



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

№27/2019

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.1

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 12 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
 - Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
 - Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
 - Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
 - Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
 - Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
 - Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
 - Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
 - Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
 - Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
 - Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
 - Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
 - Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
 - Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
 - Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
 - Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
 - Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
 - Chan Jiang (Peking University, China)
- and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>

CONTENT

CHEMICAL SCIENCES

**Asadov Z., Zargarova S., Zarbaliyeva I.
Rahimov R., Huseynova S.**

SYNTHESIS AND STUDY OF SURFACE-ACTIVE SALTS
BASED ON PROPOXY DERIVATIVES OF
HEXADECYLAMINE AND MONOCARBOXYLIC
ALIPHATIC ACIDS 3

Kholov Kh., Samikhov Sh.

ACETYLTHIOUREA LEACHING GOLD FROM TAILS OF
FLOTATION DEPOSIT DZHIKIKRUT 7

**Shibryaeva L., Tertyshnaya Yu.,
Solovova Yu., Levina N., Zhalnin E.**

EFFECT OF PLANT ENVIRONMENT ON
DECOMPOSITION OF BIODEGRADABLE MATERIALS
BASED ON POLY-3-HYDROXYBUTYRATE AND
POLYLACTIDE 11

MEDICAL SCIENCES

Bodnya K., Velieva T., Bodnya I.

EVALUATION OF DEGREE OF IMMUNE DYSFUNCTION
AS OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH LIVER
ECHINOCOCCOSIS 25

Gaponov K.

PECULIARITIES OF VITALITY IN ALCOHOL-ADDICTED
PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOSOCIAL
STRESS 33

Pozdnyakova M., Izmaylova T.

MALE INFERTILITY AS A MEDICAL AND SOCIAL
PROBLEM 40

Nikolaeva I., Radkevich L.

GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS FOR
THYROID CANCER 42

Oprya Ye.

SYSTEM OF COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS
WITH SHYSOFRENIA IN VIEW OF SOMATIC
COMORBIDITY 46

PHISICAL SCIENCES

Etkin V.

ENERGODYNAMIC THEORY OF GRAVITATION AND
LEVITATION 51

Gladyshev G.

HIERARCHICAL THERMODYNAMICS RULES THE WORLD
TO THE EXTENT OF ITS APPLICABILITY 60

CHEMICAL SCIENCES

SYNTHESIS AND STUDY OF SURFACE-ACTIVE SALTS BASED ON PROPOXY DERIVATIVES OF HEXADECYLAMINE AND MONOCARBOXYLIC ALIPHATIC ACIDS

Asadov Z.

Doctor of Chemical Sciences, professor, corresponding member of Azerbaijan National Academy of Science; head of laboratory of surfactants of Institute of Petrochemical Processes (IPCP)

Zargarova S.

Senior instructor of Baku Higher Oil School, post-graduate researcher of laboratory of surfactants of IPCP

Zarbaliyeva I.

PhD (Chemistry), associate professor, leading researcher of laboratory of surfactants of IPCP

Rahimov R.

Doctor of Chemical Sciences, associate professor, chief researcher of laboratory of surfactants of IPCP

Huseynova S.

Scientific researcher of laboratory of surfactants of IPCP Baku Azerbaijan

Abstract

Salts of the oligomeric propoxy derivatives of hexadecylamine with several organic acids were synthesized. Structure and composition of the salts were confirmed by using IR spectroscopy. Surface tension and electroconductivity properties of the oligomers were examined and corresponding main parameters of the salts were calculated. Moreover, petrocollecting properties of these salts were determined and maximum values of petrocollecting coefficients were calculated.

Keywords: hexadecylamine, propoxy derivative, salt, surfactant, petrocollecting

Introduction

The increasing demand to crude oil and products of its refining results in ecological instability and disbalance. In order to improve ecological balance of the nature, surfactants are used in industry including oil production and refining [1,2]. Thin oil layers on the surface of the water become one of such ecological problems which may occur during transportation of crude oil and its refining products.

According to the literature, higher aliphatic amines may be used for synthesis of surface-active compounds [3-5]. In a given study, surfactants are obtained from hexadecylamine, propylene oxide and monocarboxylic aliphatic acids. Main physical-chemical properties of the new surfactants including colloidal-chemical ones were determined in order to apply them as petrocollecting agents.

Experimental

Hexadecylamine was a product of "Alfa Aesar GmbH & Co KG" firm (Germany) of purity > 98%.

Propylene oxide was a product "Organic Synthesis" factory (Sumgayit, Azerbaijan) of 99.97-99.98% purity.

Monocarboxylic aliphatic acids were "analytically pure" grade products of Novochoerkassk Plant of Synthetic Products (Russia).

Potassium hydroxide was used as "analytically pure" product of "Chemapol" firm (Czech Republic).

Oligomer of hexadecylamine and propylene oxide was synthesized at 140-150°C for 13-14 hours in an autoclave made of stainless steel and equipped with a regulator of temperature. In the given reaction, potassium hydroxide was used as a catalyst. In the second step, propoxy derivative of the hexadecylamine reacted with different monocarboxylic aliphatic acids at 50-60°C for 5-6 hours in order to obtain organic salts.

All organic salts are liquids of brown color.

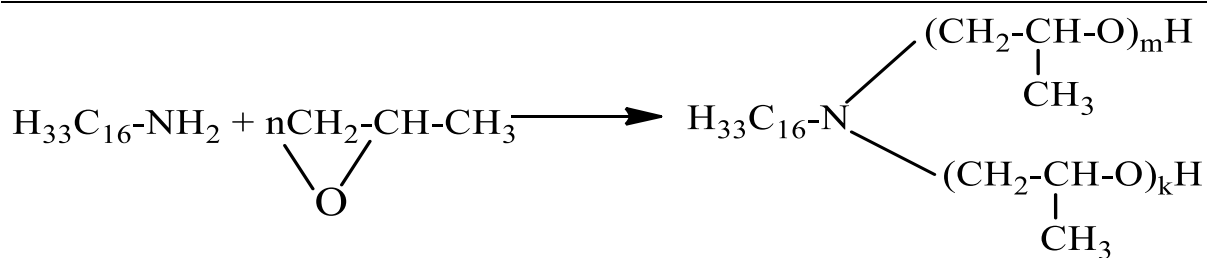
IR spectra were recorded by using an ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker, USA) using KBr tablets.

Surface tension (γ) values were measured by Du Nouy ring method using a KSV Sigma 702 tensiometer (Finland).

Specific electroconductivity (κ) values were determined by "Anion-4120" electroconductometer (Russia).

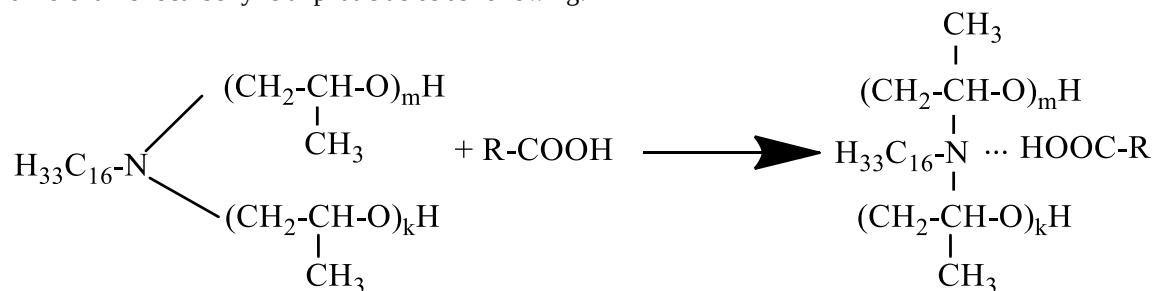
Results and Their Discussion

The reaction between hexadecylamine and propylene oxide is illustrated as following:



where $n=m+k$.

In order to obtain organic salts, in the second step, propoxy derivative of the hexadecylamine was reacted with different monocarboxylic aliphatic acids as following:

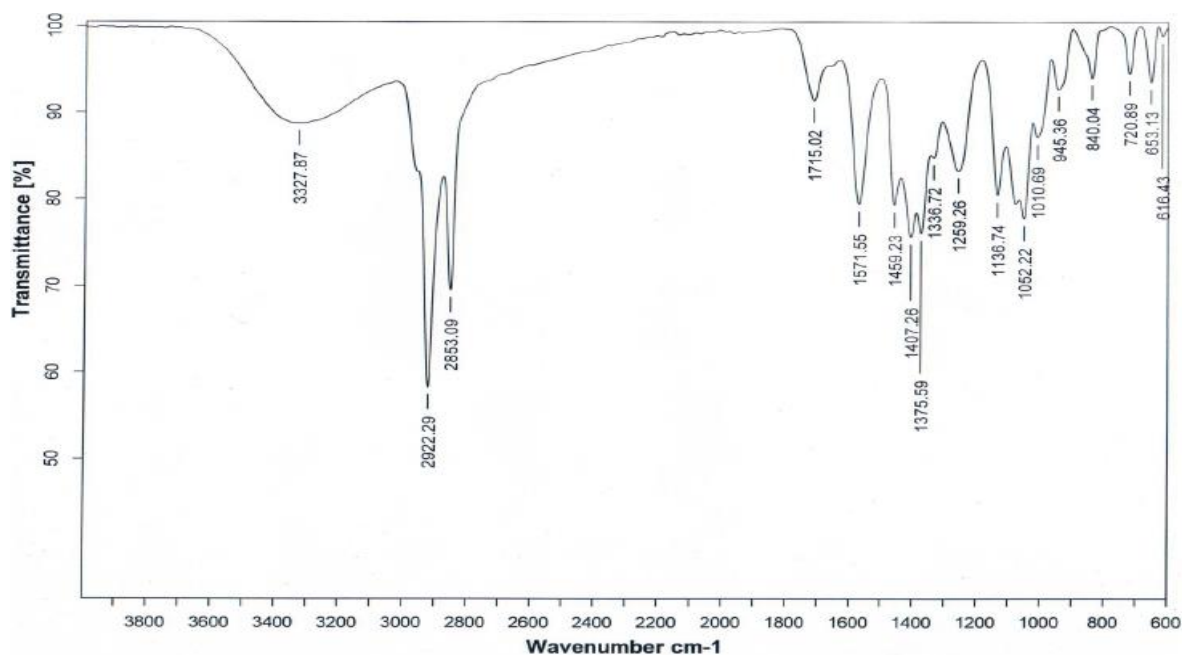


where R is CH_3 , $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ and $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$. The products are defined as from Salt 1 to Salt 3, respectively to the radicals of the carboxylic acids.

Structure and composition of the final products were analyzed by using IR spectroscopy. The IR-spectra are given in Figure 1.

By examining IR spectra, it was deduced that absorption bands at 3327.87 cm^{-1} in the first spectrum,

3349.88 cm^{-1} in the second spectrum and 3197.23 cm^{-1} in the third one represent OH valent vibration bands. C-H valent vibration bands of CH_3 , CH_2 and CH groups are observed at $2922.29\text{-}2853.09 \text{ cm}^{-1}$ in the first spectrum, $2920.31\text{-}2851.84 \text{ cm}^{-1}$ in the second spectrum and at $2916.63\text{-}2849.55 \text{ cm}^{-1}$ in the third spectrum.



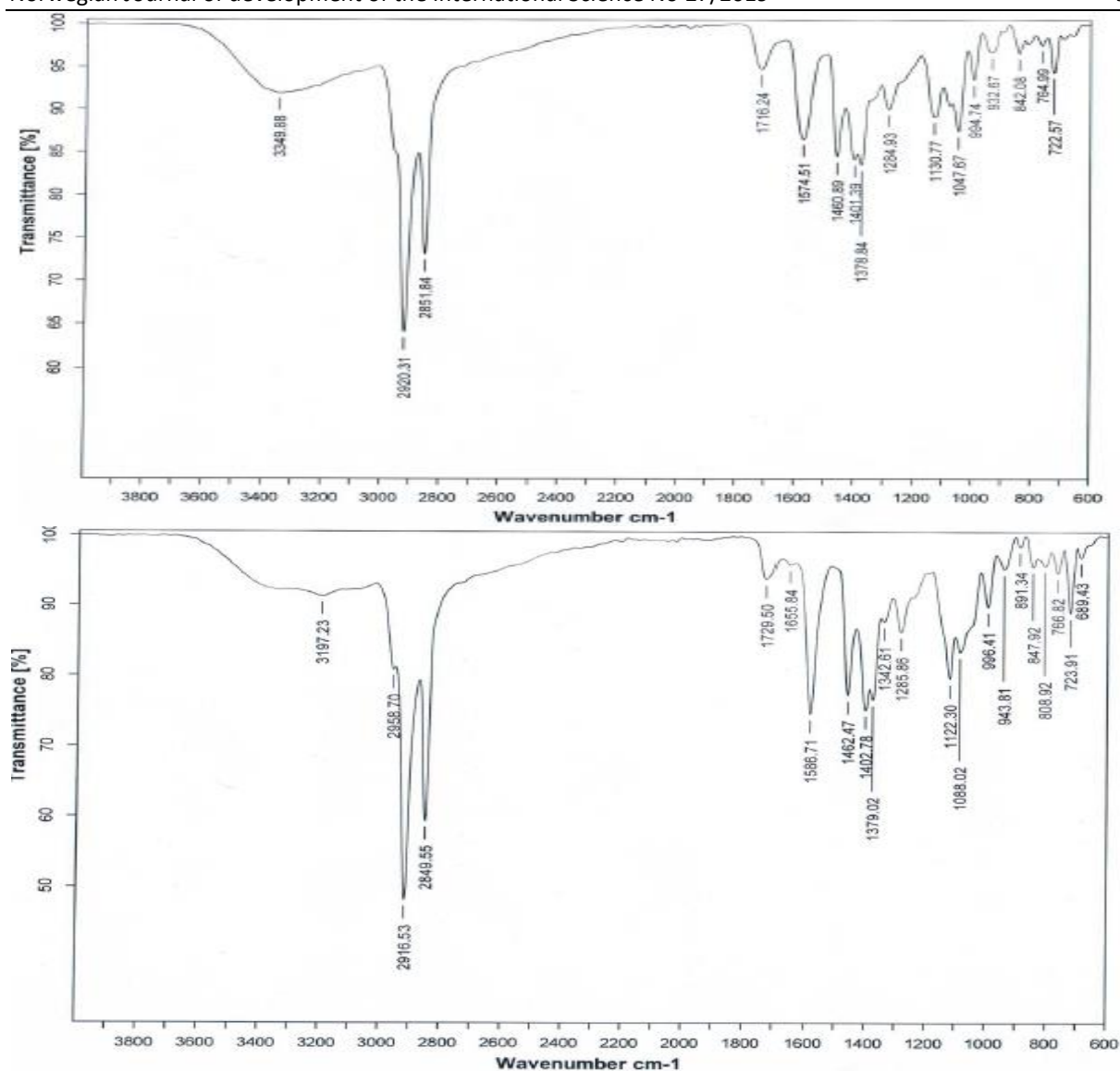


Figure 1. IR spectra of the synthesized salts: a) salt 1; b) salt 2; c) salt 3

C-H deformational vibrations bands exist at $1459.23\text{--}1375.59\text{ cm}^{-1}$, $1460.89\text{--}1378.84\text{ cm}^{-1}$, $1462.47\text{--}1379.02\text{ cm}^{-1}$, while C-N valent vibration bands are at 1259.26 cm^{-1} , 1284.93 cm^{-1} and 1285.88 cm^{-1} , respectively in the first, second and third spectra. C-O valent vibrations band of C-OH group can be defined at 1052.22 cm^{-1} in Salt 1 spectrum, 1047.67 cm^{-1} in Salt 2 and 1088.02 cm^{-1} in Salt 3 spectra. $(\text{CH}_2)_x$

“pendulum” vibrations bands exist at 720.89 cm^{-1} in the first spectrum, 722.57 cm^{-1} in the second spectrum and 723.91 cm^{-1} in the third spectrum.

