *HCN3*, *LAPTM4B*, *SLC16A10*, *SLC35F2*), пролиферацией (*ESRRA*), энергетическим метаболизмом (*NOXA1*) и клеточной адгезией (*DSP*, *CNTN4*). Описанные особенности свидетельствуют о высоком метастатическом потенциале *SDHx*-мутантных опухолей.

Мутации в гене фумаразы — FH

Фумарат-гидратаза (FH) катализирует реакцию, следующую за реакцией с участием сукцинатдегидрогеназы

в цикле трикарбоновых кислот: конвертирует фумарат в малат. Недостаток FH приводит к накоплению фумарата, структурно похожего на сукцинат и, соответственно, производящего схожий эффект на α -кетоглутарат-зависимые ферменты [53]. Однако, при дефиците FH как накопление HIF α , так и ингибирование JMJ гистоновой деметилазы зависят от уровня активных форм кислорода (АФК) [56]. В клетках с мутантным геном *FH* уровень АФК повышен [57], в то время как в *SDH*-мутантных клетках данные о концентрации АФК противоречивы [51, 58]. Мутации в гене *FH* связаны с наследственными лейомиоматозом и раком почек [59], а также были обнаружены в некоторых феохромоцитомах, проявляющих сходство с *SDH*-мутантными опухолями в транскрипционном профиле и профиле метилирования [54]. Впервые мутация *FH*, связанная с развитием параганглиомы, была обнаружена в 2013 году в одном из 145 опухолевых образцов с высоким уровнем метилирования и отсутствием мутаций в генах *SDHx* [54, 60]. В другом исследовании на 598 образцах параганглиом и феохромоцитом мутации в *FH* обнаружили в 0.83% опухолей и 60% *FH*-мутантных опухолей оказались злокачественными [61]. При недостатке FH происходит образование опухолей по генетическому пути, сходному с таковым у *SDHB*-мутантных злокачественных параганглиом и феохромоцитом.

Мутации в генах изоцитратдегидрогеназы — IDH1, IDH2

В цикле трикарбоновых кислот изоцитратдегидрогеназа (IDH) является ферментом окислительного декарбоксилирования и конвертирует изоцитрат в α -кетоглутарат [62]. В дополнение к основной функции в условиях гипоксии или в опухолевых клетках с дефектными митохондриями эти ферменты участвуют в восстановительном карбоксилировании α -кетоглутарата с образованием изоцитрата, что является обязательной стадией глутамин-зависимого липогенеза.

Впервые мутация в гене *IDH1* была обнаружена в клетках колоректального рака [63], после чего мутации в генах *IDH1* и *IDH2* были найдены в различных опухолях, связанных с нервной тканью (neural origin) [64]. Мутантные формы фермента не способны провести нормальную окислительную реакцию, в результате чего реакция заканчивается образованием 2-гидроксиглутарата, а не α -кетоглутарата [65]. В нормальных клетках не присутствует 2-гидроксиглутарат, а его накопление в *IDH1/IDH2*-мутантных клетках приводит к активации псевдогипоксического пути образования опухолей, что позволяет считать 2-гидроксиглутарат онкометаболитом [66]. Точный механизм, который приводит к псевдогипоксии посредством накопления 2-гидроксиглутарата до сих пор не определен. Предполагалось, что мутации в *IDH1* приводят к стабилизации HIF1 и последующей

активации его мишеней [67], но потом оказалось, что 2-гидроксиглутарат действительно ингибирует некоторые 2-оксоглутарат-зависимые диоксигеназы, но PHD к ним не относится [68]. Более того, 2-гидроксиглутарат может способствовать активности PHD1 и PHD2, что приводит к снижению стабильности факторов HIF. Еще более позднее исследование показало возможность неферментативной конверсии 2-гидроксиглутарата в 2-оксоглутарат, что приводит к неправильному пониманию полученных ранее результатов [69]. Таким образом, для определения точного механизма взаимодействия 2-гидроксиглутарата и псевдогипоксического пути онкогенеза необходимы дальнейшие исследования. Некоторые исследователи считают наиболее важным влияние высокого уровня 2-гидроксиглутарата на эпигенетический профиль клетки: взаимодействуя с диоксигеназами вместо их обычного субстрата, 2-гидроксиглутарат способствует ингибированию деметилирования ДНК и гиперметилированию CpG динуклеотидов. Известны примеры гиперметилированных фенотипов при лейкемии и глиоме на фоне мутаций в гене *IDH1* [70, 71]. В параганглиомах мутация в *IDH1* была впервые найдена при анализе 365 образцов [72]. Соматическая мутация в этом гене была детектирована при исследовании каротидной параганглиомы 61-летней женщины. При этом ни одной мутации *IDH1,2* не было обнаружено при анализе феохромоцитом. В другом исследовании при анализе 104 параганглиом/феохромоцитом ни в одном образце не было найдено мутации в генах изоцитратдегидрогеназы [73]. Таким образом, можно заключить, что такие мутации в параганглиомах с псевдогипоксическим профилем являются редким событием.

Мутации в гене малатдегидрогеназы 2 — MDH2.

Малат-дегидрогеназа 2 участвует в обратимой реакции окисления малата до оксалоацетата в цикле Кребса [74]. Этот белок локализуется в митохондриях и играет также важную роль в малат-аспартатном транспорте, который участвует в метаболическом взаимодействии цитоплазмы и митохондрии [74]. Мутации в гене *MDH2* обычно связывают с такими заболеваниями, как сонная болезнь (sleeping sickness) и 1–2-гидроксиглутарная ацидурия (1–2-hydroxyglutaric aciduria) [75]. В 2015 году впервые была обнаружена мутация в этом гене у пациента с множественными злокачественными параганглиомами, при этом транскрипционный профиль опухолевых клеток был похож на таковой у опухолей с мутациями в генах *SDHx* [76]. Анализ состояния гена *MDH2* у пяти родственников пациента без симптомов параганглиом или других заболеваний, ассоциированных с мутациями в этом гене, выявил двоих с мутантным *MDH2*. Нокадаун этого гена в клетках HeLa приводит к накоплению малата и фумарата [76]. Как сукцинат и фумарат, малат ингибиру-

ет гидроксирование HIF факторов [77, 78], что может объяснить участие мутаций *MDH2* в онкогенезе по механизму, описанному выше [79].

Таким образом, герминальные и соматические мутации в генах *FH*, *IDH1*, *IDH2* и *MDH2* ассоциированы в опухолевых клетках с изменениями, аналогичными тем, которые наблюдаются при мутациях генов SDHx. Накоплено большое количество данных, указывающих на прогностическую значимость мутаций в гене *SDHB*. Для генов *FH*, *IDH1*, *IDH2* и *MDH2* к настоящему вре-

мени описано недостаточно случаев, чтобы использовать мутации в них в качестве маркеров агрессивности и неблагоприятного прогноза, однако литературные данные позволяют считать их наиболее перспективными кандидатами. Примечательно, что в список маркеров и потенциальных прогностических маркеров вошли именно те гены, белковые продукты которых вовлечены в цикл трикарбоновых кислот.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20105).