Surface tension data of Salts 1, 2 and 3 were determined at temperatures 25, 24 and 26°C , respectively. γ versus concentration (c) plots of the components are given in Figure 2.

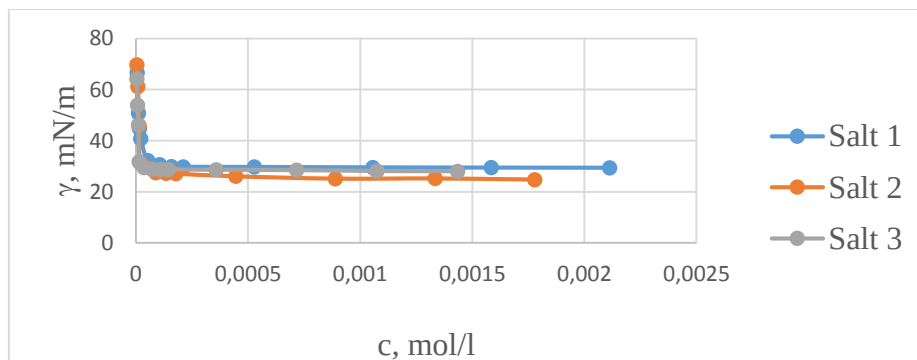


Figure 2. Surface tension at the water-air border versus concentration plots of the salts

By using these plots of the salts, characteristic parameters of the surface activity can be determined. Critical micelle concentrations (CMC) of the salts were found out as 5.28×10^{-5} , 1.78×10^{-5} and 3.58×10^{-5} mol/l respectively. Additionally, γ_{CMC} , surface pressure (π_{CMC}), C_{20} (the concentration for reduction of γ by 20 mN/m), adsorption efficiency ($pC_{20} = -\log C_{20}$) as well as CMC/ C_{20} values of the all salts were determined according to [3] and given in Table 1.

Maximum surface excess concentration- Γ_{max} values were calculated from the following equation:

$$\Gamma_{max} = -\frac{1}{n \cdot R \cdot T} \cdot \lim_{c \rightarrow C_{CMC}} \frac{d\gamma}{d \ln c}$$

where R is universal gas constant ($R=8.3145$ C/mol*K) and T is absolute temperature. The value of n was taken as 2 because 2 ions are formed by dissociation of the salts.

The minimum value of the area for one surfactant molecule of the salts at the water-air border (A_{min}) were determined by the given equation

$$A_{min} = \frac{10^{16}}{N_A \times \Gamma_{max}}$$

and tabulated in Table 1.

Table 1

Surface activity parameters of the synthesized surface-active salts

Surfactant	CMC $\times 10^5$ (mol/L)	γ_{CMC} (mN/m)	π_{CMC} (mN/m)	$C_{20} \times 10^5$ (mol/L)	CMC/ C_{20}	pC_{20}	$\Gamma_{max} \times 10^{10}$ (mol/cm ²)	$A_{min} \times 10^2$ (nm ²)
Salt 1	5.28	32.16	39.84	0.57	9.26	5.24	2.97	55.9
Salt 2	1.78	31.37	40.63	1.07	1.66	4.97	5.41	30.71
Salt 3	3.58	28.23	43.77	0.99	3.62	5.01	2.48	66.85

Specific electrical conductivity dependence on concentration was studied for the first salt-at 24.8°C, for the second salt-at 26.4°C and for the third salt-at

26.2°C. Isotherms of the specific electrical conductivity were plotted and given in Figure 3:

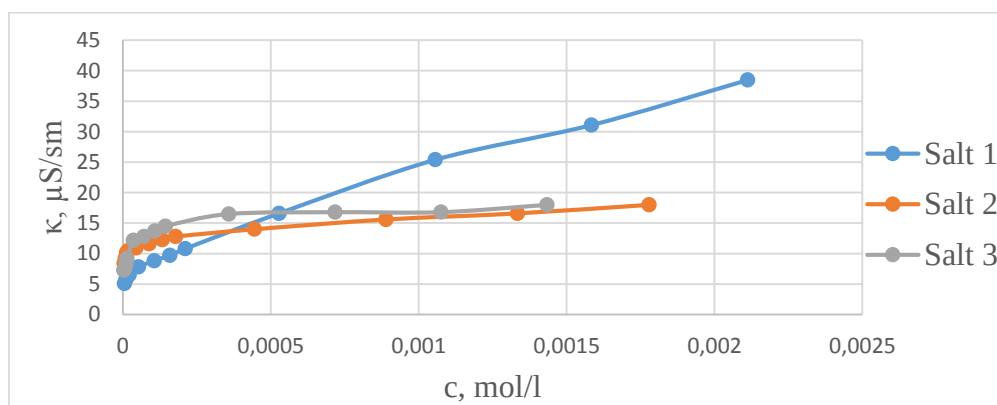


Figure 3. Specific electrical conductivity versus concentration plots of the obtained salts

Slopes of the straight line before (S_1) and after (S_2) CMC value of each salt were determined. Such thermodynamic properties as Gibbs free energy of micellization (ΔG_{mic}) and Gibbs free energy of adsorption (ΔG_{ad}) values were calculated according to the following equations:

$$\Delta G_{mic} = (2 - \alpha) \times R \times T \times \ln(CMC)$$

$$\Delta G_{ad} = (2 - \alpha) \times R \times T \times \ln(CMC) - 0.6023 \times \pi_{CMC} \times A_{CMC}$$

where A_{CMC} is surface area of the one surfactant molecule at the interface in terms of Å².

Table 2

Specific electrical conductivity parameters and thermodynamic parameters of micellization and adsorption of the obtained salts

Surfactant	α	B	ΔG_{mic} , kJ/mol	ΔG_{ad} , kJ/mol
Salt 1	0.29	0.71	-41.73	-43.07
Salt 2	0.03	0.97	-53.38	-54.13
Salt 3	0.02	0.98	-46.82	-48.58

As is seen, the ΔG_{ad} values are more negative than the ΔG_{mic} values which points out to preference of the adsorption of the surfactants rather than the micelle formation.

In order to identify petrocollecting property of the surface-active salts, unthinned reagents, 5% wt. aqueous and ethanolic solutions of the salts were separately added to the water with thin petroleum layer. Thin layer

(~0.17 mm) of Pirallahi (oil field near Baku, Azerbaijan) petroleum was formed on the surface of 40 ml distilled, tap and sea (the Caspian) water in Petri dishes. For each salt, maximum duration of the petrocollecting action and maximum petrocollecting coefficient-K at room temperature were determined and given in Table 3. The value of "K" is derived as the ratio of the area of the surface of initial petroleum film and the area of the

surface of the petroleum spot formed under the action of the salts.

Table 3

Maximum duration of petrocollecting action and maximum petrocollecting coefficients of the synthesized salts

Surfactant	State of surfactant	Duration, hours	Maximum petrocollecting coefficient		
			Distilled water	Tap water	Sea water
Salt 1	Unthinned reagent	191	39.06	36.80	36.80
	5% wt. aqueous solution		33.97	33.97	33.97
	5% wt. ethanolic solution		31.54	31.54	29.44
Salt 2	Unthinned reagent	191	33.97	33.97	31.54
	5% wt. aqueous solution		33.97	31.54	31.54
	5% wt. ethanolic solution		33.97	31.54	30.45
Salt 3	Unthinned reagent	167	22.08	11.04	11.04
	5% wt. aqueous solution		12.62	9.81	9.81
	5% wt. ethanolic solution		14.72	9.81	9.81

As becomes evident from the obtained data, Salt 1 is more effective than the other two salts. In the sea and fresh waters, $K_{\max}$ for Salt 1 is 36.8, whereas for the other two salts this index is lower. Aqueous solution of Salt 1 is more effective than its ethanolic solution.

REFERENCES:

1. H.H.Humbatov, R.A.Dashdiyev, Z.H.Asadov et.al. Chemical Reagents and Petroleum Production, Baku:Elm, 2001,448 p.
2. Asadov Z.H. *Azerbaijan oil industry*. 2009, №2, p. 60-65.
3. Asadov Z., Ahmadova G., Rahimov R. Et al. Synthesis and Properties of Quaternary Ammonium Surfactants Based on Alkylamine, Propylene Oxide and 2-Chloroethanol, Journal of Surfactants and Detergents. 2018,21. p.247-254.
4. Asadov Z., Zarbaliyeva I., Zargarova S. Propoxylation of Aliphatic Amines by Propylene Oxide, Journal of Chemical Problems, 2017,1. p.44-50.
5. S.H.Zargarova, I.A.Zarbaliyeva, R.A.Rahimov, Z.H.Asadov. Synthesis and Study of Surface-Active Salts Based on Propoxy Derivatives of Dodecylamine and Monocarboxylic Aliphatic Acids. Proceedings of International Scientific-Practical Conference on Petroleum and Gas Industry, Almet'yevsk (Russia), 2018, p.587-589.
6. M.J.Rosen. Surfactants and Interfacial Phenomena, 3rd Edn.New York: John Wiley and Sons, Inc-2004,444p.

ACETYLTHIOUREA LEACHING GOLD FROM TAILS OF FLOTATION DEPOSIT DZHIKIKRUT

Kholov Kh.

*Assistant of the name of V.I.Nikitin Institute of Chemistry,
Academy of Sciences of the Republic Tajikistan*

Samikhov Sh.

*Doctor of Technical Sciences,
The Leading sciences of the name of V.I.Nikitin Institute of Chemistry,
Academy of Sciences of the Republic Tajikistan*

АЦЕТИЛТИОМОЧЕВИННОЕ ВЫЩЕЛАЧИВАНИЕ ЗОЛОТА ИЗ ХВОСТОВ ФЛОТАЦИИ МЕСТОРОЖДЕНИЯ ДЖИЖИКРУТ

Холов Х.И.

*аспирант Института химии им. В.И. Никитина
Академии наук Республики Таджикистан*

Самихов Ш.Р.

*доктор технических наук, главный научный сотрудник
Института химии им. В.И. Никитина
Академии наук Республики Таджикистан*

Abstract

The presented results of the study on gold leaching proved that after pretreatment of tailings, acetylthiourea satisfactorily leaches gold from them.

Аннотация

Представленные результаты исследования по выщелачиванию золота доказывают, что после предварительной обработки хвостов ацетилтиомочевина удовлетворительно выщелачивает из них золото.

Keywords: acetylthiourea, leaching, trivalent ferrous sulfate, sulfuric acid, gold-antimony-mercury ore, gold-containing solution.

Ключевые слова: ацетилтиомочевина, выщелачивание, трёхвалентный сульфат железа, серная кислота, золото-сурьмяно-ртутная руда, золотосодержащий раствор.

Для выщелачивания золота из золотосодержащих руд широко используется цианирование. Вопреки преимуществу перед другими растворителями, высокая токсичность цианидов вынуждает искать альтернативные растворители золота, удовлетворяющие ужесточенным экологическим требованиям. Целая группа нецианистых растворителей – тиомочевина (тиокарбамид), гидросульфиды, хлор, тиосульфаты натрия и аммония, бром и соли гуминовых кислот изучены в Иргиредмет [1, с.415].

Тиокарбамидное выщелачивание, произведенное тем или иным способом, – перспективный гидрометаллургический процесс извлечения золота [2, с.141]. Для проведения этого процесса необходимо применять эффективный окислитель, способный переводить металлическое золото в ионное состояние и поддерживать низкие значения pH с целью предохранения от разложения золотосодержащего комплекса. Это достигается путем введения в процесс серной кислоты и сульфата трёхвалентного железа.

Для снижения расхода тиокарбамида предварительно окисляют сульфиды железа, сурьмы, меди в кислой среде гидроксидом железа [3, с.182]. Из тиокарбамидных растворов золото осаждают цементацией свинцом, цинком, алюминием, сорбцией на активных углях, щелочами, электролизом.

В промышленном масштабе тиомочевина применяется лишь на предприятиях с очень богатым концентратом, что оправдывает затраты на реагент. В России в итоге испытаний на опытных установках выявлены неисправность способа: длительность операции закисления, высокий расход кислоты, обогащение продуктивных растворов элементами примесями и др. [3, с.189].

Эксплуатационные затраты при тиокарбамидном выщелачивании в целом примерно на 25 %

меньше, чем для цианирования за счет существенно (более чем в три раза) меньших затрат на обезвреживание промышленных стоков. Нами в лабораторных условиях проведены исследования по ацетилтиомочевинному выщелачиванию золота из хвостов флотации нижнего горизонта месторождения Джижикрут [5, с.534].

Исследования в области выщелачивания концентрата проводились в стеклянных стаканах емкостью 500 мл, использовавшейся стеклянной гидромешалки с двумя лопастями. Навеска концентрата, заваливавшегося в склянку, прибавлявшийся раствор ацетилтиомочевины и серная кислота, дававший окислитель трёхвалентного сульфата железа и производилось размешивание в течение определённого промежутка времени. После 2,4,6,8 часов после начала исследования мешалку останавливали, и производился отбор аликвоты для определения pH и концентрации золота. В растворах золото определялось методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Испытание проводилась в 1 %-ном растворе ацетилтиомочевинны при 1,38 % серной кислоты и 0,5 % трёхвалентного сульфата железа. Длительность время опытов 8 часов, pH среды - 6,0. Золото в раствор, в данных условиях, переходило в незначительных количествах (таблица 1). Очевидно из таблицы 1 и рисунка 1, за 8 часов в раствор выщелачивается Au – 20,8%.

Ради улучшения процесса ацетилтиомочевинного выщелачивания пробы хвостов флотации подвергались обжигу при температурах 200 – 600 °С в продление 2 часов. В абразии и при обжигании происходит вскрытие упорных золото - сульфидных концентратов, в то же время минералы пирит и арсенопирит окисляются, по этой причине происходит вскрытие содержащегося в них золота.

Таблица 1

Извлечение золота благодаря ацетилтиомочевинному выщелачиванию хвостов флотации нижнего горизонта Джижикрутского месторождения

Время, ч	Правило опыта						Концентрация Au в растворе, мг/л	Извлечение Au, %
	руда, г	вода, мл	CH ₃ CONHCSNH ₂ , г	H ₂ SO ₄ (конц.), мл.	Fe ₂ (SO ₄) ₃ , г	pH		
Нач.	100	200	2	1,5	1,5			
2				1,0		5,8	0,165	19,4
4						6,1	0,174	20,5
6						5,8	0,175	20,6
8						5,8	0,177	20,8

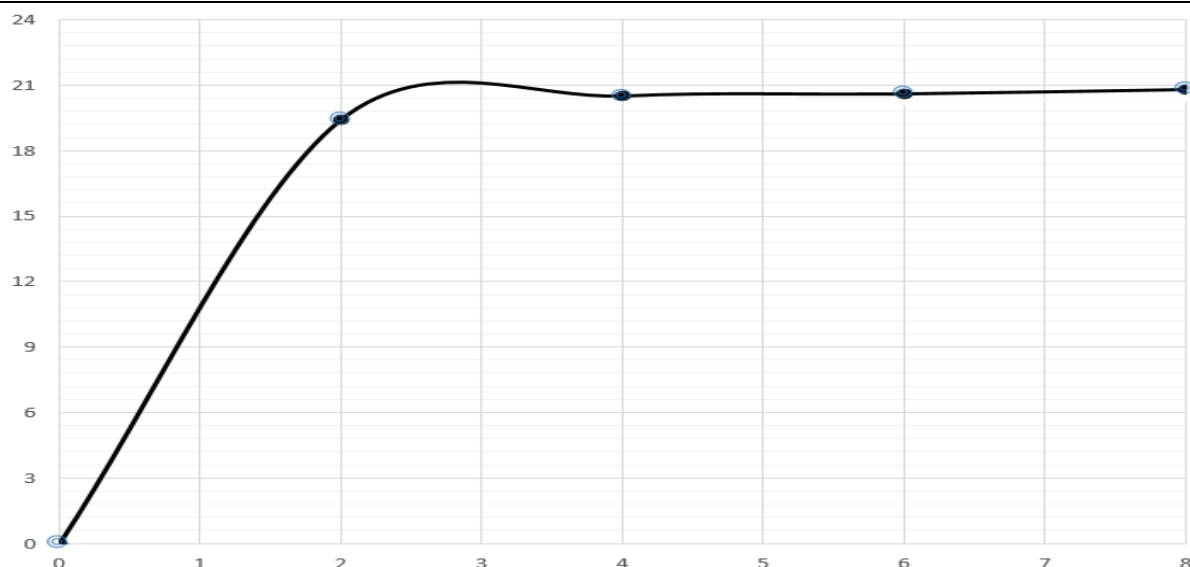


Рис. 1. Выщелачивание золота при температурах 200 °C

Окисление пирита начинается возле температуры 450 – 500 °C. Процесс протекает с образованием как промежуточного продукта пирротина. $\text{FeS}_2 + \text{O}_2 = \text{FeS} + \text{SO}_2$, окисляется до магнетита $3\text{FeS} + 5\text{O}_2 = \text{Fe}_3\text{O}_4 + 3\text{SO}_2$ и через некоторое время до гематита $2\text{Fe}_3\text{O}_4 + \frac{1}{2}\text{O}_2 = 3\text{Fe}_2\text{O}_3$. В таблицах 2,3 и рисунках 2,3 показаны испытанные результаты.

Очевидно из таблицы и рисунка, за исключением кислотной обработки хвостов, обожженных благодаря температуре обжига 200 °C в раствор пе-

реходило 19,5 % золота, а около 400 °C с последующим выщелачиваем ацетилтиомочевинной в раствор переходит всего лишь 21,6 % золота. Увеличение температуры обжига до 600 °C способствует тому, что извлечение золота повышается до 45,2 %. Только после обжига при температуре 600 °C вследствие pH = 1,2 в раствор переходило 83,3 % с дальнейшей кислотной обработкой спустя 8 часов извлечение золота в раствор из хвостов составило 86,1 %.

Таблица 2

Извлечение золота благодаря ацетилтиомочевинному выщелачиванию хвостов флотации нижнего горизонта Джижикрутского месторождения

Время, ч	Правило опыта						Концентрация Au в растворе, мг/л	Извлечение Au, %
	руда, г	вода, мл	$\text{CH}_3\text{CONHCSNH}_2$, г	H_2SO_4 (конц.), мл.	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, г	pH		
нач.	100	200	2	1	1			
2						5,8	0,165	19,4
4						6,1	0,174	20,5
6						5,8	0,175	20,6
8						5,8	0,177	20,8
Хвосты флотации после обжига при 200 °C								
2						5,3	0,144	16,9
4						5,3	0,152	17,9
6						5,8	0,168	19,8
8						5,8	0,166	19,5
Хвосты флотации после обжига при 400 °C								
2						5,6	0,162	19,0
4						5,9	0,173	20,3
6						6,2	0,181	21,3
8						6,0	0,184	21,6
Хвосты флотации после обжига при 600 °C								
2						6,2	0,338	39,8
4						6,4	0,379	44,6
6						6,2	0,381	44,8
8						6,8	0,384	45,2

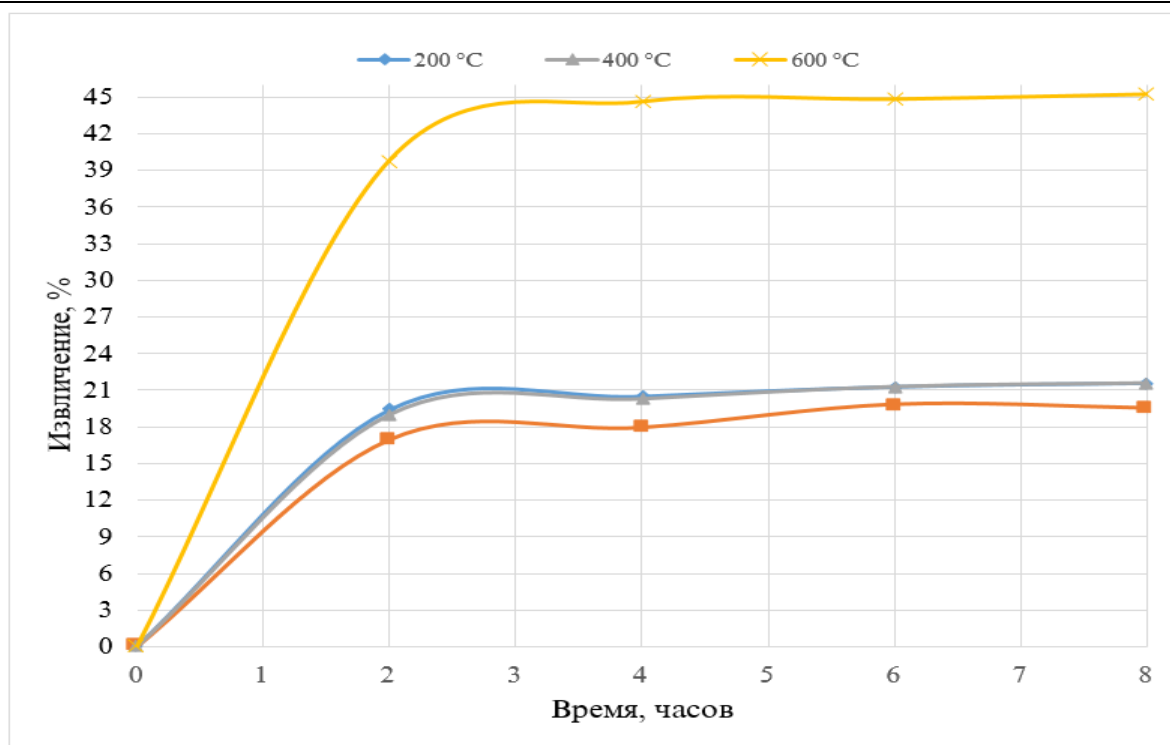


Рис. 2. Зависимость извлечения золота от времени при температурах 200 до 600 °C

Таблица 3

Извлечение золота благодаря ацетилтиомочевинному выщелачиванию хвостов флотации после обжига при температуре 600 °C

Время, ч	Правило опыта						Концентрация Au в растворе, мг/л	Извлечение Au, %
	руда, г	вода, мл	CH ₃ CONHCSNH ₂ , г	H ₂ SO ₄ (конц.), мл.	Fe ₂ (SO ₄) ₃ , г	pH		
нач.	100	200	2	20	1			
2						1,6	0,631	74,2
4						1,4	0,663	78,0
6						1,4	0,700	82,3
8						1,2	0,708	83,3
Хвосты флотации после обжига при 600 °C + обработка серной кислотой								
2						2,4	0,648	76,2
4						2,8	0,685	80,6
6						2,6	0,730	85,9
8						2,6	0,732	86,1

В ходе исследования ацетилтиомочевинного выщелачивания золота из руд выявлены следующие его преимущества как растворителя по сравнению с цианированием: низкая токсичность, исключение из схемы необходимости обезвреживания стоков, отвалов и т.д.; высокая скорость растворения металлов, меньшее воздействие на компоненты-примеси, слагающие руду; меньший расход реагента на единицу массы руды; более полное извлечение золота в цикле выщелачивания, особенно

при наличии в рудах его сульфидных форм; возможность осуществления комбинации отдельных стадий выщелачивания, направленных на улучшение технологических показателей (предварительная кислотная обработка, окисление сульфидов или совмещение этих двух процессов); простая схема регенерации растворителя путем очистки от примесей (известкование), позволяющая осуществить бессточную гидрометаллургическую технологию.

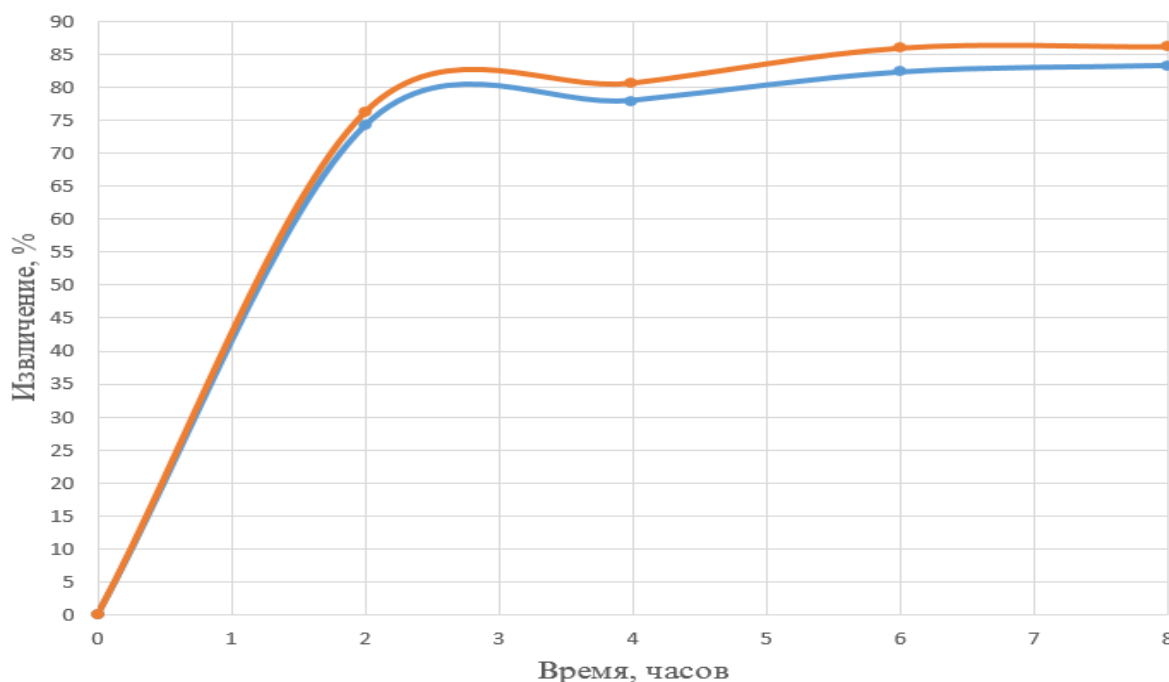


Рис.3. Зависимость извлечения золота из хвостов флотации до и после обжига при температурах 600 °С и с обработке серной кислотой

Следовательно, использование ацетилтиомочевина с целью выщелачивания золота из руд и хвостов флотации рентабельно. Помимо того, с применением ацетилтиомочевина извлечение золота во много раз выше, чем при цианировании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Лодейщиков В.В. Технология извлечения золота и серебра из упорных руд. В 2-х т. – Иркутск: ОАО «Иргиредмет», 1999, 786 с.
2. Захаров Б.А., Меретуков М.А. Золото: упорные руды. – М.: Руда и Металлы, 2013, 450 с.

3. Самихов Ш.Р., Зинченко З.А., Бобомуродов О.М. Изучение условий и разработка технологии тиомочевинного выщелачивания золота и серебра из руды месторождения Чоре. – Доклады АН. - Душанбе, 2013 -т. 56, № 4 с. 181-184.

4. Лодейщиков В.В., Панченко А.Ф. Основы технологии извлечения золота и сурьмы из комплексных руд. – Интенсификация процессов обогащения минерального сырья. – М.: Наука, 1981, с. 189-193.

5. Самихов Ш.Р., Холов Х.И., Зинченко З. А. Технология обогащения руд нижних горизонтов Джизикрутского месторождения. – Доклады АН РТ – 2017. Том 60. - №10 с. 533-538.

UDC 541.64:544.032:577.12

EFFECT OF PLANT ENVIRONMENT ON DECOMPOSITION OF BIODEGRADABLE MATERIALS BASED ON POLY-3-HYDROXYBUTYRATE AND POLYLACTIDE

Shibryaeva L.

D. Sc., Prof., Leading researcher

*N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy Sciences
Federal Scientific Agroengineering Center VIM*

Tertyshnaya Yu.

Ph.D., Senior Researcher

*N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy Sciences
Federal Scientific Agroengineering Center VIM*

Solovova Yu.

Ph. D., Junior researcher

N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy Sciences

Levina N.

Senior researcher

Federal Scientific Agroengineering Center VIM

Zhalnin E.

D.Eng, Prof., Head of Laboratory

Federal Scientific Agroengineering Center VIM

Abstract

Samples of nonwoven material from biodegradable polymers poly-3-hydroxybutyrate and polylactide used as carriers of wheat seeds, accelerate their germination compared to control. The nonwoven fabric is prepared by electroforming the fibers in organic solvents. Paper filters are used as a control. The influence of germinated seeds on the thermal parameters of melting and physical and mechanical properties of biodegradable polymer carriers is shown. It is established that there is a relationship between the destruction of the polymer material and the rate of germination of seeds, as well as the development of the root system of plants. It is shown that the destruction of polymers proceeds through several mechanisms, which depend on the stage of seed germination. At the initial stage, the mechanism of hydrolytic degradation and enzymatic catalysis of polymers is considered. The process of polymer destruction by mechanical destruction under the influence of growing roots is discussed at the stage of root system development. The development of the root system leads to the appearance of microcracks, their fusion with the formation of holes in the polymer material. The kinetics and mechanism of destruction of the seed carrier polymer and the growth rate of the root system depend on the nature and structure of the polymer. Nature determines the direction of crack germination in the polymer carrier for polylactide - along its surface, for poly-3-hydroxybutyrate in volume.