ЛИТЕРАТУРА

- Chen, H., et al., The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*, 2010. 39(6): p. 775–83.
- McNeil, A.R., et al., Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med*, 2000. 30(6): p. 648–52.
- Jansen, J.C., et al., Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer*, 2000. 88(12): p. 2811–6.
- Granger, J.K. and H. Y. Houn, Head and neck paragangliomas: a clinicopathologic study with DNA flow cytometric analysis. *South Med J*, 1990. 83(12): p. 1407–12.
- Mannelli, M., et al., Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1541–7.
- Марьина Л. А., Ч.В.Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В., Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. 2008, Москва: Вентана-Граф.
- Киселева М. В., К.М.М., Комарова Е. В., Малинова И. В., Денисов М. С., Чудаков К. В., Возможность восстановления овариальной функции у онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, 2013. 24(3–4): p. 43–45.
- Федорова М. С., К.А.В., Лакунина В. А., Снежкина А. В., Волченко Н. Н., Славнова Е. Н., Данилова Т. В., Садритдинова А. Ф., Мельникова Н. В., Белова А. А., Климина К. М., Сидоров Д. В., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Дмитриев А. А., Краснов Г. С., Понижение экспрессии гена OGDHL ассоциировано с гиперметилированием промоторной области при колоректальном раке. *Молекулярная биология*, 2015. 49(4): p. 678.
- Киселева М. В., А.Е.В., Цыб А. Ф., Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2009. 1–2: p. 108–111.
- Киселева М. В., А.Е.В., Цыб А. Ф., Репродуктивное здоровье онкологических больных: состояние проблемы. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, 2009. 20(2): p. 66.
- Бардычев М. С., К.М.В., Внутритазовый лучевой фиброз. *Медицинская радиология*, 1990. 9: p. 49.
- Опарина Н. Ю., С.А.Ф., Снежкина А. В., Дмитриев А. А., Краснов Г. С., Сенченко В. Н., Мельникова Н. В., Беленикин М. С., Лакунина В. А., Веселовский В. А., Степанов О. А., Кудрявцева А. В., Повышение экспрессии гена NETO2 как потенциальный молекулярно-генетический маркер при раке почки и легкого. *Генетика*, 2012. 48(5): p. 599.
- Cherkasova, E., et al., Inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene*, 2011. 30(47): p. 4697–706.
- Dmitriev, A.A., et al., Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by NotI-microarrays in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 735292.
- Опарина Н. Ю., С.А.В., Садритдинова А. Ф., Веселовский В. А., Дмитриев А. А., Сенченко В. Н., Мельникова Н. В., Сперанская А. С., Дарий М. В., Степанов О. А., Бархатов И. М., Кудрявцева А. В., Дифференциальная экспрессия генов, кодирующих ферменты гликолиза, при раке почки и легкого человека. *Генетика*, 49(7): p. 814.
- Snezhkina A.V., K.G.S., Lipatova A.V., Sadritdinova A.F., Kardymon O.L., Fedorova M.S., Melnikova N.V., Stepanov O.A., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V., Kaprin A. D., Alekseev B. Y., Zaretsky A. R., The dysregulation of polyamine metabolism in colorectal cancer is associated with overexpression of C-MYC and C/EBP β rather than enterotoxigenic bacteroides fragilis infection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. 2016: p. 2353560.
- Pudova, E.A., et al., HK3 overexpression associated with epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *BMC Genomics*, 2018. 19(Suppl 3): p. 113.
- Кудрявцева А. В., А.Е.А., Опарина Н. Ю., Краснов Г. С., Кашкин К. Н., Дмитриев А. А., Зборовская И. Б., Кондратьева Т. Т., Виноградова Е. В., Зиновьева М. В., Копанцев Е. П., Сенченко В. Н., Экспрессия генов FTL и FTH, кодирующих субъединицы ферритина, при раке легкого и почки. *Молекулярная биология*, 2009. 43(6): p. 1044–1054.
- Gimenez-Roqueplo, A.P., P.L. Dahia, and M. Robledo, An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res*, 2012. 44(5): p. 328–33.
- Neumann, H.P., et al., Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 2002. 346(19): p. 1459–66.
- Burnichon, N., et al., Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma. *Hum Mol Genet*, 2012. 21(26): p. 5397–405.
- Румянцева У. В., Р.П.О., Киселева М. В., Особенности диагностики, лечения и профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. *Клинический и генетический скрининг у носителей мутаций BRCA1/2 и лиц с высоким семейным онкологическим риском. Вопросы онкологии*, 2008. 54(3): p. 251–259.

23. Киселева М. В., М.И.В., Комарова Е. В., Шведова Т. И., Денисов М. С., Каприн А. Д., Витрификация и трансплантация овариальной ткани как способ сохранения и восстановления фертильности. Исследования и практика в медицине, 2015. 2(S1): p. 25.
24. Kiseleva M., M.I., Komarova E., Shvedova T., Chudakov K., The russian experience of autotransplantation of vitrified ovarian tissue to a cancer patient. Gynecological Endocrinology, 2014. 30(S1): p. 30–31.
25. Baysal, B.E., et al., Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science, 2000. 287(5454): p. 848–51.
26. Rustin, P. and A. Rotig, Inborn errors of complex II — unusual human mitochondrial diseases. Biochim Biophys Acta, 2002. 1553(1–2): p. 117–22.
27. Yankovskaya, V., et al., Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. Science, 2003. 299(5607): p. 700–4.
28. Hao, H.X., et al., SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. Science, 2009. 325(5944): p. 1139–42.
29. Castelblanco, E., et al., Usefulness of negative and weak-diffuse pattern of SDHB immunostaining in assessment of SDH mutations in paragangliomas and pheochromocytomas. Endocr Pathol, 2013. 24(4): p. 199–205.
30. Zhu, W.D., et al., Germline mutations and genotype-phenotype associations in head and neck paraganglioma patients with negative family history in China. Eur J Med Genet, 2015. 58(9): p. 433–8.
31. Bayley, J.P., et al., SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. Lancet Oncol, 2010. 11(4): p. 366–72.
32. Hensen, E.F., et al., Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 75(5): p. 650–5.
33. Kunst, H.P., et al., SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. Clin Cancer Res, 2011. 17(2): p. 247–54.
34. Santos, P., T. Pimenta, and A. Taveira-Gomes, Hereditary Pheochromocytoma. Int J Surg Pathol, 2014. 22(5): p. 393–400.
35. Hensen, E.F., et al., High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands. Clin Genet, 2012. 81(3): p. 284–8.
36. Curras-Freixes, M., et al., Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. J Med Genet, 2015. 52(10): p. 647–56.
37. Burnichon, N., et al., SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet, 2010. 19(15): p. 3011–20.
38. Korpershoek, E., et al., SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(9): p. E1472–6.
39. Welander, J., et al., Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(7): p. E1352–60.
40. Gonzalez-Orus Alvarez-Morujo, R., et al., Management of vagal paragangliomas: review of 17 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. 272(9): p. 2403–14.
41. Gimenez-Roqueplo, A.P., et al., Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. Cancer Res, 2003. 63(17): p. 5615–21.
42. Fishbein, L. and K.L. Nathanson, Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genet, 2012. 205(1–2): p. 1–11.
43. Mediouni, A., et al., Malignant head/neck paragangliomas. Comparative study. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2014. 131(3): p. 159–66.
44. Ellis, R.J., et al., The presence of SDHB mutations should modify surgical indications for carotid body paragangliomas. Ann Surg, 2014. 260(1): p. 158–62.
45. Schiavi, F., et al., Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. JAMA, 2005. 294(16): p. 2057–63.
46. Kim, E.S., et al., Novel germline SDHD mutation in a patient with recurrent familial carotid body tumor and concomitant pheochromocytoma. Head Neck, 2014. 36(12): p. E131–5.
47. McWhinney, S.R., et al., Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. N Engl J Med, 2007. 357(10): p. 1054–6.
48. Haller, F., et al., Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. Endocr Relat Cancer, 2014. 21(4): p. 567–77.
49. Ivan, M., et al., HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. Science, 2001. 292(5516): p. 464–8.
50. Jaakkola, P., et al., Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. Science, 2001. 292(5516): p. 468–72.
51. Selak, M.A., et al., Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. Cancer Cell, 2005. 7(1): p. 77–85.
52. Burnichon, N., et al., Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. Hum Mol Genet, 2011. 20(20): p. 3974–85.
53. Xiao, M., et al., Inhibition of alpha-KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. Genes Dev, 2012. 26(12): p. 1326–38.
54. Letouze, E., et al., SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. Cancer Cell, 2013. 23(6): p. 739–52.
55. Killian, J.K., et al., Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor. Cancer Discov, 2013. 3(6): p. 648–57.
56. Sullivan, L.B., et al., The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. Mol Cell, 2013. 51(2): p. 236–48.
57. Sudarshan, S., et al., Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and hypoxia-inducible transcription factor 1alpha stabilization by glucose-dependent generation of reactive oxygen species. Mol Cell Biol, 2009. 29(15): p. 4080–90.
58. Smith, E.H., R. Janknecht, and L. J. Maher, 3rd, Succinate inhibition of alpha-ketoglutarate-dependent enzymes in a yeast model of paraganglioma. Hum Mol Genet, 2007. 16(24): p. 3136–48.
59. Tomlinson, I.P., et al., Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet, 2002. 30(4): p. 406–10.
60. Hoekstra, A.S., et al., Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smooth muscle tumors. Oncotarget, 2015. 6(36): p. 38777–88.

61. Castro-Vega, L.J., et al., Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*, 2014. 23(9): p. 2440–6.
62. Winkler, B.S., N. DeSantis, and F. Solomon, Multiple NADPH-producing pathways control glutathione (GSH) content in retina. *Exp Eye Res*, 1986. 43(5): p. 829–47.
63. Sjoblom, T., et al., The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2006. 314(5797): p. 268–74.
64. Parsons, D.W., et al., An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008. 321(5897): p. 1807–12.
65. Ward, P.S., et al., The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*, 2010. 17(3): p. 225–34.
66. Rodriguez-Cuevas, S., J. Lopez-Garza, and S. Labastida-Almendaro, Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck*, 1998. 20(5): p. 374–8.
67. Zhao, S., et al., Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*, 2009. 324(5924): p. 261–5.
68. Koivunen, P., et al., Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature*, 2012. 483(7390): p. 484–8.
69. Tarhonskaya, H., et al., Non-enzymatic chemistry enables 2-hydroxyglutarate-mediated activation of 2-oxoglutarate oxygenases. *Nat Commun*, 2014. 5: p. 3423.
70. Pansuriya, T.C., et al., Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet*, 2011. 43(12): p. 1256–61.
71. Turcan, S., et al., IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*, 2012. 483(7390): p. 479–83.
72. Gaal, J., et al., Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(3): p. 1274–8.
73. Yao, L., et al., Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*, 2010. 304(23): p. 2611–9.
74. Minarik, P., et al., Malate dehydrogenases — structure and function. *Gen Physiol Biophys*, 2002. 21(3): p. 257–65.
75. Van Schaftingen, E., R. Rzem, and M. Veiga-da-Cunha, L: –2-Hydroxyglutaric aciduria, a disorder of metabolite repair. *J Inherit Metab Dis*, 2009. 32(2): p. 135–42.
76. Cascon, A., et al., Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(5).
77. Philip, B., et al., HIF expression and the role of hypoxic microenvironments within primary tumours as protective sites driving cancer stem cell renewal and metastatic progression. *Carcinogenesis*, 2013. 34(8): p. 1699–707.
78. Pan, Y., et al., Multiple factors affecting cellular redox status and energy metabolism modulate hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in vivo and in vitro. *Mol Cell Biol*, 2007. 27(3): p. 912–25.
79. Zhang, B., et al., Characterization of the Role of the Malate Dehydrogenases to Lung Tumor Cell Survival. *J Cancer*, 2017. 8(11): p. 2088–2096.

© Степанов Олег Алексеевич (ollegstepanov@gmail.com), Снежкина Анастасия Владимировна (leftger@rambler.ru),
Киселева Марина Викторовна (kismarvik@mail.ru), Головиук Александр Леонидович (algotovyuk@inbox.ru),
Павлов Владислав Сергеевич (vladislav1pavlov@gmail.com), Кудрявцева Анна Викторовна (rhizamoeba@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА У ПАЦИЕНТОК, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

TREATMENT OPPORTUNITIES FOR ENDOMETRIOSIS IN PATIENTS PLANNING PREGNANCY

M. Tokmakov

Summary. The authors consider various modern approaches to the treatment of endometriosis in patients of fertile age. It is shown that currently there are 3 main approaches — surgical, medical and combined. Each of them has both advantages and disadvantages. In conclusion, the authors conclude that the most optimal approach is probably a combined approach, since it reduces the risk of recurrence of endometriosis and increases the likelihood of pregnancy.

Keywords: endometriosis, laparoscopy, pregnancy, reproductive age.

Токмаков Михаил Дмитриевич

Врач-педиатр, лаборант, Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет
tomas007@yandex.ru

Аннотация. Авторы статьи рассматривают различные современные подходы к лечению эндометриоза у пациенток фертильного возраста. Показано, что в настоящее время имеется 3 основных подхода — хирургический, медикаментозный и комбинированный. Каждый из них имеет как достоинства, так и недостатки. В заключении авторы приходят к выводу, что наиболее оптимальным, вероятно, является комбинированный подход, поскольку он позволяет снизить риск рецидивов эндометриоза и повысить вероятность наступления беременности.