Keywords: wheat seeds, biodegradable polymers, nonwoven materials, poly-3-hydroxybutyrate, polylactide, destruction.

Introduction

The most important task of the agro-industrial complex of any country is the introduction of innovative technologies aimed at increasing the yield of agricultural crops and the creation of environmentally friendly products. These technologies are based on non-traditional methods of cultivation and storage of agricultural products. Among them are the technologies of mulching soil, pelleting seeds of onions, carrots, tomatoes and other vegetables, based on the use of film materials from biodegradable compositions based on natural and synthetic polymers [1-4]. Recently, the technology of planting seeds in the soil on a polymer tape has been developed for grain crops in Russia [5,6]. The use of the tape involves the provision of environmentally friendly conditions for germination of seeds of grain crops, their protection from the effects of pathogenic systems, the creation of a microclimate favorable for seed germination and plant development.

This technology is extremely important for seed farms. It is supposed that the tapes filled with seeds together with mineral fertilizers can create conditions for production of elite grades of grain crops. The main requirement for the materials used for the manufacture of tapes-carriers of seeds, is their ability to provide conditions for the life of crops. First of all, such materials, in contact with germinating seeds and plants, should not only not violate the mechanism of their development, but also stimulate these processes. The materials must be predisposed to degrade under the action of biological fluids, oxygen, UV- radiation with a high speed with the formation of environmentally friendly products, not contaminating the soil. At the same time, it must have mechanical parameters that can ensure the planting of seeds in the carrier tape into the soil with the help of agricultural machinery. Today there is a problem of creation of a material for tapes – carriers of seeds capable to solve objectives.

The most suitable materials that can meet the requirements are biopolymers based on oxy-derived fatty acids, the so - called polyhydroxyalkanoates, the main advantages of which are their high physical and mechanical properties and environmental friendliness [7]. Poly-3-hydroxybutyrate (PHB) and polylactide

(PLA) were used for agricultural purposes in [8-10]. Properties of these polymers provide their wide application in agricultural and food industry, medicine and biology [11-16]. They undergo biodegradation in enzymatic catalysis under the action of bacteria and fungi [12]. It is important for the metabolism of plant cells that the stresses arising in polymer chains, causing the decay of bonds, initiate radical chain processes of oxidation of macromolecules [13]. The decomposition products of these biodegradable polymers are carbon dioxide and water. However, to date, there are no studies of the processes of biodegradation of polymers under the influence of the environment which created by germinating seeds and developing plants.

The aim of the work was to establish patterns of biodegradation of polymer materials based on PHB and PLA under the influence of germinating wheat seeds.

Experimental part

Poly-3-hydroxybutyrate (PHB) of German firm "Biomer" with molecular weight $M_w=2,5 \times 10^5$ g/mol in the form of fine powder, $d = 1,248$ g/cm³; polylactide (PLA) of brand 4032D manufactured by "Nature Works" (USA) with $M_w=1,7 \times 10^5$ g/mol in the form of granules, with $d=1,27$ g/cm³; mixtures of PHB with synthetic nitrile rubber (SNR) were used in the work. SNR of Russian production with 28 wt.% of nitrile groups, with the Mooney viscosity at 100° C - 45 c. u., PHB-SNR mixtures contained 30 wt.% rubber's were used.

Samples in the form of extruded films and nonwoven material were investigated. Films with thickness of 80 - 120 mcm was obtained by pressing PLA at 195-200, PHB at 150-175°C, with subsequent slow cooling. The nonwoven material was prepared from nanofibers obtained by electroforming by exposure to an electric voltage of 10-60 kV to an electrically charged jet of 6% solution of each of the polymers in chloroform or in a mixture of chloroform with dichloroethane in a ratio of 80:20 wt.% arising from the capillary nozzle [17,18].

We studied the germination, germination of seeds, growth and development of seedlings of spring wheat varieties "Athena" (*Triticum aestivum*) harvest in 2015 (Krasnodar region) in the laboratory. For seed

germination, they were placed in Petri dishes of 50 seeds in accordance with GOST 12038-84 [19] on moistened pads made of paper filters or polymer material. Samples were filled with distilled water so that moisture covered the seeds. Germinating seeds were kept in a thermostat at a temperature of 20 ± 1 °C, maintaining a constant level of humidity.

As a reference to monitor the germination of seeds and development of plants on the polymeric samples was used a substrate of disinfected paper filters brand Blue ribbon FM without impurities on the other 2642-001-68085491-2011. After 1,2,3 days, the number of sprouted seeds was determined as a percentage in each batch of samples taken for analysis (at least 5 samples). Seed germination energy was defined as the percentage of normally sprouted seeds in the first three days. Germination-on the seventh day. During 14 days the dynamics of growth of wheat roots and seedlings was analyzed.

Experimental data were processed using dispersion and correlation analysis according to the programs "AGROS-2.02". The accuracy of determining the germination parameters is not less than 1.5%.

The thermophysical characteristics of polymer materials were determined using a differential scanning calorimeter of the company ("Netzsch", Germany, model DSC-204 F1) at a heating rate of 10 deg/min in the temperature range of 30-200 °C in argon current. A portion of the sample was varied in the range of 2÷8 mg using DSC received values of the heats and melting points of PHB and PLA.

To accurately determine the parameters, corrections were introduced into the recorded values for the parameters of the melting peak indium (with the temperature and heat of melting of $T_m=156.7^\circ\text{C}$ and $\square H_m=28.58$ J/g). The heat of fusion was determined by the crystallinity of the PHB and PLA ratio

$\square = (\Delta H_m / \Delta H^*_m) \times 100\%$, where ΔH_m - the heat absorbed during the melting of the sample per unit mass of pure polymer, ΔH^*_m - the specific heat of fusion of crystals of PHB and PLA is 90 [20] and 106 J/g [21], respectively.

The accuracy of the melting temperature of the T_m is ± 1 °C. Standard deviations of experimental areas of melting peaks of different samples (at least 10 samples) were within 10%.

The surfaces of the polymer samples, the structure and thickness of the fibers of the nonwoven material were investigated using an optical microscope Axio with a thermal imager Z2m, Carl Zeiss with software; with 50×, 200×, 500× magnification in both transmitted and reflected light.

Physico-mechanical parameters, including tensile stress (F), relative elongation (ϵ), breaking length (L) of PHB and PLA samples were determined on a tensile testing machine RM-3-1 according to GOST 25.061065-72. The speed of movement of the lower clamp is set 45 ± 5 mm/min. Samples of seeds grown on substrates during 9 and 14 days were dried, cleaned from the root system of plants and cut in the form of blades. The parameters were calculated by load – elongation curves. To obtain each value, 2 batches

containing at least ten samples were used. Standard deviations of experimental parameters were within $\pm 20\%$.

The parameters of water absorption of a solution of amylase, extracted from the seeds and roots of wheat, nonwoven material and polymeric films of native seeds was determined according to GOST 4650-80 [22]. The tests were carried out on square-shaped samples of $\sim 30 \times 30$ mm in size by at least 3 for each material. Before determining the parameters, the samples were dried at $(50 \pm 2)^\circ\text{C}$ for (24 ± 1) hours, then cooled in the desiccator above the desiccant at $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$. After cooling, the samples were weighed for 5 minutes.

After that, the samples were placed in vessels with distilled water and amylase extract. On 1 cm² of the sample surface there was at least 10 cm³ of liquid. The liquid with the sample placed in it was stirred by rotating the vessel at least once a day. When determining the maximum degree of swelling in the water (to equilibrium), the equilibrium was considered achieved if the difference between the mass of the sample determined with an interval of 24 hours did not exceed 0.1 %. After that, the samples were removed from the vessels and placed on a clean filter and removed moisture from the surface. Then weighed on electronic scales. The degree of water absorption and absorption of amylase solution was calculated by the formula:

$\alpha = (m_{\square} - m_0) / m_0 \cdot 100\%$, where m_0 – the initial mass of the sample, $m_{\square}$ – the mass of the sample after saturation with water or a solution of amylase during time $\square$.

IR spectroscopy and optical microscopy were used to control the filling of amylase films. IR spectra were obtained using a Fourier transform spectrometer of the company Perkin-Elmer.

Results and discussion

Important indicators of the possibility of using biodegradable materials for the technology of growing wheat as substrate – carriers of seeds is the ability of the material to destruct in contact with germinating seeds and at the same time affect the rate of germination of seeds and the development of various organs of the plant. In order to establish the feasibility of using of materials, based on poly-3-hydroxybutyrate and polylactid, for carriers of seeds, were carried out laboratory studies of dynamics of germination of wheat seeds on their surface in an aqueous medium (in Petri dishes).

We used samples of extruded films and nonwoven material made of polymers PHB, PLA, and mixtures of PHB-SNR structures. In the course of the work the regularities of changes in thermophysical and physico-mechanical parameters of the above samples under the influence of germinating seeds and developing root system with seedlings were studied. With the aim of establishing a relationship between the kinetics of destruction of the polymer and the dynamics of plant development parameters of germination, energy of germination and biometric parameters of wheat germ that grew on the samples of polymer materials were compared with similar parameters obtained for seeds

germinated on paper filters, performing the role of control samples. The results are presented in table. 1.

Table. 1. Indicators of germination and biometric parameters of wheat seed seedlings of the "Athena" variety (*Triticum aestivum*).

Comparison of the parameters of the germination and biometric parameters of seedlings of wheat seeds (table. 1) demonstrates noticeable differences in the indicators of seeds sprouted on polymer carriers from the control samples. When comparing samples of different polymeric carriers, differences in the germination rates of seeds germinating on them were found. Moreover, these differences depend on the chemical composition and structure of the substrate. On substrates of nonwovens seed germination and development of the root system on them are significantly accelerated compared to the control substrates of paper filters, while the pressed films seed germination slows and plant growth is inhibited (table. 1). At the study of the dynamics of seed germination on carriers of nonwovens was found to increase the effect

of the impact on the seeds in the transition from the stage of ontogenesis with the formation of the root to the stage of growth and development of the root system and seedlings (table. 2). If at the stage of ontogenesis there is a tendency to increase the quantitative parameters (germination and energy of seed germination) in comparison with the control, then at the stage of growth there is a significant increase in biometric indicators (table. 2).

Table 2. The dynamics of germination of wheat seeds on different carriers

Figure 1 shows a significant increase of differences between the parameters of seed seedlings, root system and wheat germ grown on the surface of the paper filter and of nonwoven material PHB with increased time of germination of seeds. As can be seen, the rate of development of wheat on a biodegradable polymer substrate is accelerating, which can be explained by the factor of initiation of growth processes on the part of the polymer.

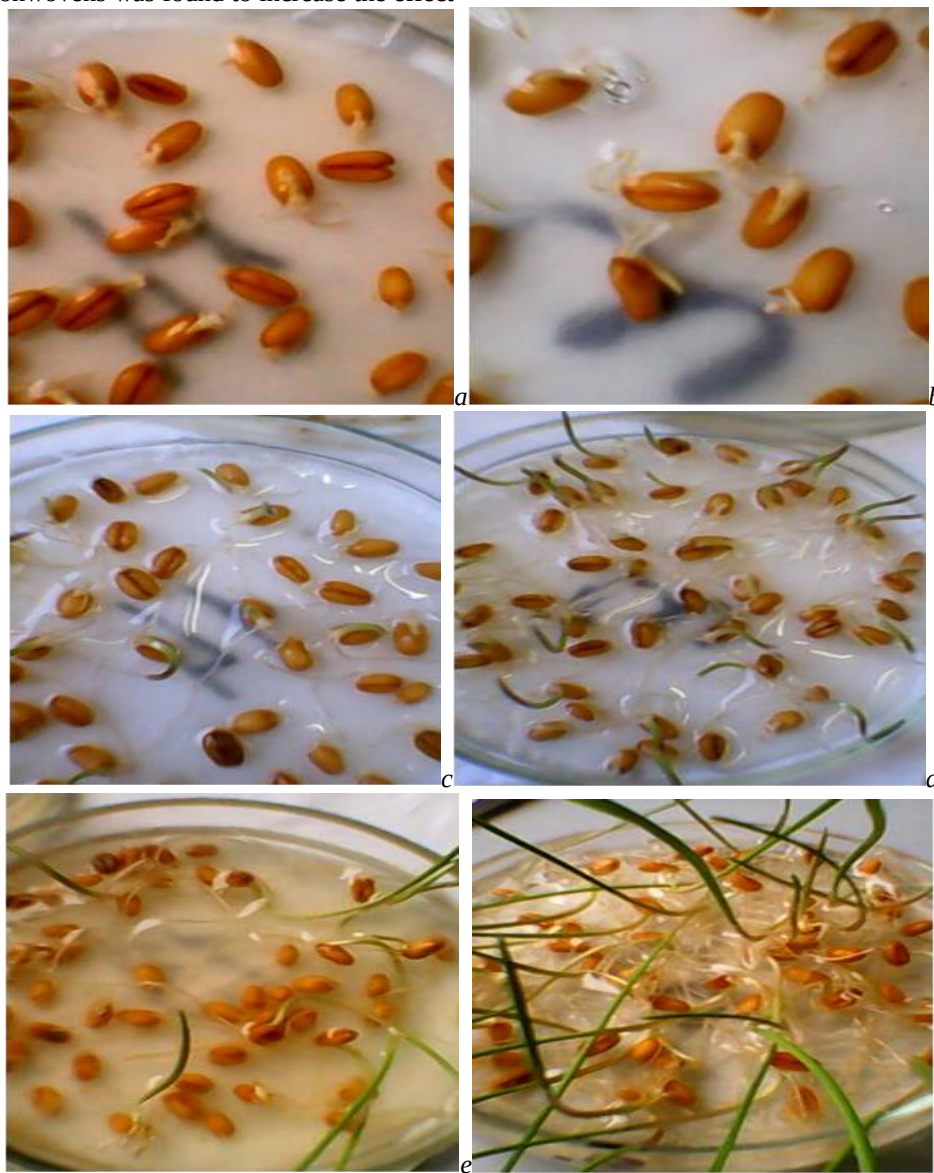


Fig. 1. Photos of samples of wheat seeds which sprouted in Petri dishes on the surfaces of substrates – carriers of seeds from paper filter (a, c, e) and nonwoven material from PHB (b,d,f) in the aqueous medium for 2 (a,b), 4 (c,d) and 7 (e,f) days

The study of changes in polymer substrates – carriers in the process of germination of seeds and seedlings in the dynamics of the latter showed that developing plants are not indifferent to the polymer substrates and have a significant impact on the structural, physical and mechanical parameters of the latter. The germination of seeds and the development of seedlings on a sample of polymer material lead to its destruction, as evidenced by the decrease in mass. The results of the study of reducing the mass of samples in the process of destruction as a result of contact with germinating seeds are presented in table 3.

Table. 3. The mass of samples of initial films and after germination of seeds in them

As can be seen from table 3, the samples of nonwoven material from PHB and PLA, being in direct contact with the plants for 9 days decreased in weight by 1.4 and 2.2 times respectively. It is important to note that the samples has been dried and prepared for out weighing to obtain these results. It was taken into account that after the experiment some part of the plant roots was directly in the material, however, even with its mass significantly decreased compared to the mass of the original sample (table. 3). The development of the root system on polymer carriers causes changes in their physical and mechanical properties. On the tensile testing machine were tested samples of nonwoven material PHB and PLA, the original and after the experiment, in the continuation of which the material was in direct contact with the plant. The analysis of the obtained data showed that after germination of seeds in

PHB the values of relative elongation, maximum load and breaking length are significantly reduced, in polylactide with a significant drop in the index of relative elongation, the maximum load and breaking length are increased by ~ 2.5 -3 and 6 times, respectively (table. 4). I.e. is detected the dependence of the nature of the impact of growing roots on the polymeric carriers from their chemical structure.

Table. 4. Physical and mechanical characteristics of seed substrates of nonwoven PGB, PLA initial and after germination of wheat seeds in them.

Figure 2 shows photos of destructive samples of nonwovens PHB and PLA exposed to the root system and seedlings during wheat growth for more than 14 days. Figure shows a different picture of the destruction of polymers. Based on the picture of destruction of PHB and PLA, shown in Fig. 2 and data in table. 4, it can be assumed that the observed difference in the change in mechanical parameters of PLA and PHB samples under the action of developing plants is due to different mechanisms of biodegradation of these polymers. It is possible that a significant increase in the maximum load and breaking length in the PLA is due to the influence of the reinforcing layer that strengthens the matrix, which arose from the undeleted root residues due to the development of the root system along the surface of the carrier (Fig. 2). At the same time, the roots of PHB germination are carried out in the depth of the material, creating a “hole” in the polymer matrix (Fig.2).

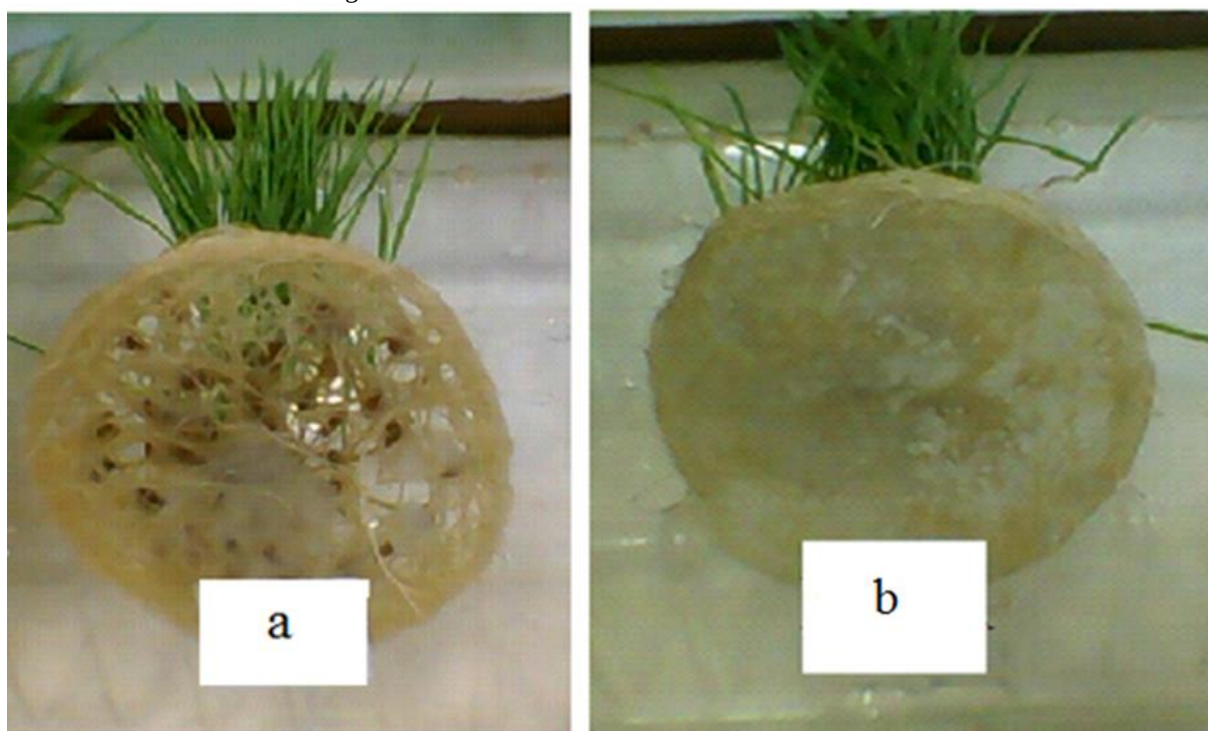


Fig. 2. Photographs of the samples of substrates of seeds from nonwoven material PHB (a) and PLA (b) with germinated in them root systems of wheat.

Change of thermophysical parameters of samples of nonwoven material under the influence of germinated seeds was investigated by DSC method. The melting thermograms of crystallites were compared for the initial films – seed carriers before

their planting and after germination of plants and substrates exposed to the growing root system. Fig. 3 presents an example of endothermic melting peaks for nonwoven PHB materials and the PLA before and after germination of seeds in them.

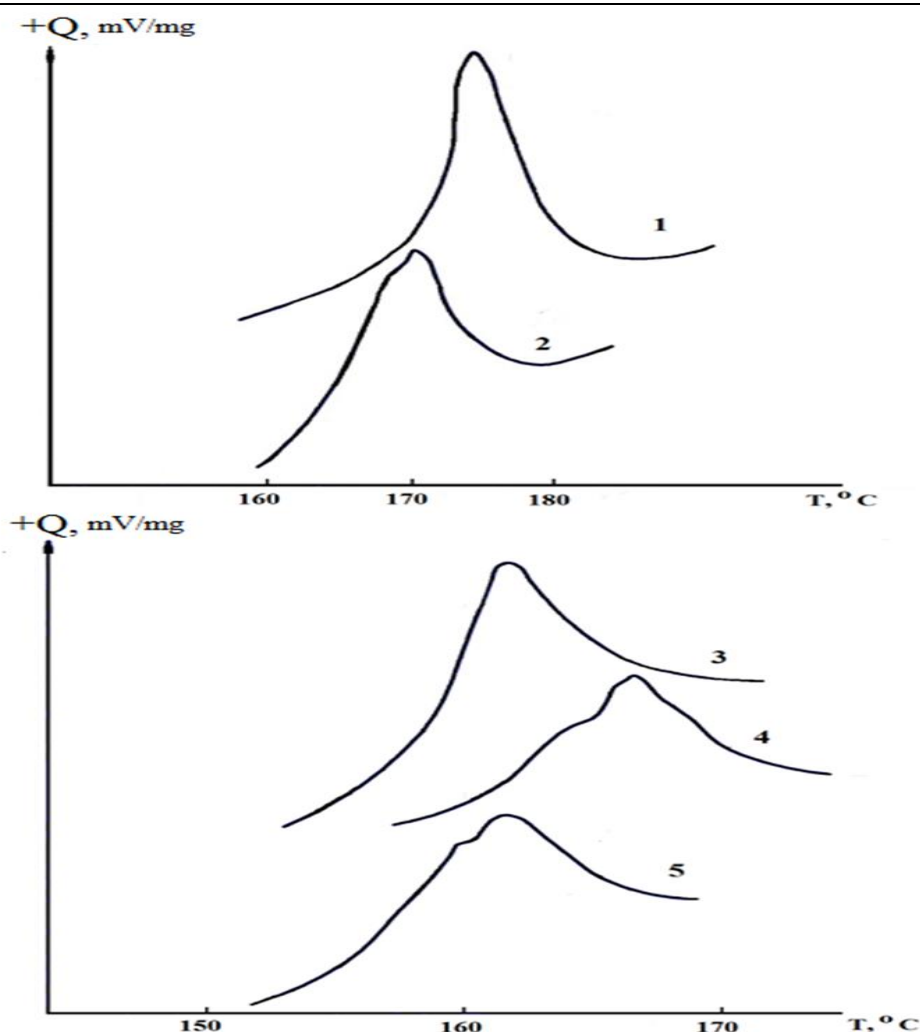


Fig.3. Endotherms of melting of samples of nonwovens PHB (1,2) and PLA (3,4,5), before (1,3) and after (2,4,5) germination of seeds in them within 9 (2,4) and 14 (5) days.

Endotherms characterizing the melting of crystallites of the initial carriers of PHB and PLA have one peak in the temperature range 150-190°C with a maximum temperature ($T_{\max}$) equal to 172.8°C in PHB and 166°C in PLA.

The nature of the change in the shape of the peaks in the samples after germinate the seeds were depends on the nature and structure of the polymer material and the time of seed germination (Fig. 3). The analysis of melting endotherms was carried out for 9 and 14 days of seed germination. The peak of melting of PHB is shifted to the low-temperature region by several degrees and a low-melting shoulder appears after 9 days (Fig. 3). Changes in the shape of PLA melting peaks depend on the time of root germination to a greater extent than that of PHB. For example, after 9 days of seed germination, there is a shift in the melting peak $T_{\max}$ in the high-temperature region with the appearance of a low-melting shoulder nearby with $T_{\max}$ of the initial sample (Fig. 3). After 14 days, the entire melting peak shifts to the low-melting region (Fig. 3). The change in the forms of melting peaks of PHB and PLA is accompanied by a drop in the melting heat, hence the degree of crystallinity (table. 5). The shift in melting temperatures and the decrease in the degree of

crystallinity indicate the destruction of crystal structures.

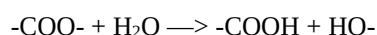
Table. 5. Thermophysical parameters of polymer samples of the substrates - carriers of the seed from nonwoven material

From the difference of the magnitudes of the fall of the heat of fusion of the crystallites in samples of non-woven materials PHB, PLA, prepared from solutions in chloroform and mixtures of chloroform-dichloroethane (table. 5), the influence of the substrate structure on the seed germination rate is clearly observed (table. 1,2). Thus, the degree of crystallinity in samples of PHB prepared from CHF and CHF with EDC after germination of seeds in them is reduced by 1.8 and 1.1 times, respectively, in the sample of PLA from CHF by 1.1 times, in the sample mixture of PHB+SCN-by 3-3.5 times (table. 5). The greatest drop in the degree of crystallinity of the substrate corresponds to the largest mass and length of roots and seedlings (table. 1) and the highest seed germination index (table. 2).

To the question about the mechanism of degradation of polymeric substrates under the action of growth of seeds of wheat

An important task, the solution of which depends on the use of the studied materials as seed carriers, is to establish the mechanism and kinetics of biodegradation of the carrier under the action of germinating seeds and developing plants. Based on the literature data on the physiology of plants, as well as from the above results obtained in our work, it can be argued that the biodegradation of the polymers, which occurring in contact with germinating seeds, is not described by a single mechanism. The latter can vary depending on the stage of plant growth and the parameters of the polymer-seed carrier.

At the ontogenesis stage, the determining factor of germination of seeds, is the rate of grain swelling and water supply to the embryo [23,24]. Germination of seeds on the surface of the polymer carrier will inevitably depend on the ability of the carrier to provide the embryo with water, hence the process of swelling of the polymer in contact with the grain and the rate of diffusion of water through the polymer to its surface. At this stage, the beginning of the destruction of polymer substrates may be due to swelling and caused by hydrolysis of polymer macromolecules. Biodegradation of polyethers based on polylactide and polyhydroxybutyrate is mainly carried out by hydrolysis of ether bonds by reaction:



On the other hand, it is known that in the course of biochemical processes developing in germinating wheat grains, enzymes are formed, the main of which is amylase. Amylase can be run from the seed through

the aleuronic layer into an aqueous medium in contact with the polymer. In this case, at the stage of seed germination with the formation of the embryos and root system, in contact with the surface of the polymer carrier in an aqueous medium, the conditions for the reaction of enzymatic hydrolysis of the polymer. As is known for the reaction of the formation of intracellular enzymes that lead to the growth of roots and seedlings, requires a lot of energy. This energy can be obtained by the destruction of biodegradable polymers. Because the observed acceleration of seed germination on substrates of nonwoven materials PHB and PLA compared to the control samples, it is possible to hypothesize about the existence of the mutual influence of the speed of seed germination and the decomposition of the polymeric substrate and its nature.

The essence of this effect is that the polymers in contact with the seeds in the aqueous medium, subjected to enzymatic hydrolysis under the action of amylase released from the seeds, are energy "food" for the development of biochemical processes of formation of enzymes that stimulate the germination of plant seeds. To test the above hypothesis, the kinetics of hydrolysis of polymer carriers in distilled water and aqueous amylase solution was studied. Amylase solutions were prepared by extraction of the enzyme from swollen seeds.

Kinetic curves were obtained that characterize the swelling of polymer samples of pressed PHB film and nonwovens PHB and PLA and hydrolytic degradation under the action of water, as well as enzymatic decomposition in an aqueous solution of amylase. These curves are shown in Fig. 4.

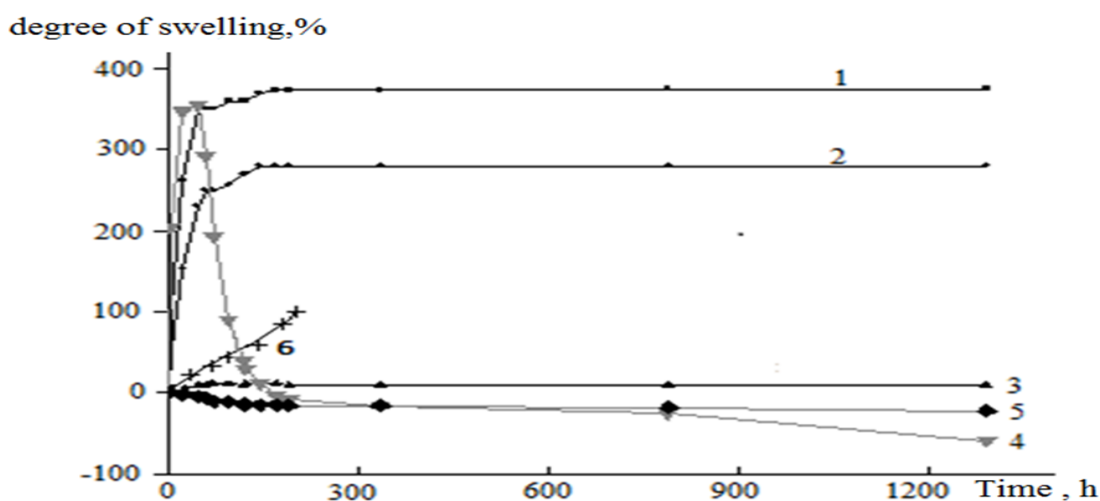


Fig.4. Kinetic curves of swelling of samples of nonwoven material PHB (1), PLA (2), extruded films PHB (3) in distilled water, sorption and hydrolytic degradation of nonwoven materials PHB (4) and PLA (5) in the water extract of amylase and the curve of swelling of wheat seeds in water (6). $T=22^{\circ}\text{C}$.