Ключевые слова: эндометриоз, лапароскопия, беременность, репродуктивный возраст.

По данным статистики, эндометриоз поражает от 6 до 10% женщин фертильного возраста, а среди пациенток с бесплодием выявляется в 25–50% случаев, причем наиболее часто диагностируется эндометриоз яичников (Burney R. O., 2013; Brink L. J. et al., 2017; Muzii L. et al., 2017). Соответственно, разработка тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом представляет собой весьма актуальную задачу ввиду желательного наступления беременности в перспективе после излечения. Однако, на сегодняшний день она не имеет однозначного решения (Вандеева Е. Н. и др., 2017; Voujenah J. et al., 2017). В настоящее время подход к лечению эндометриоза у женщин репродуктивного возраста базируется на 3 основополагающих направлениях: хирургическое, гормональное и комбинированное.

Хирургический подход при эндометриозе практически аналогичен таковому при других доброкачественных опухолях яичника с учетом необходимости сохранения репродуктивной функции. В этой связи «золотым стандартом» хирургического лечения таких пациенток считается лапароскопия (Матвеева Н. В., Тер-Овакимян А. Э., 2013). Показанием для нее, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, является размер эндометриозной кисты яичника, превышающий 3 см (Melin A. S. et al., 2013). Однако, как показывают данные исследований, после хирургического лечения весьма часто отмечаются рецидивы — на сроке катмнеза 7 лет они диагностируются у 50% пациенток (Прилепская В. Н. и др., 2013). Кроме того, вследствие хирургической травмы отмечается снижение овари-

ального резерва. Так, в ряде исследований было продемонстрировано значимое снижение концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови пациенток, перенесших хирургическое удаление эндометриомы (Аскеров А. А. и др., 2017). В работе В. Urman и соавт. (2013) было показано, что, помимо снижения уровня АМГ, после хирургического лечения эндометриоза сократилось и число антральных фолликулов, что также свидетельствует в пользу снижения овариального резерва. При этом выявленные изменения сохранялись на протяжении 6 мес. наблюдения за пациентками. В исследовании P. SantuLLi и соавт. (2016) было доказано, что хирургическое лечение эндометриоза является значимым фактором риска развития бесплодия. Соответственно, данный метод лечения неприемлем для пациенток, планирующих беременность.

Высокая частота рецидивов, наблюдаемая после хирургического лечения эндометриоза, высокая частота рецидивов, особенно при планировании пациенткой беременности послужили основанием для рекомендации комбинированного подхода, включающего применение медикаментозной терапии после хирургического вмешательства (Логинова О. Н., Сонова М. М., 2011). Об эффективности комбинированного подхода свидетельствуют результаты исследования Г. Д. Погосян (2010), в котором было показано, что суммарная эффективность восстановления репродуктивной функции после комбинированной терапии с использованием гормональных препаратов составила 70,7%, тогда как в группе монохирургического лечения достигала лишь 46,1%.

Кроме того, медикаментозная терапия, подразумевающая назначение гормональных препаратов, показана в качестве самостоятельного метода лечения при небольших размерах эндометриoidных кист. В соответствии с рекомендациями первого Европейского конгресса по эндометриозу, верифицированные эндометриoidные кисты яичников до 3 см в диаметре не подлежат хирургическому лечению и с ними можно допускать беременность (Тихомиров А.Л. и др., 2013). В целом гормональная терапия позволяет сохранить фолликулярный и овариальный и, соответственно, фертильность пациентки. Первой линией терапии с уровнем доказательности 1а считаются гестагены. На сегодняшний день для лечения эндометриоза применяют такие прогестагены как: медроксипрогестерона ацетат (МПА, провера), диеногест (визанна), дидрогестерон (дюфастон) (Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л., 2018). В частности, в ряде исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность диеногеста. Он оказывает выраженное прогестагенное влияние на эндометриoidные клетки, характеризуется антипролиферативным, антиангиогенным и противовоспалительным эффектом (Орлова С.А. и др., 2015; Schindler A. E., 2011).

Следует отметить, что современные подходы к лечению эндометриоза могут включать и препараты других фармакологических групп, однако уровень доказательности их эффективности значительно ниже, чем у гестагенов (Johnson N.P., Hummelshoj L., 2013). Так, анти-

гестагены, хотя и способствуют снижению уровня ПГЕ₂ и экспрессии ЦОГ-2, не оказывают существенного влияния на размеры очага эндометриоза (Li X. et al., 2012). Сорафениб подавляет VEGFR и MAP-киназы, а также активизирует HIF-1, но характеризуется низкой специфичностью действия (Leconte M. et al., 2015).

В последние годы внимание исследователей привлекают возможности иммунологической терапии эндометриоза. Так, в работе П.Н. Веропотвелян с соавт. (2013) было показано, что комбинация лапароскопии с назначением гормональной терапии в послеоперационном периоде препаратом визан и иммунокоррекцией препаратом лавомакс значительно увеличивает эффективность лечения — в течение 1,5 лет катамнеза беременность наступила у 38,5% женщин.

Таким образом, проблема лечения эндометриоза у женщин репродуктивного возраста в настоящее время интенсивно обсуждается на страницах профессиональной печати. Разные авторы отстаивают достоинства хирургического и медикаментозного лечения. Однако, на наш взгляд, наиболее целесообразным представляется комбинированный подход, поскольку, как показывают данные проведенных исследований, он позволяет снизить риск рецидивов и повышает шансы на наступление беременности. Тем не менее, совершенно очевидно, что необходимо продолжение исследований в данном направлении с целью разработки наиболее эффективных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскеров А. А., Сатыбалдиева А. Ж., Бозгорпоева Б. Б. и др. Дифференцированный подход в диагностике и лечении эндометриоза у женщин репродуктивного возраста // Вестник КРСУ. 2017. Т. 17. № 7. С. 7–10
2. Вандеева Е. Н., Протасова А. Э., Нузьмина Н. С. Сочетанные гинекологические заболевания при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // Исследования и практика в медицине. 2017. № 2. С. 35.
3. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Сагань А. С. Эндометриоз у пациенток, страдающих бесплодием, и его лечение. Здоровье женщины. 2013. Т. 9(85). С. 157–161
4. Логинова О. Н., Сонова М. М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11(6). С. 47–53
5. Матвеева Н. В., Тер-Овакимян А. Э. Влияние эндохирургического коагулирующего воздействия на овариальный резерв // Доктор. Ру. 2013. № 1 (79). С. 18–20
6. Орлова С. А., Балан В. Е., Левкович Е. А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. // Медицинский совет. 2015. № 20. С. 28–33
7. Погосян Г. Д. Гормональная реабилитация больных эндометриозом яичников после хирургического лечения. АГ-ИНФО (Журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2010. № 2. С. 17–23.
8. Прилепская В. Н. и др. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии // Гинекология. 2012. № 4. С. 4–8.
9. Тихомиров А. Л., Манухин И. Б., Геворкян М. А. Эндометриоз — современные возможности фармакотерапии // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21. № 23. С. 1134–1136.
10. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза // Проблемы эндокринологии. 2018. Т. 64(1). С. 54–61
11. Voujenah J., Salakos E., Pinto M. et al. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96, N6. P. 702–706
12. Brink L. J., Schroll J. B., Macklon K. T. et al. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. P. 727735.