As can be seen from the figure within the selected time interval, the kinetic swelling curves of the studied samples have a typical form of the process with an accelerated initial stage and a stationary site. The kinetics of swelling of nonwoven material in water is described by the equation [22]:

$$\frac{dx}{d\tau} = k(\alpha_{\max} - \alpha_{\tau}) \quad (1)$$

$$k = \frac{1}{\tau} \ln \frac{\alpha_{\max}}{\alpha_{\max} - \alpha_{\tau}} \quad (2)$$

где k - the rate constant of swelling
 α_{τ} - degree of swelling by time τ

$\alpha_{\max}$ – maximum degree of swelling,

From these curves it can be seen that the studied samples differ in the values of the swelling rates at the initial site and the maximum degrees of swelling ($\square_{\max}$). $\square_{\max}$ of the pressed film PHB is significantly lower (40-60%) than that of nonwoven material. $\square_{\max}$ of the nonwoven material of PHB is greater (380%) than PLA (240%).

The swelling rate constants (k) for the initial stages of water saturation (3 days) of polymer samples, were estimated by equations (1) and (2), were equal ~ 0.088 , ~ 0.1136 , $\sim 0.1144 \text{ h}^{-1}$ for PHB films, nonwovens PHB and PLA, respectively. For comparison, in Fig. 4 the kinetic curve of swelling of seeds in the aqueous medium (curve 6) to the stage of their germination is presented. This curve includes the stage of seed swelling, passing into the stage germination with the appearance of roots and seedlings for 3 days. The constant swelling rate (before the emergence of seedlings), estimated for seeds similar to polymer substrates, was $\sim 0.12 \text{ h}^{-1}$, which is within the same range with the data obtained for polymer substrates of nonwoven materials.

Since the water diffusion coefficient of nonwoven PHB material (density $\rho = 0,12 - 0,21 \text{ g/cm}^3$ $D_{\text{H}_2\text{O}} = 4.0 \cdot 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$) is higher than from the extruded film PHB ($D_{\text{H}_2\text{O}}$ is $3.6 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$ [25,26]) may be to conclude that for a friable structural organization of the nonwoven material is characteristic not only a greater degree of swelling of seeds, but and it increase of rate of diffusion of water towards its embryo, this is determines the growth rate germination of seed in contact with nonwoven material.

Kinetic curves presented for non-woven fibers of PHB and PLA after their stand in an aqueous extract of wheat seeds containing amylase (Fig. 4, curves 4,5), demonstrate a significant effect of the enzyme. (The appearance of amylase in the aqueous medium was recorded by changing the pH of the aqueous medium with swollen grain and its UV- spectrum). In place of hydrolytic destruction is enzymatic hydrolysis. It is important that these curves can distinguish the initial

stage characteristic of the swelling process in water with increasing sample mass. After the first stage, there is a loss of polymer mass, indicating enzymatic hydrolysis (curves 4,5). A particularly high rate of mass loss is observed in the sample of PHB (curve 5), in PLA this rate is lower (curve 4).

When comparing the kinetic curve of swelling of seeds in the aqueous medium (Fig. 4, curve 6) with a curve of the enzymatic hydrolysis of non-woven fibers (especially for PHB (Fig. 4, curve 4) reveals that the time corresponding to the beginning of the selection of the enzyme and the emergence of seedlings in the swelling of the seed (~ 3 days) corresponds to the beginning of the fall weight of the polymer on the curve of enzymatic hydrolysis. The penetration of water into the seed substrate material, leading to hydrolysis in water and enzymatic decomposition in the enzyme solution, initiates violations in its structure.

This follows from the comparison of the thermophysical parameters of melting of the crystal structures of the studied samples of the original nonwoven materials PHB and PLA, with the treated aqueous medium and enzyme extract of seeds obtained by DSC. The melting endotherms of polymer samples, after swelling in water for 144 hours (previously dried at room temperature to a constant weight), show a shift of the melting peak by several degrees towards high temperatures, with the appearance of a low-melting shoulder (Fig. 5).

This is due to the recrystallization of the polymer, which occurs under the influence of water molecules localized in the amorphous regions. From the melting endotherms of samples hydrolyzed in amylase, a significant destruction of the crystal structure of the polymer follows. This is evidenced by the shift of the maximum melting peak for PHB and PLA towards low temperatures $\sim$ to 10 degree (Fig. 5). At the same time, the melting heat reduction reaches 9% (table. 6). It is important to note that a significant decrease in the melting temperature, indicating the enrichment of the crystalline structures of low-melting fraction of crystallites characteristic of enzymatic hydrolysis.

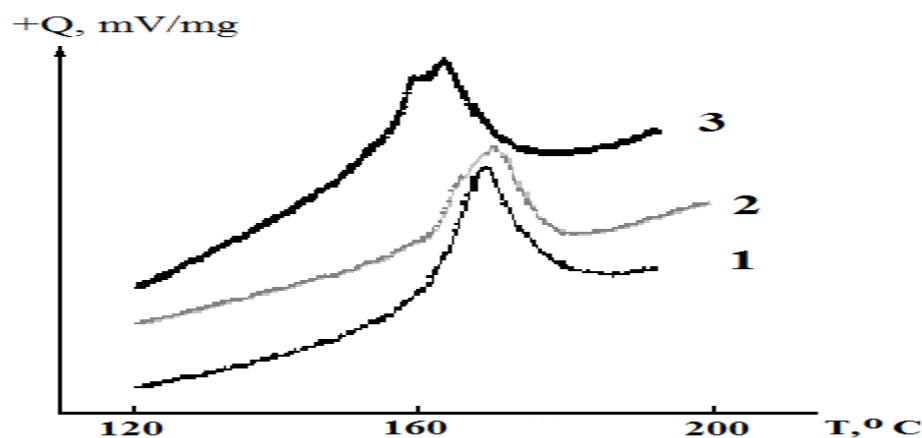


Fig.5. Endotherms of melting samples of nonwoven PHB material: initial (1) exposed to aqueous medium (2) and amylase extract with pH=11 (3).

Table. 6. The thermophysical parameters of samples of nonwoven material PHB, treated with water and extract with amylase and enzymes

It is known that the rate of hydrolysis is different for materials with different chemical and physical structures and depends on the presence of crystalline regions in the polymer, access to which is difficult. Hydrolysis can occur mainly on the surface of the polymer material, and in its volume.

Perhaps the hydrolytic destruction of nonwoven PHB and PLA material in amylase affects their molecular structure in different ways. Usually for polylactide hydrolysis acceleration in the depth of the product occurs in the case of pH drop caused by acidic degradation products. However, in our case, the observed decrease in the rate of falling weight of PLA in the medium of wheat seed extract containing amylase, the process takes place in an alkaline medium

at pH = 11. Saturation of polymer films with amylase was controlled by IR spectra. Visible decrease in the rate of PLA degradation, observed from the enzymatic hydrolysis curves (Fig.4, curves 4.5), can be explained by the surface process (erosion). A sharp drop in the mass of PHB indicates that the destruction process develops in the volume of the polymer.

The fact of different localization of hydrolysis of PHB and PLA confirms the comparison of the pictures presented on microphotographs (Fig. 6), demonstrating the surface of the samples of nonwoven materials of PHB and PLA, obtained after filling with amylase from the extract and after the last destructive processes of enzymatic hydrolysis (Fig. 6). In the PLA sample, small cracks and small depressions are observed along the entire surface. In PHB—clearly expressed significant depressions and pits, locally distributed in separate zones on the surface of the polymer (Fig. 6).

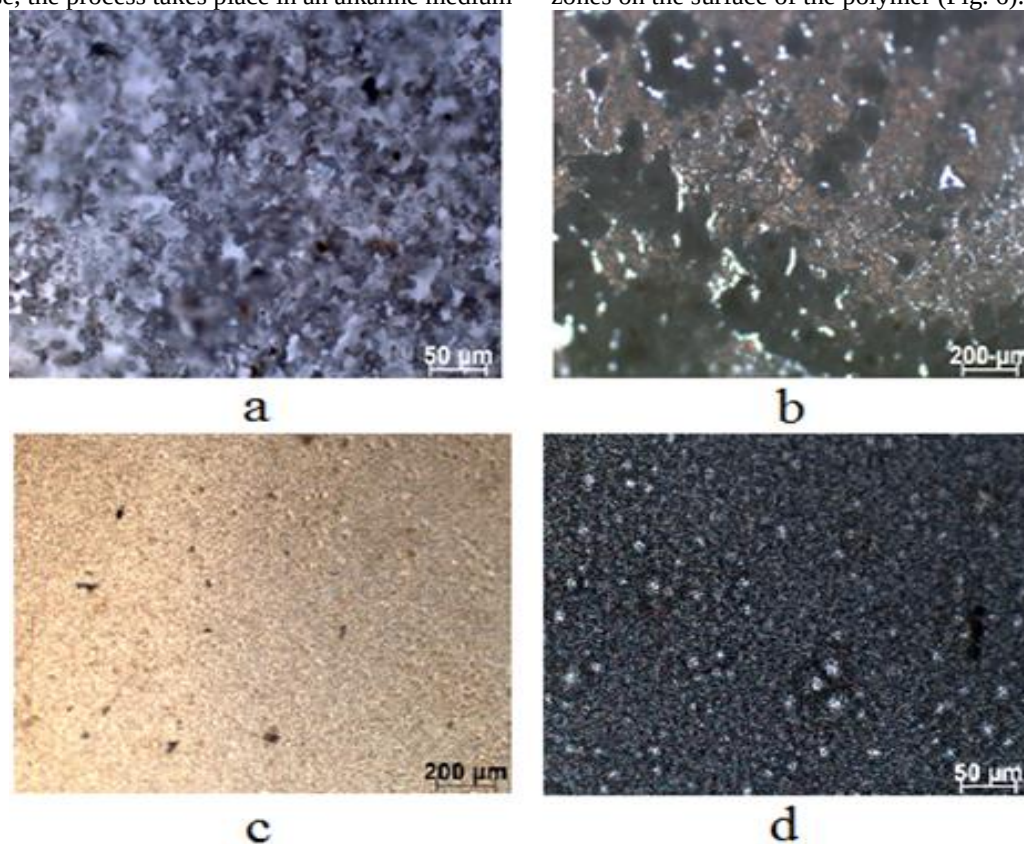


Fig.6. Microphotographs of samples of nonwoven material PHB (a, b) and PLA (c, d), initial (a, c) and subjected to enzymatic hydrolysis for 6 days under the action of an aqueous extract of amylase from germinating seeds (b, d).

It should be noted such experimental results as: first, the quantitative relations between the rate constants of swelling of polymers and seeds in water (Fig. 4, curves 1,2,4,6); secondly, the ratio between the time of amylase release into the aqueous medium and the beginning of seed germination and the time corresponding to the process of enzymatic hydrolysis of the polymer substrate material (Fig.4 curves 4,6); third, the destruction of the crystal structures of the studied polymer samples under the action of enzymatic hydrolysis (Fig. 5); fourth, the data optical microscopy of the surface, reflecting the nature of the enzymatic hydrolysis of PHB and PLA in the seed extract (Fig. 6).

Apparently, these results confirm the possibility of implementing the above hypothesis about the nature of the stimulating effect obtained from polymer carriers at the initial stage of seed germination as an effect caused by enzymatic hydrolysis of the polymer substrate.

The possibility of the enzymatic hydrolysis of the carrier during the germination of seeds on it was evaluated by the effect on the nonwovens of PHB aqueous extract of enzymes isolated from sprouted roots. The extract was prepared from the mass of roots grown after 9 days of seed germination. The melting endotherms of PHB obtained after treatment with this extract for several days demonstrated the same

character of changes in the polymer melting parameters that was observed in the sample treated with amylase from seed extract. The differences were in a greater drop in heat and melting temperature - a greater shift of the peak to the low-temperature region (table. 6).

Comparison of melting parameters of polymeric carriers of seeds on the example of samples of nonwoven PHB material exposed to seed germination before the stage of root formation, with samples exposed to enzymatic hydrolysis, indicates the presence of polymer destruction in both cases. However, the mechanisms of destruction are different. If the of seed carrier, under the action of the root system, there is mainly a significant drop in crystallinity, i.e. amorphization of the polymer (table. 5), that the sample, which subjected to hydrolysis, changes the structure of the crystalline regions without

a significant drop in their volume. For example, samples of PHB with sprouted roots reduce the melting temperature of crystallites (T_{max}) to $\sim 4^\circ\text{C}$ with a significant drop in the degree of crystallinity (from ~ 47 to 70%) (table 5). In the sample subjected to enzymatic hydrolysis, the decrease in T_{max} reaches $8\text{--}10^\circ\text{C}$. At the same time, the degree of crystallinity varies by 9% (table. 6).

Comparison of the curves of temperature dependences for the degree of transformation of crystalline structures into melt during melting of nonwoven material PHB demonstrates the differences in shape of curves in samples, subjected to enzymatic hydrolysis and in the samples after formations in them of the root system (Fig. 7). Obviously, this is due to different laws of melting of PHB, due to different mechanisms of destruction of polymeric materials.

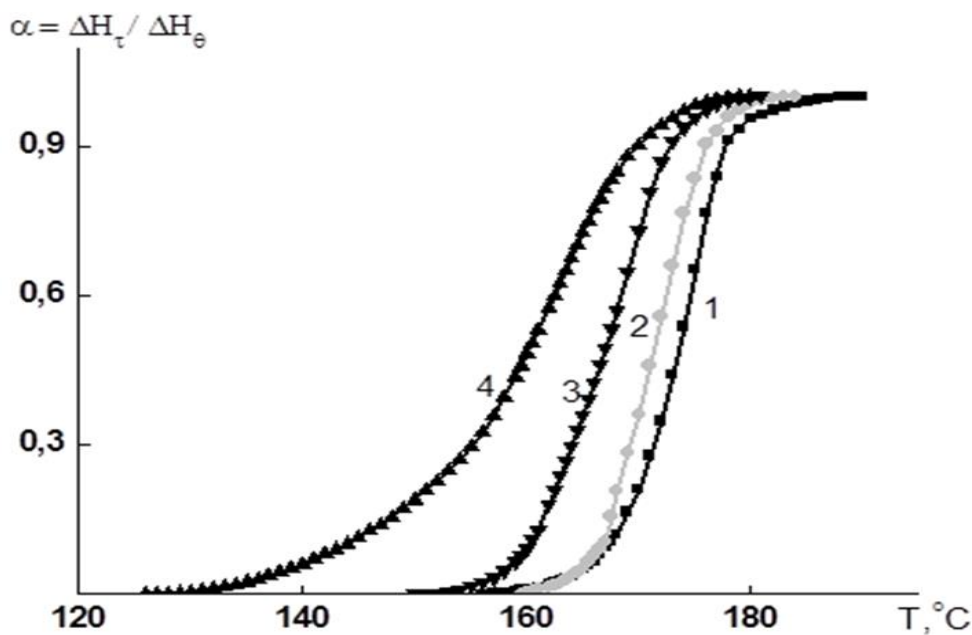


Fig.7. Curves of the temperature dependence of the degree of conversion the crystallites PHB into the melt during melting of the nonwoven material PHB for initial sample (1), for sample after germination into it of the root system (2) for samples which were subjected to a water environment (3) and amylase (4)

Apparently, the contribution into the destruction of the polymeric substrates - carriers of the enzymatic hydrolysis process, can be come to light at the stage of ontogenesis, at the stage of formation and development of the root system this mechanism is replaced by another. Analysis of photographs of the samples of substrates seeds obtained for the stage of root formation and growth (presented in Fig. 2) indicate the evident destruction of the polymer under the influence of germinated this roots. In this case, the roots of the plant create mechanical stresses in the polymer, which there are creation cracks, their fusion, leading to the formation of through holes. Indeed, the pictures (Fig. 2 a, b) which are demonstrate surface of seed carriers, obtained on the 9 the day, show the evident cracks and holes in the polymer (Fig. 2). It is important to note that in the samples of PHB are dominated by transverse holes, while in the PLA they are longitudinal, parallel to the surface of the film.