13. Burney R. O. The genetics and biochemistry of endometriosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 25. P. 280–286
14. Johnson N.P., Hummelshoj L. Консенсус по ведению эндометриоза. // *Репродуктивная эндокринология.* 2013. № 12. С. 66–88.
15. Leconte M., Santulli P., Chouzenoux S. et al. Inhibition of MAPK and VEGFR by Sorafenib Controls the Progression of Endometriosis. *Reprod Sci.* 2015. Vol. 22(9). P. 1171–1180
16. Li X., Bao Y., Fang P. et al. Effect of mifepristone on COX-2 both in eutopic and ectopic endometrium in mouse endometriotic model. *Arch Gynecol Obstet.* 2012. Vol. 286(4). P. 939–946
17. Melin A. S. et al. Hormonal and Surgical Treatments for Endometriosis and Risk of Epithelial Ovarian Cancer // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. Vol. 92. P. 546–554.
18. Muzii L., Tucci C. D., Feliciano M. D. et al. Infertility associated with ovarian endometriomas: surgery or in-vitro fertilization? // *J. In Vitro Fertilization.* 2017. Vol. 1, N1. P. 1–3.
19. Santulli P., Lamau M. C., Marcellin L. et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, N8. P. 1765–1775
20. Schindler A. E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. // *Int J Womens Health.* 2011. Vol. 3. P. 175–184.
21. Urman B., Alper E., Yakin K., et al. Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* 2013. Vol. 27 (2). P. 212–6.

© Токмаков Михаил Дмитриевич (tomas007@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

LITERARY REVIEW
OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY**You Yuanbing
Yu. Belov**

Summary. HCM is an actual problem of modern medicine. Obtained at this stage, information about the importance of numerous mutations of structural, contractile and regulatory proteins of sarcomere in the pathogenesis of the development of this pathology determine promising areas of diagnosis (genetic testing) and treatment using new developed technologies.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, myocardial ischemia, genetic testing.

Ю Юаньбин

*Аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
youyuanbing66@foxmail.com*

Белов Юрий Владимирович

*Доктор медицинских наук, профессор, Академик Российской академии медицинских наук, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского
reccardio@med.ru*

Аннотация. ГКМП представляет актуальную проблему современной медицины. Полученные на данном этапе сведения о важности многочисленных мутаций структурных, сократительных и регуляторных белков саркомера в патогенезе развития данной патологии определяют перспективные направления диагностики (генетическое тестирование) и лечения с применением новых разработанных технологий.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, ишемия миокарда, генетическое тестирование.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наследуемым заболеванием сердечной мышцы, которое характеризуется выраженной гипертрофией преимущественно левого желудочка (ЛЖ) с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, способствующих развитию гипертрофии [1,8].

В среднем распространенность ГКМП оценивается как 1:500 человек.

Распространенность ГКМ среди взрослых составляет 0,16%-0,29% в общей популяции [2,17].

Согласно данным результатов изучения частоты заболеваемости среди детского населения отмечена выявляемость данной патологии от 0,3 до 0,5 на 100000.

Отмечено, что частота внезапной сердечной смерти (ВСС) при ГКМП составляет 1% в год. Внезапная смерть при данной патологии занимает 3-е место в общей структуре ВСС (после ишемической болезни сердца и наруше-

ний ритма), порой являясь первым и единственным проявлением данной патологии [6,14,16].

Цель работы

Анализ литературных данных, посвященных вопросам изучения гипертрофической кардиомиопатии.

Подходы к классификации ГКМП

В зависимости от локализации гипертрофированных участков миокарда [7,12]:

1. Ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (без изменений со стороны клапанного аппарата и без обструкции выводящего тракта). Является наиболее часто встречаемой формой;
2. Верхушечная гипертрофия (зона гипертрофии ограничена верхушкой сердца);
3. Симметричная гипертрофия (левый желудочек концентрически гипертрофирован);
4. Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, сопровождающийся обструкцией выводящего тракта.

Ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки является наиболее часто встречаемой формой.

По степени обструкции:

1. Градиент давления менее 25 мм;
2. Градиент давления 25–36 мм;
3. Градиент давления 37–44 мм;
4. Градиент давления более 45 мм.

Гемодинамические варианты ГКМП [3]:

I. С обструкцией выносящего тракта левого желудочка (редко-правого):

1. Явной (обструкция неизменно прогрессирует;
2. Лабиальной (градиент давления может появляться и исчезать без видимых причин;
3. Латентной (при проведении провокационных проб).

II. Без обструкции:

1. Ассиметричная
2. Симметричная

В настоящее время выделяют следующие варианты течения ГКМП [18]:

- ◆ стабильное течение;
- ◆ прогрессирующее течение;
- ◆ вариант фибрилляции предсердий (ФП);
- ◆ вариант «конечная стадия»;
- ◆ вариант внезапной сердечной смерти (ВСС).

Под «конечной стадией» ГКМП большинство авторов понимают особый вариант течения заболевания, который характеризуется снижением глобальной систолической функции миокарда.

Основные аспекты этиопатогенеза ГКМП

Согласно литературным данным основной причиной развития ГКМП являются мутации генов, которые кодируют белки сердечного саркомера.

Наследование данной патологии осуществляется по аутосомно-доминантному типу.

Большинством исследователей определены 14 генов, которые способствуют развитию более 200 мутаций белковых компонентов сердечного саркомера. Результаты исследований свидетельствуют об их различных эффектах, которые наблюдаются у пациентов с ГКМП [2, 11].

Среди них: мутации генов бета-миозина тяжелой цепи (MYH7), миозинсвязывающего белка С (MYBPC3),

сердечного тропонина Т (TNNT2), тропонина I (TNNI3), альфа-тропомиозина (TPM1), альфа-сердечного актина (ACTC), сенциального миозина легких цепей (MYL3), регуляторного миозина легких цепей (MYL2), сердечного тропонина С (TNNC1), альфа-миозина тяжелой цепи (MYH6) и титина (TTN) [13, 15].

Наиболее часто наблюдаются мутации гена бета-миозина тяжелых цепей — в 30–50% семей пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

В клинической практике данная информация играет значимую роль, поскольку идентификация мутаций указанных генов, как правило, определяет выраженность гипертрофии и прогноз болезни.

Возраст манифестации заболевания при ГКМП может варьировать в широких пределах. Так, ранняя манифестация клинических признаков характерна для мутаций в гене миозина тяжелых цепей [19].

В других случаях заболевание дебютирует в пубертатном периоде, который, как правило, сопровождается интенсивным ростом ребенка [23].

При ГКМП, в основе которой — мутация гена, способного кодировать тропонин Т или С-связывающий белок, проявление возможно после 21 года [14].

Обозначена даже новая категория пациентов: «генотип-позитивный и фенотип-негативный».

Возможно, что пациенты, являясь положительными по генотипу, могут быть негативными по фенотипу (т.е. не иметь признаки выраженной гипертрофии).

Патофизиологические особенности течения и прогрессирования ГКМП включают взаимодействующую между собой цепь событий, основными этапами которой являются следующие: обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ); диастолическая дисфункция; снижение коронарного резерва и ишемия миокарда; нарушения ритма [22].

Обструкция выносящего тракта левого желудочка

Субаортальный градиент и связанное с ним увеличение внутрисердечного давления ЛЖ, отражает настоящий механический импеданс к выносящему тракту, а обструкция ВТЛЖ имеет важное прогностическое значение у больных ГКМП.

Многими авторами в проведенных многоцентровых исследованиях было доказано, что обструкция ВТЛЖ

представляет собой долгосрочный, независимый и, самое главное, решающий фактор прогрессирования сердечной недостаточности при этом варианте кардиомиопатии.

Обструкция при ГКМП сопровождается структурными перестройками миокарда, среди которых важная роль принадлежит: уменьшению площади ВТЛЖ, выпячиванию гипертрофированной межжелудочковой перегородки по направлению к выносящему тракту, смещению вперед створок митрального клапана в сочетании с гипердинамичным изгнанием крови из ЛЖ (эффект Вентури) и подтягиванию аппарата митрального клапана к межжелудочковой перегородке [10].

Диастолическая дисфункция

Развитие диастолической дисфункции при данной патологии обусловлено многими причинами, представляя практически главную патофизиологическую особенность при ГКМП.

Ее наличие проявляется в нарушении релаксации желудочков и увеличении жесткости стенок камер сердца.

В литературных данных отмечен тот факт, что у больных с массивной гипертрофией ЛЖ нарастающие симптомы кардиальной дисфункции выявляются не чаще, чем среди пациентов с меньшей степенью гипертрофии [40].

У «генотип-позитивных» пациентов при наличии семейного отягощенного анамнеза важными диагностическими критериями, позволяющими заподозрить начинающееся заболевание, являются: нарушения диастолической функции совместно с изменениями структуры, функциями митрального клапана и подклапанных структур, дилатацией левого предсердия [9,13].

Ишемия миокарда и снижение коронарного резерва

Вследствие неспособности коронарного кровотока увеличиваться в соответствии с возросшими потребностями миокарда у больных развивается ишемия, приводящая к развитию синкопальных состояний, неадекватному ответу артериального давления в ответ на физическую нагрузку, систолической и диастолической дисфункции и ВСС [4,9].

Нарушения ритма

Большинство пациентов обычно имеют синусовый ритм. Возможна также регистрация эпизодов суправентрикулярной тахикардии (23–26%), желудочковой

экстрасистолии (77–86%), неустойчивой желудочковой тахикардии (14–26%) [49, 50].

По данным исследователей, фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется в 24–30% случаев, чаще выявляется у лиц старшего возраста и у пациентов, имеющих увеличенное левое предсердие.

ФП у данной категории больных ассоциируется со смертностью, обусловленной сердечной недостаточностью, ишемическими инсультами и прогрессированием заболевания в долгосрочном периоде [25].

Актуальные вопросы диагностики ГКМП

Большое внимание уделяется данным анамнеза пациента с целью выявления фактора наследственности [19,20].

При проведении физикального обследования возможно определение разлитого верхушечного толчка, располагающегося в 5-м межреберье и часто смещенного влево.

Аускультация позволяет выявить основной диагностический критерий обструктивной ГКМП. К нему относится систолический шум выброса, располагающийся у верхушки и в области четвертого межреберья слева от грудины.

Проведение лабораторных исследований (общеклинические исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови, включающее липидограмму, определение уровня биомаркеров некроза миокарда, показатели электролитов крови) является обязательным условием у данной категории пациентов [12].

К необходимым инструментальным методам относят[7]:

1. ЭКГ;
2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки; холтеровское мониторирование ЭКГ;
3. ЭхоКГ;
4. МРТ.

К основным критериям ЭКГ-диагностики ГКМП большинство авторов относят: вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ, ЛП; неспецифические изменения ST-T; «псевдоинфарктный» зубец Q (>40 мс) перед высокоамплитудным R, нарушения ритма и проводимости; отсутствие нарастания амплитуды зубца R в V_{1-4} .

При выполнении ХМ-ЭКГ особое внимание уделено показателям, которые характеризуют проявления ише-

мии миокарда, среди них: количество эпизодов ишемии, их суммарная продолжительность в течение суток, наиболее продолжительный эпизод ишемии, глубина депрессии сегмента ST.

В исследовательской работе Крылова Н.С. и соавт. (2017 год) продемонстрировано, что высокие значения минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ являются дополнительными факторами, ассоциированными с высоким риском ВСС [6].

«Золотым» стандартом в диагностике ГКМП является ультразвуковое исследование сердца.

Международным экспертным консенсусом по ГКМП (ACC/AHA/ESS, 2003) определены основные критерии его УЗИ- диагностики [4,12].

К эхокардиографическим критериям относят: асимметричную гипертрофию миокарда левого желудочка при толщине межжелудочковой перегородки более 15 мм при нормальной или увеличенной толщине задней стенки. При этом градиент давления, представляющий диагностическую ценность, составляет более 30 мм рт.ст. в выходном тракте левого желудочка или при наличии внутривентрикулярной обструкции на уровне средних отделов ЛЖ более 20 мм рт.ст.

В случае отсутствия генотипирования ГКМП основные критерии постановки данного диагноза по УЗИ позволяют выставить данный диагноз.

Диагностическими критериями необструктивной формы ГКМП являются такие признаки, как: преимущественно равномерная (концентрическая) или асимметрическая гипертрофия миокарда с увеличением массы сердца, без признаков обструкции желудочков, а также без переднесистолического движения створок митрального клапана.

В работе Комиссарова С.М отмечено, что тканевое доплеровское исследование (ТДИ), являющееся дополнением к стандартному протоколу УЗИ сердца обеспечивает получение диагностической информации о региональной диастолической функции ЛЖ, выявляя скрытую диастолическую дисфункцию миокарда [5].

Выполнение коронарной ангиографии показано при постоянных загрудинных болях (частых приступах стенокардии).

Особое внимание большинство авторов в последнее время уделяют такому методу диагностики, как генетическое картирование.

По мнению большинства авторов, данное исследование показано пациентам, имеющим наследственную предрасположенность, отягощенный анамнез и нарушения, не позволяющие с точностью установить данный диагноз.

Отмечено, что некоторые мутации у данной категории больных могут фенотипически не проявляться до определенного момента, поэтому необходимо как можно ранее выявление таких пациентов [26,27].