The pattern of destruction of PHB and PLA corresponds to the nature of the root system. In the first polymer roots germinate in a perpendicular direction to the surface of the film, in the second – parallel to the surface. It can be assumed that the direction of growth and development of the root system in the nonwoven biopolymer material associated with the initiation of seed germination by enzymatic hydrolysis of the polymer carrier, developing on the surface or directed to the volume of the polymer. In turn, this may depend on the structure of the nonwoven material, the structure of their crystallites and amorphous regions, on the nature of the polymer, which determines the mechanism of its biodegradation [13, 27].

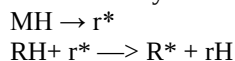
Besides the mechanisms of destruction of the polymer carrier of seeds by enzymatic hydrolysis and mechanical action, another mechanism of destruction is possible. Another process in which the biodegradable polymer carrier of seeds can destroy, affecting the stage

of plant growth is the ability of the polymer to participate in radical reactions [28]. Mechanical destruction that occurs in the polymer under the action of roots may rouse the appearance of free radicals.

In addition, the main direction of biochemical processes in the germinating seed, which is enzymatic hydrolysis of starch and lipids, which is in the mass of the seed, may be accompanied by the formation of an excess of free radicals that can destroy cell structures, therefore, lead to cell death.

Contact of germinating seeds with macromolecules of the polymer substrate through an aqueous medium can lead to the interaction of free radicals, which may pick out from the seed into water, with the functional bonds of the macromolecules contacting with it.

Resulting in the reaction of transfer of free valence (r^*) from the cell molecule (MH) into the polymer macromolecule (RH), which is convert the kinetic chains of oxidation of cell molecules, protects them from destruction, i.e., the polymer carrier in relation to the cells acts as an antioxidant. At the same time, the oxidation process can be initiated in polymer macromolecules by the following reaction [28]:



Thus, oxidation of the polymer carrier significantly accelerates the destruction of its amorphous regions. It can be thought that the ability of the polymer matrix to break off the kinetic chains of the oxidative process in cells promotes the development of anabolic reactions of cell growth and, therefore, can accelerate the growth of the root system and plant germs. It is explains the acceleration of the development of wheat sprouts at a more advanced stage of plant growth on the substrate PHB (Fig. 1).

Ability to assess the contribution of enzymatic hydrolysis, mechanical degradation and radical process into summary process of biodegradation of polymer carriers during seed germination may by definite by comparing the energy parameters of melting crystal structures of polymers. That estimated calculation was made for nonwoven material PHB.

Known high sensitivity of wheat seeds to the energy effects, causing the flow of biochemical processes, in particular enzymatic processes. Reducing the energy barrier causing the participation of enzymes can occur due to the decomposition of macromolecules or decomposition of crystal structures.

In this work, the activation energy of crystallite melting E_a was estimated. For this purpose, the Kissinger equation (Kissinger) was used for thermograms obtained by heating the sample at a constant rate [29]. The equation is based on the dependence of the fixed temperature on the polymer heating rate:

$$E_a = [RT_1T_2 / (T_2 - T_1)] \ln(V_2/V_1), \quad (3)$$

where E_a – activation energy,
R- Universal gas constant,

T_1, T_2 – temperature in K, corresponding to heating rates of the sample V_1 и V_2 .

E_a was determined with the help of equation (3). It were establish the change in the maximum melting point ($T_{\max}$), its shift according at the speed of heating in the range of 4 to 16 degrees/min, defined with respect to the standard (In). The obtained values E_a are presented in table. 6. As can be seen from this table, enzymatic hydrolysis of PHB leads to a significant drop in the activation energy of crystallite melting. The low value of E_a indicates a high degree of defectiveness of the structure of the crystallites as a consequence of their destruction. It is important to emphasize the fact that E_a of the crystallites of PHB treated with root enzymes are lower than those treated with amylase (table 6). The value of E_a in a sample of PHB with sprouted roots is also reduced compared to the original polymer, and is close to the sample treated with water, which may indicate the process of polymer destruction occurring under the action of sprouted seeds, as a process mainly occurring in amorphous areas.

Conclusion

Analysis of the dynamics of changes in the parameters of wheat growth on polymer substrates shows that the process of seed germination and growth of the root system of the plant is autocatalytic and correlates with the destruction of the polymer material.

Based on the data obtained, it follows that the processes of destruction of polymeric materials stimulate seed germination and plant growth. In turn, the processes of seed germination are initiated degradation of polymers.

Destruction of the polymeric carrier of wheat seeds from biodegradable material includes several mechanisms depending on the stage of plant development. Comparison of processes of destruction of materials from PHB and PLA, occurring in the absence of contact with the plant, shows the acceleration of the destruction of the polymer under the action of extract of amylase, isolated from the seeds and enzymes isolated from the root system of wheat.

Comparison of the melting parameters of the samples of polymeric substrates after enzymatic hydrolysis with parameters of the samples obtained after germination of the root system lets make a guess that the effect of polymeric carrier on the rate of germination of wheat seeds is depend on process of enzymatic hydrolysis of the substrate at the stage of ontogenesis and radical processes of mechanodestruction and oxidation of the polymer at the stage of growth and development of plant.

The nonwoven materials PHB and PLA are most suitable in quality carriers of seeds. Ability of these polymers to show the stimulating action to the plant seeds depends on structural parameters, which define the ability to swell and chemical stability in an aqueous solution of enzymes and activity to oxidative destruction. Due to the different location of amorphous and crystalline regions in the fibers of nonwoven PLA compared with PHB changes the direction of growth the root system.

Table 1.

Indicators of germination and biometric parameters of wheat seed seedlings of the "Athena" variety (*Triticum aestivum*).

Sample №	Characteristics of the sample-substrate in a Petri dish	**Seed germination, %	** Massa, g		*Energy germinations seeds', %	**Length root, cm	**Height plants, cm
			Full plant	root			
1	Control (filter paper)	86±2	0.156±0.008	0.035±0.002	80±2	7.8±1.0	117±2
2	PLA extruded film	88±2	0.114±0.008	0.020±0.001	50±5	5.6±1.5	118±5
3	PLA non-woven material	92±2	0.184±0.01	0.054±0.003	70±2	12.0±2.0	125±5
4	PHB extruded film	90±2	0.124±0.008	0.028±0.002	55±5	8.2±1.8	120±5
5	PHB non-woven material	96±2	0.178±0.01	0.050±0.003	96±1	10.4±1.5	135±5
6	PHB+SCN pressed film	96±2	0.160±0.01	0.048±0.002	94±1	9.4±2.0	125±5
7	PHB+SCN nonwoven material	96±2	0.196±0.01	0.050±0.003	94±1	9.8±1.0	138±5

Note: *the germination energy, defined on the 3 day.

** data obtained on the 7th day of seed germination

Table 2.

The dynamics of germination of wheat seeds on different carriers

Characteristics of the sample material of the substrate seed	The solvent from which the obtained nonwoven material	The number of germinated seeds.					Germination index, GI
		on the 1-st day	on the 2-nd day	on the 3-rd day	on the 4-th day	on the 7-th day	
Control	-	0	5-7	35-40	43-44	43-45	0.60-0.62
PLA extruded film	-	0	0	5-8	25-30	35-40	0.40-0.41
PLA non-woven material	CHF	0	7-10	25-27	47-48	47-48	0.63-0.65
PHB extruded film	-	0	3-5	5-7	24-26	39-41	0.44-0.46
PHB non-woven material	CHF	0	5-7	45-48	47-49	47-49	0.69-0.72
PHB non-woven material	CHF + EDC	0	6-7	45-48	48-49	48-49	0.70-0.71
PHB+SCN nonwoven fabric	CHF	0-2	46-47	47-48	47-49	47-50	0.81-0.82
PHB+SCN nonwoven fabric	CHF + EDC	2-3	10-46	45-49	47-49	47-50	0.72-0.81

Table 3.

The mass of samples of initial films and after germination of seeds in them

Characteristics of the samples	sample series №	Sample mass, g
PHB non-woven material initial	1	0.0189±0.002
	2	0.0182±0.002
PHB after seed germination	1	0.0102±0.002
	2	0.0098±0.001
PLA non-woven material source	1	0.0494±0.005
	2	0.0445±0.005
PLA after seed germination	1	0.022±0.003
	2	0.0197±0.002

Table 4.

Physical and mechanical characteristics of seed substrates of nonwoven PHB, PLA initial and after germination of wheat seeds in them

Characteristics of the samples	sample series №	Relative elongation, %	The maximum load, H	Breaking length, m
PHB nonwoven material initial	1-2	2.4-3.9	0.9-1.4	406.3-454.7
PHB after seed germination	1-2	1.0-1.1	0.5-0.9	201.0-364.7
PLA nonwoven initial material	1-2	30.2-86.1	1.3-1.6	175.1-194.3
PLA after seed germination	1-2	6.6-16.3	3.7-4.0	1073.0-1129.0

Note: measurement Error of physical and mechanical parameters, ±20%

Table 5.

Thermophysical parameters of polymer samples of the substrates - carriers of the seed from nonwoven material*

Characteristics of the sample material of the substrate seed	Temperature, T , °C			ΔH_m , J/g	χ , %	τ , day
	T_{m1}	T_{max}	T_{m2}			
PHB (CHF) initial	156.0	175.0	190.0	61.3	68.1	0
after seed germination	158.0	173.5	184.0	34.1	37.9	9
PHB (CHF + EDC) initial	160.0	172.8	185.0	65.2	72.4	0
after seed germination	156.0	169.8	180.0	59.7	66.3	9
PHB+SCN (CHF) source	162.0	173.0	180.0	62.8	69.7	0
after seed germination	153.0	170.0	179.0	20.8	23.1	9
PHB+SCN (CHF + EDC) initial	147.0	172.0	177.0	61.2	68.0	0
after seed germination	159.0	170.0	179.0	17.6	19.5	9
PLA (CHF) initial	152.0	168.9	174.0	41.0	38.6	0
after seed germination	156.0	170.2+ shoulder 164.0 162.5+ shoulder 160.0	174.0	36.0	34.0	9
After seed germination	152.0		168.0	35.0	33.0	14

*Note: T_{m1} - initial temperature of the melting peak, T_{max} . Temperature at the maximum peak of melting, T_{m2} - final melting peak temperature, ΔH_m . - melting heat, χ is the degree of crystallinity, τ – the time of seed germination.

Table 6.

The thermophysical parameters of samples of nonwoven material PHB, treated with water and extract with amylase and enzymes

Characteristicss samples	The temperature of the maximum melting peak T_{max} , °C	The heat of fusion ΔH , J/g	Crystallinity degree χ , %	Activation energy of melting of crystallites of PHB E_a , kJ/mol
PHB nonwoven initial material	172.0-174.0	62.9	69.9	500±20
PHB after germination of seeds with the appearance of roots (more than 9 days)	170.0-174.0	33.2	36.9	470±30
PHB nonwoven material after saturation with water	170.0+ shoulder 164	60.0	66.7	450±60
PHB nonwoven material after saturation with amylase from an aqueous seed extract	164.0+ shoulder 160.0	57.1	63.4	209±30
PHB nonwoven material after the saturation of the enzyme from the aqueous extract of the roots	160.0+ shoulder 157.0	51.0	56.7	169±20

REFERENCES:

1. Mikhailina V.I. The use of polymers in agriculture. Rus.: Primenenie polymerov v cel'kom hozyaystve. Moscow: WHITEISH, 1973.- 76 p.
2. Handbook of Plastic Films / Editor: E. M Abdel Bari. Shawbury, Shrewsbury, Shropshire: Rapra Technology Limited, 2003.- 352 p.
3. Spirin A. P., Izmailov Y. A., Sizov O. A., Izvekov A. S. "Minimum mulch tillage" // Rus: Technika v cel'skom chozyaistve (Technique in agriculture). 2008.- No. 1.- P. 27-32.
4. Zhirmunskaya N. M. "Environmentally friendly farming on the garden plot (with the basics of biodynamics)" M.: Marketing, 1996. - P. 93 - 97.
5. Patent of Russian Federation № 2019944. 1994. Zayavka No. 4802221/15 (publ. 30.09.1994). Zlotin B. L., Garayev A. I. "The Seed tape".
6. Patent of Russian Federation № 2547716. 2015. Zayavka No. 2013151476/13 (publ.10.04.2015). Izmailov A. Yu., Elizarov V. P., Lobachevsky J. P. and others. "Machine for sowing seed in the tape".
7. Volova T.G., Vinogradova O.N., Zhila N.O. et al. "Physicochemical Properties of Multicomponent