Основные подходы к терапии

При наличии у пациентов обструктивной формы ГКМП тактика ведения определяется согласно степени обструкции ВТЛЖ левого/правого желудочка. Уровень пикового градиента обструкции ВТЛЖ ≥ 50 мм рт. ст. является показанием для применения хирургических и других интервенционных методов лечения [17,21].

Выявление у пациента ГКМП градиента обструкции ВТЛЖ ≥ 30 мм рт. ст. в покое требует назначения медикаментозной терапии, направленной на уменьшение обструкции ВТЛЖ.

В лечении больных с обструктивной формой ГКМП могут применяться следующие препараты: β -блокаторы, дигопирамид и верапамил.

В основе прогрессирования заболевания у больных с необструктивной формой ГКМП лежит диастолическая дисфункция [20].

К препаратам, оказывающим влияние на раннюю диастолу у пациентов с ГКМП, относят: антагонисты кальция, β -блокаторы, дигопирамид.

Эффективность в лечении ишемии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и отсутствии обструкции выносящего тракта левого желудочка продемонстрировал верапамил.

Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии с нарушениями ритма сердца требует дифференцированного подхода к выбору медикаментозной терапии.

Среди наиболее часто встречающихся и имеющих клиническое значение нарушений сердечного ритма выделяют фибрилляцию предсердий (ФП) и жизнеугрожающие аритмии.

При подходах к терапии нарушения ритма необходимо основываться на стандартных рекомендациях, которые предложены для пациентов с ФП другой этиологии [24,25].

В то же время использование этих рекомендаций должно проводиться с учётом особенностей внутрисердечной и центральной гемодинамики у больных ГКМП, т.е. с наличием выраженной диастолической дисфункции и обструкции ВТЛЖ.

Среди показаний к выполнению оперативного лечения отмечают: выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка, составляющую более 30 мм рт.ст.; высокий систолический градиент в выходном отделе ЛЖ (более 50 мм рт.ст. в покое); устойчивость к медикаментозной терапии при выраженной клинической симптоматике [28].

Для больных в «конечной» (дилатационной) стадии ГКМП показана ресинхронизирующая терапия при наличии уширения комплекса QRS > 140 мсек. и полной блокады левой ножки пучка Гиса, другие методы альтернативной хирургии, в том числе трансплантация сердца. Среди методов оперативного лечения преимущество отдают миоэктомии по Morrow [17,21,22,28].

В последние годы наибольший интерес представляет применение последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой как альтернативной хирургическому лечению методики у больных обструктивной ГКМП.

Экспериментальная терапия

Современное фармакологическое или интервенционное лечение пациентов с ГКМП, в целом не является этиологическим, а в основном, оказывает влияние на те или иные звенья патогенеза. Следовательно, они

не эффективны в профилактике или регрессии сердечной гипертрофии и фиброза [26].

В настоящее время большое значение ученых уделяется использованию вирусов в качестве носителей генной информации. Белок CMYBP-C не является необходимым для образования саркомера во время эмбриогенеза, но имеет решающее значение для его организации и поддержания нормальной сердечной функции [2,11].

Отсутствие CMYBP-C (у экспериментальных мышей) приводит к тяжелой гипертрофии сердца, увеличению желудочков и повышению чувствительности Ca²⁺ к миофилламенту, способствуя снижению диастолической и систолической функции.

Поставка CMYBP-C с помощью вируса препятствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов в мышечной модели [26,27].

Вывод

Прорыв в изучении молекулярных особенностей генных мутаций, кодирующих белки саркомеров обеспечивают более полное понимание патогенетической основы формирования и развития ГКМП.

Тщательное мониторирование структурных и функциональных особенностей сердца среди пациентов с выявленными генными мутациями даже без фенотипических проявлений будет способствовать ранней диагностике заболевания и выработки адекватной лечебной тактики ведения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеенкова О. А. Клинический случай течения гипертрофической кардиомиопатии у беременной // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 2.
2. Ватулин Н.Т., Тарадин Г. Г., Марон М. С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология // Российский кардиологический журнал № 5 (109). 2014.С. 35–42.
3. Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Беленков Ю.Н Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к фармакотерапии // Клиническая медицина. 2017; 95(12) 1061–1069
4. Комиссарова С.М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Красько О. В. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал № 2 (154) |2018~<7–12.
5. Комиссарова С.М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Красько О. В. Прогностическая значимость тканевого доплеровского исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 18–23. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-7-12>.
6. Крылова Н.С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Хашиева Ф. М. Внезапная смерть при гипертрофической кардиомиопатии: поиск новых факторов риска // Российский кардиологический журнал № 2 (142). 2017 С. 62–67.
7. Леонтьева И. В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; 62:(3) С. 20–31.
8. Ackerman MJ, Van Driest SL, Ommen SL, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2042–2048
9. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, Buck PC, Rabello R, Mady C. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in transgenic mice with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 2005; 96(11): 1563–7.

10. Christiaans I, Birnie E, Bonse GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, Dooijes D, et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy *Eur Heart J* 2011; 32(9): 1161–1170.
11. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013; 7: 505–516.
12. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // *European Heart Journal*. 2014; 2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
13. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (25): 2703–38
14. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov; 91(11): 1493–502
15. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*, 2016; 351:617–621.
16. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al: Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the U.S., 1980–2006. *Circulation* 119: 1085, 2009
17. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Ed. by: P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes eds. Philadelphia, PA, WB Saunders. 2007; 65: 1763–89.
18. Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, Towbin JA, Maron MS, Ommen SR, et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2(1): 81.
19. Maron BJ, Semsarian C. Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2010; 31(13): 1551–3.
20. Maron BJ, Spirito P, Ackerman M, Casey SA, Semsarian C, Estes NA, et al. 3rd Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy *J Amer Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1527–1535. DOI: 10.1016/ j.jacc.2013.01.037., 6 O stman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence — strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 637–652. DOI: 10.1111/ j.1472–8206.2010.00869].
21. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy // *JAMA*. 2008. Vol. 298, 4.P
22. Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (–) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(4): 604.
23. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 1044–1054. DOI: 10.1136/ heartjnl-2011–300531,
24. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 4: 1392–1399.
25. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 2: 434–442.
26. Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A Small Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Acutely Relieves Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS One*.2016; 11(12): e0168407.
27. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6.
28. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. // *N Engl J Med*. 2011 Apr 28; 364(17):1607–16.

НАШИ АВТОРЫ OUR AUTHORS

Abdulkerimova S. — Peoples Friendship University of Russia

Agayan A. — Endocrinologist of the medical institution of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra "Surgut city clinical polyclinic №3", Surgut; Postgraduate Student, Surgut State University
agayan.arevik@mail.ru

Almova I. — Candidate of medical Sciences, associate Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov
almovairina@mail.ru

Amanbaeva G. — Candidate of physico-mathematical Sciences, International school of medicine, Kyrgyz Republic, Bishkek
muhtar.gulnar@mail.ru

Anaschenkova T. — PhD, associate Professor, Smolensk state medical University

Avramenko E. — Post-Graduate student of the Kyrgyz-Russian Slavic University
cate-221045-87@mail.ru

Babich A. — Candidate of medical Sciences, surgeon, St. Petersburg research Institute of emergency Care. I. I. Janelidze
buldozeroms@gmail.com

Baijuranova A. — Graduate student, International school of medicine, Kyrgyz Republic, Bishkek

Bakaev Y. — Peoples Friendship University of Russia

Belov Y. — Doctor of medical science, professor, Academic Russian academy of medical sciences, Petrovsky national research centre of surgery
reccardio@med.ru

Bruskov A. — Mytischki Branch (MB) of Bauman Moscow State Technical University
bruskov.art@yandex.ru

Budina A. — PhD, research Intern, Wistar Institute, Philadelphia, USA

Chernych T. — Doctor of medical sciences, professor, Voronezh State Medical University n.a. N.N.Burdenko

Chubarkova E. — Ph. D, Associate Professor, director of the Institute of Engineering and Pedagogical Education of the RSVPU
ev.chubarkova@gmail.com

Chubarkova E. — PhD (Pedagogical Sciences), Director of the Institute of Engineering and Pedagogical Education of the RSVPU (Ekaterinburg)
ev.chubarkova@gmail.com

Dobrzhinskaya T. — Postgraduate student, Eastern federal University

Eremín A. — Mytischki Branch (MB) of Bauman Moscow State Technical University
erem1996@yandex.ru

Filyaev G. — Mytischki Branch (MB) of Bauman Moscow State Technical University
gfilyaev@yandex.ru

Fominova E. — Postgraduate student, Eastern federal University

Golovyuk A. — MD, PhD, Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
algolovyuk@inbox.ru

Govorin A. — Doctor of medical Sciences, Professor, rector of Chita State Medical Academy
govorav@mail.ru

Ivanova N. — Nizhnevartovsk State University
ivanovanina96@mail.ru

Jumagulova E. — Nizhnevartovsk State University
elvirau2009@yandex.ru

Karnaeva A. — Doctor of medical Sciences, Professor,
Peoples Friendship University of Russia

Karpova N. — Oncologist, FSBI "CCH with outpatient
health center" of the Business Administration for the
President of the Russian Federation

Khabadze Z. — Candidate of medical Science, associate
Professor, Peoples Friendship University of Russia
dr.zura@mail.ru

Kiselev A. — MD, PhD, Professor, Moscow Regional
Research and Clinical Institute ("MONIKI")

Kiseleva M. — MD, Dr. of Sci., head of department,
National Medical Research Radiological Center, Ministry of
Health of the Russian Federation, Moscow
kismarvik@mail.ru

Konstantinova J. — PhD, Oncologist, FSBI "CCH with
outpatient health center" of the Business Administration
for the President of the Russian Federation
cons-jul@yandex.ru

Korneeva E. — PhD, Associate Professor of the Surgut
State University
evkorneeva39@rambler.ru

Krashenkov O. — Oncologist, FSBI "CCH with outpatient
health center" of the Business Administration for the
President of the Russian Federation

Kudryavtseva A. — PhD, head of department, Engelhardt
Institute of Molecular Biology, Russian Academy of
Sciences, Moscow
rhizamoeba@mail.ru

Kulikova A. — Peoples Friendship University of Russia

Leonov P. — Aspirant, Moscow Regional Research and
Clinical Institute ("MONIKI")
pavleo555@gmail.com

Lychagin A. — MD, PhD, Sechenov University

Mamina D. — Candidate of Technical Sciences, associate
professor, National Research University
Moscow State University of Civil Engineering
svr-nl@yandex.ru

Maulenov K. — Lecturer, Kostanay State University
k_maulenov@inbox.ru

Menshchikova E. — Oncologist, FSBI "CCH with
outpatient health center" of the Business Administration
for the President of the Russian Federation

Mukha N. — Candidate of medical Sciences, associate
Professor, Chita State Medical Academy
mushanatasha@inbox.ru

Nalchikova M. — Candidate of medical Sciences,
associate Professor, Kabardino-Balkarian State University
named after H.M. Berbekov
nalmt@mail.ru

Nazarov I. — Mytischki Branch (MB) of Bauman Moscow
State Technical University
x359o@icloud.com

Osmukha S. — Graduate student, teacher, Ushakov State
Maritime University
rusalsvetik@mail.ru

Pang Zhengyu — Postgraduate doctor, Sechenov
University
pzygogogo@gmail.com

Pavlov V. — PhD student, Engelhardt Institute of
Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow
vladislav1pavlov@gmail.com

Redka A. — Graduate student, Voronezh State Medical University n.a. N.N.Burdenko
ikdron2006@yandex.ru

Relich S. — Mytishi Branch (MB) of Bauman Moscow State Technical University
s.relitch2013@yandex.ru

Rogova O. — Postgraduate student, Eastern federal University
kozerog1991@gmail.com

Rykov R. — Candidate of Biological Sciences, Teacher, Ecological Center of the Society for the Restoration and Conservation of Nature of Moscow

Sabanchieva Z. — Doctor of medicine, Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov
sabanchiyeva@mail.ru

Samorodov N. — Head of diagnostic Department, Tuberculosis dispensary health ministry the KBR
dr.samorodov@gmail.com

Sapunov M. — PhD, Oncologist, FSBI "CCH with outpatient health center" of the Business Administration for the President of the Russian Federation

Savostina N. — Oncologist, FSBI "CCH with outpatient health center" of the Business Administration for the President of the Russian Federation

Sizhazheva S. — Assistant, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov
sofiat.sizhazheva@mail.ru

Skorobogatova O. — Nizhnevartovsk State University
olnics@yandex.ru

Snezhkina A. — PhD, researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow
leftger@rambler.ru

Soloviev A. — Doctor of medical Sciences, Professor, Smolensk state medical University
Aleksolo46@yandex.ru

Sotski R. — Nizhnevartovsk State University
nextroom96@gmail.com

Stepanov O. — Junior researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow
ollegstepanov@gmail.com

Tereshkov P. — Candidate of medical Sciences, head of the research laboratory of Chita State Medical Academy
tpp6915@mail.ru

Tokmakov M. — Pediatrician, Laboratory Assistant, St. Petersburg State Pediatric Medical University
tomas007@yandex.ru

Ufimtseva V. — Post-graduate, PNRPU
nuf_13@mail.ru

You Yuanbing, — Research student, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation
youyuanbing66@foxmail.com

Zajtsev D. — Doctor of medical Sciences, Professor, Vice-rector for clinical work doctor of Chita State Medical Academy
zaycevdn@mail.ru

Zharlykasov B. — Senior lecturer, Kostanay State University
bakhtiyarzbj@gmail.com

Zharlykasov B. — Senior lecturer of the Kostanay State University named after A. Baitursynov
bakhtiyarzbj@gmail.com

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 оставляет 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).