- Polyhydroxyalkanoates: Novel Aspects" // Polym. Sci. Ser.A. 2017. - V. 59. - N 1. - P.98-106.
8. Tertyshnaya Yu.V., Shibryaeva L.S. "Degradation of Poly(3-hydroxybutyrate) and Its Blends During Treatment With UV Light and Water" // Polym Sci. Ser. B. - 2013. - V. 55. - N 3-4. - P. 164 - 168.
9. Podzorova M.V., Popov A.A., Tertyshnaya Y.V. "Environmentally friendly films based on poly(3-hydroxybutyrate) and poly(lactic acid): A Review". // Russian Journal of Physical Chemistry B. - 2014. - V. 8. - N 5. - P. 726-732.
10. Shibryaeva L.S., Tertyshnaya Yu.V., Pal'mina D.D., Levina N.S. "The Biodegraded Polymers as Materials for Sowing of Grain Crops Seeds" // Rus.: Cel'skokochozyastvennyye mashiny (Agricultural machinery and technology). - 2015. - N 6. - P.14-18.
11. Tertyshnaya Yu.V., Shibryaeva L.S. "Biodegradable Polymers: Prospects of Their Large-Scale Application in Industry of Russia" // Rus.: Ecology and industry of Russia. - 2015. - N. 8. - P. 20-25.
12. Araujo W.F., Botrel T.A. "Influence of CO₂ applied with the irrigation water and plastic mulch on Summer Squash" // Rev. Cienc. agron. - 2010. - V. 41. - N 2. - P. 216-221.
13. Tertyshnaya Y.V., Shibryaeva L.S., Ol'khov A.A. "Thermal Oxidation and Degradation of Poly-3-hydroxybutyrate Nonwoven Materials" // Russian Journal of Physical Chemistry. B. - 2015. - V.9. - N 3. - P.498-503.
14. Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Artsis M.I., Iordanskii A.L., Zaikov G.E. "Biodegradation and medical application of microbial poly(3-hydroxybutyrate)" // Molecular Crystals and Liquid Crystals. - 2012. - V. 555. - N 232-262. DOI:10.1080/15421406.2012.635549
15. Ol'khov A.A., Sklyanchuk E.D., Abbasov T.A. et al. "Regeneration Potential of a New Tendon Implant Made of Polyhydroxybutyrate Nanofibres" // Rus.: Tekhnologii zhivyyich sistem (Technology of living systems). - 2015. - V. 12. - N 2. - P. 3-11.
16. Shishatskaya E.I., Kamendov I.V., Starosvetsky S.I., et al. "An in vivo study of osteoplastic properties of resorbable poly-3-hydroxybutyrate in models of segmental osteotomy and chronic Osteomyelitis" // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. - 2014. - N 40. - P. 344-355.
17. GOST 12038-84. "Seeds of agricultural crops. Methods for determining seed germination". Enter. 01.07.86. Moscow: Publishing house of standards, 1990. - 29 p.
18. Filatov Yu. N. "Electroforming of fibrous materials (EFF- process)" / Editor V. N. Kirichenko. Moscow: Oil and gas, 1997. - 298 p.
19. Matveev, A. T., Afanasov I. M. "Obtaining nanofibers method of electroforming" / Textbook for students. Moscow: MGU, 2010. - 83 p.
20. Ol'khov A.A., Vlasov C.V., Shibryaeva L.S. et al. "Structural Features of LDPE-Poly(3-hydroxybutyrate) Blends" // Polymer Science. Ser. A. - 2000. - V. 42. - N 4. - P.447-452.
21. Sarasua J.R., Lopez A.A., Balerdi P., Maiza I. "Crystallization and Thermal Behavior of Optically Pure Polylactides and Their Blends" // J. Mater. Sci. - 2005. - V. 40. - N 8. - P.1855-1862.
22. GOST 4650-80 (ST SEV 1692-79) Plastics. Methods for determination of water absorption of the ISS 83.080 AXTU 2209, date of introduction 1980-12-01.
23. Metlitsky, L. V. Rus: Biochimiya na strazhe urozhaya (Biochemistry of the charge of the harvest). Moscou: Science, 1965. - 183 p.
24. Obroucheva N.V., Sinkevich I.A., Lityagina S.V., Novikova G.V. "Water Relations in Germinating Seeds" // Russian Journal of Plant Physiology. - 2017. - V.64. - N 4. - P. 625-633.
25. Iordanskii A.L., Kamaev P.P. "The Effect of Water Immobilization on Its Sorption and Diffusion in Poly(3-oxybutyrate)" // Rus.: Visocomolekulyarniye soedineniya (High molecular weight compounds) Ser. A. - 1998. - V. 40. - N 1. - P.94-95.
26. Kamaev P.P., Aliev I.I., Iordanskii A.L., Wasserman A.M. "Molecular dynamics of the spin probes in dry and wet poly(3-hydroxybutyrate) films with different morphology // Polymer. - 2001. - V.42. - N 2. - P.515-520.
27. Hasirci V. Biodegradable Biomedical Polymers. Review of Degradation and in Vivo Responses to Polylactides and Polyhydroxyalkanoates. Biomaterials and Bioengineering Handbook / Editor: D. L. Wise. New York: Marcel Dekker, 2000. - P. 141.
28. Emanuel N.M., Buchachenko A.L. Rus.: "Chemical physics of molecular destruction and stabilization of polymers". Moscow: Nauka, 1988. - 368 p.
29. Chan J. H., Balke S.T. // Polym. Degrad. Stability. - 1997. - V. 57. - N 1. - P.135-149.

MEDICAL SCIENCES

УДК 616.993:078-08.084

EVALUATION OF DEGREE OF IMMUNE DYSFUNCTION AS OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH LIVER ECHINOCOCCOSIS

Bodnya K.*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine***Velieva T.***Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine***Bodnya I.***Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine*

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ІМУННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗА СТАНОМ ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЕХІНОКОКОЗ ПЕЧІНКИ

Бодня К.І.*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України***Велієва Т.А.***Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України***Бодня І.П.***Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України*

Abstract

The paper presents the results of the study of the current situation in echinococcosis, the characteristic of the basic diagnostic methods is given and the treatment-diagnostic algorithm is optimized, which improves the results of treatment. 73 patients with echinococcosis and cytokines IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ were examined in order to evaluate the state of the cytokine system.

Анотація

В роботі представлені результати вивчення сучасної ситуації з ехінококозу, дана характеристика основних методів діагностики та оптимізовано діагностичний алгоритм, що покращує результати лікування. З метою оцінки стану цитокінової системи у хворих на ехінококоз обстежено 73 особи та були досліджені цитокіни IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ .

Keywords: echinococcosis, diagnostics, cytokine IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ .

Ключові слова: ехінококоз, діагностика, цитокіни IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ .

Ехінококоз печінки тяжке паразитарне захворювання, яке зустрічається у жителів всієї земної кулі, але має різну тенденцію до поширення в різних географічних регіонах. Однак необхідно відзначити, що офіційно наведені дані не завжди відображають дійсну частоту захворюваності. Так, в Чилі, що є одним з осередків ехінококозу, в результаті проведеного узагальненого аналізу офіційних даних, публікацій в літературі і безпосередньої роботи в госпіталях встановлено, що ехінококоз зустрічається у 8,5-11,4 на кожні 100 тисяч населення, що в 4 рази перевищує офіційні дані [1]. Така ж ситуація спостерігається і в Україні: по офіційним даним захворюваність на ехінококоз перевищує дані офіційної статистики.

Серед країн СНД ендемічними регіонами є Республіка Середньої Азії, Молдова і деякі регіони Росії. Захворюваність на ехінококоз в Туркменістані, Молдові, Киргизстані становить 3,8-5,5 на 100 тисяч населення [2, 3]. В Узбекистані рівень ураження на ехінококоз варіює в середньому від 6 до 9 осіб на 100 тисяч населення. Кількість щорічних операцій в цій республіці становить 1-1,5 тисяч з летальністю 2,5-7% і більше [3]. Незважаючи

на доброякісну природу, ехінококоз є однією з проблемних областей хірургічної гепатології, через часті ускладнення і тривалі терміни стаціонарного лікування. Будучи крайовою патологією, ехінококоз довгі роки залишається однією з головних проблем центрально-азійського регіону [4, 5].

Територія України є осередком напруженості епізоотичних процесів, до яких відносяться і ехінококоз, частота якого має стійку тенденцію до збільшення. Однокамерний ехінокок паразитує в личинковій стадії у проміжного хазяїна – більш ніж у 60 видів трав'яних і всіх видів копитних тварин, а у статевозрілій стадії – у 15 видів м'ясоїдних, включаючи вовка, шакала, які є остаточними хазяями [6, 7]. Існуючі труднощі ранньої і диференціальної діагностики, обумовлені тривалим безсимптомним перебігом хвороби, пізнім зверненням хворих за медичною допомогою, коли вже спостерігаються ускладнені форми ехінококозу печінки, а киста досягає великих розмірів, створюють тактичні і технічні складнощі при проведенні оперативного втручання [8, 9, 10]. Найбільш частими є хронічні ускладнення: нагноєння паразитарної кисти, яке зустрічається у 18,4-49% випадків, запаління фіброзної капсули – у 4,8-18,1% осіб [11, 12].

Частота гострих ускладнень ехінококозу, таких

як прорив в черевну порожнину, варіює від 2,7 до 6,29%, прорив в плевральну порожнину – до 9,6%, прорив в жовчовивідні шляхи з розвитком механічної жовтяниці і холангіту – від 6 до 63% [13 14]. Гострі ускладнення перебігають тяжко і вимагають проведення екстрених оперативних втручань. Зазначені фактори на фоні загальної тенденції до збільшення захворюваності роблять проблему лікування ехінокозу досить актуальною в ендемічних регіонах.

Клінічна діагностика ехінокозу складна в силу мізерності специфічної симптоматики. Поява ж симптомів говорить найчастіше про значні розміри кисти, або приседнання різних ускладнень. Відсутність специфічності клініко-лабораторних проявів ехінокозу виділяє на перший план діагностики інструментальні методи дослідження, які є на сучасному етапі провідними у виявленні захворювання [15, 16, 17]. Новий етап розвитку діагностики ехінокозу пов'язаний з розробкою більш інформативних засобів діагностики – ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії [10, 22].

На достовірність УЗД можуть впливати як конституційні особливості хворого, так і викривлення, що виникають внаслідок певної специфіки формування зображення. Діагностичні труднощі можуть спостерігатися у хворих з великими кистами з живим паразитом, а також у пацієнтів із загнаним ехінококом. У першому випадку, ехінококові кисти слід диференціювати з непаразитарними, а в другому – з пухлинами, вдаючись до серологічних реакцій або комп'ютерної томографії (КТ) [14, 22]. При УЗД для ехінокозу характерно 5 ознак: гіпоехогенні утворення, гіпоехогенний ободок, дочірні кисти, симптом заднього посилення, подвійний контур стінки кисти [17, 25]. На думку більшості авторів, діагноз ехінокозу правомочний при поєднанні двох і більше ознак. Лінійні ехоструктури в отворі кисти, які не змінюють свого положення, також є характерною ознакою ехінокозового походження [28].

Порівняльний аналіз УЗД і КТ показує переваги УЗД при виявленні кист діаметром менше 1 см, але метод поступається в плані точної топічної діагностики осередкового утворення печінки [17]. Коли мова йде про панорамне зображення, то початок впровадження в практику 3-х мірної реконструкції за даними УЗД з контрастуванням усуває цей недолік. Однак досвід подібних досліджень обчислюється одиницями і більшості клінік поки недоступний.

Подальшим кроком у поліпшенні діагностики ехінокозу печінки стало застосування КТ, що характеризується в порівнянні з УЗД панорамністю зображення, більш високою чутливістю при певних локалізаціях, точністю диференціальної і топічної діагностики [22]. КТ вже знайшов повсюдне поширення. КТ дозволяє більш ефективно диференціювати «псевдосолідні» форми ехінокозу від пухлин. Загальна точність КТ-діагностики при ехінокозі за даними літератури перевищує 95% [4]. Найважливішою вартістю КТ є можливість об'єктивно судити про розміри кист, їх кількість і розташування в печінці, взаємовідносини з судинами і

жовчними протоками, оцінити стадію розвитку паразита.

У той же час існуючі методи інструментальної діагностики не здатні забезпечити 100% точний результат. У 2-9% випадків встановити природу кистозного утворення печінки за допомогою інструментальних методів дослідження не вдається. Головним чином, це стосується диференціальної діагностики між непаразитарними кистами печінки і ехінококовими. У клінічній практиці це вирішується шляхом проведення серологічних тестів на ехінокоз.

Незважаючи на певну діагностичну цінність, серологічні дослідження при ехінокозі, ні в разі позитивного, ні в разі негативного результатів не можуть мати вирішального значення, особливо в доклінічних стадіях [11, 14]. Таким чином, слід зазначити, що залишаються ряд невирішених питань. Так, якщо питання діагностики кистозних утворень печінки з впровадженням високоточних технологій УЗД, КТ з чутливістю до 100% можна вважати практично вирішеними [4, 28], то їх диференціальна діагностика представляє в ряді випадків значні труднощі. Інформативність з цією метою серологічних реакцій при ізольованому застосуванні не перевищує 82%, зростаючи при поєднанні двох або декількох проб.

Таким чином, аналіз сучасної літератури свідчить про актуальність проблеми ехінокозу. Перш за все, це обумовлено значним числом хворих в ендемічних регіонах, незважаючи на проведення профілактичних заходів. Це диктує необхідність своєчасної інструментальної та лабораторної діагностики ехінокозу печінки, яка залишає бажати кращого.

Мета дослідження: оцінити ступень імунної дисфункції за станом цитокінової системи у хворих на ехінокоз та оптимізувати діагностичний алгоритм для удосконалення результатів лікування ехінокозу печінки.

Для виконання поставленої мети обстежено 253 хворих на ехінокоз у віці від 20 до 70 років (115 чоловіків і 138 жінок), які перебували на амбулаторному обстеженні і лікуванні на кафедрі медичної паразитології і тропічних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти у 2013-2018 рр. Оцінка стану цитокінової системи у хворих на ехінокоз була проведена у 73 осіб. Діагноз «ехінокоз» у всіх хворих основної групи і його відсутність в контрольній групі підтверджено відповідно до критеріїв діагностики на підставі сукупності клінічної картини, клініко-лабораторних показників і результатів інструментального дослідження. Критерії включення: у групу дослідження включалися пацієнти після отриманої інформованої згоди пацієнта з достовірно встановленим діагнозом «ехінокоз».

Клінічне дослідження хворих проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала дані ретельно зібраного анамнезу, суб'єктивних і об'єктивних даних, даних лабораторного (аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, імунологічний статус, імуноферментний аналіз на ехінокоз

(ІФА, ІЛ-1β, ІЛ-1 Ra, ІЛ-4, ІЛ-8, ІFN-γ), інструментального дослідження (ультразвукове дослідження внутрішніх органів) [35, 36, 37].

Клініко-лабораторні дослідження проведені на базі обласної клінічної інфекційної лікарні. Харків (свідоцтво про атестацію № 100-129/2011), а також медичною лабораторією «Аналітика» (ліцензія № 554074 від 20.05.2010 р, свідоцтво атестації № 100-4203/2011 від 14.10.2011 р). Інструментальні методи дослідження виконувалися з метою діагностики ехінококозу печінки і визначення динаміки ліквідації залишкової порожнини кисти.

Специфічне лікування хворих на ехінококоз проводили препаратом альбендазол в дозі 400 мг 2 рази на добу після їжі курсами в 28 днів з 14-денними перервами [28, 29]. Разом із специфічною терапією проводили патогенетичну і симптоматичну терапію.

Для оцінки отриманих результатів проводилася статистична обробка матеріалу загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для характеристики варіаційного ряду були використані статистичні показники: середня арифметична, середньоквадратичне відхилення, помилка середньої арифметичної, коефіцієнт кореляції.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням пакету прикладних програм «Statistica for Windows» 8.0, з визначенням достовірності відмінностей за допомогою критерію Стюдента-Фішера.

Результати дослідження.

Аналіз розподілу хворих за статтю та віком показав, що жінок було більше, ніж чоловіків, і співвідношення між чоловіками (45,5%) і жінками (54,5%) склало 1:1,2. Можливо, це обумовлено тим, що вони традиційно більше часу приділяють веденню домашнього господарства, безпосередньо займаючись доглядом за тваринами і працюючи в городі.

Аналіз розподілу хворих в залежності від місця проживання показав, що на фоні загального збільшення частоти захворюваності намітилася тенденція до зростання захворюваності на ехінококоз печінки серед міських жителів ($p < 0,05$).

Ймовірно, це обумовлено зростанням числа поїздок європейців в регіони, ендемічні з ехінококоз, міграцією населення із сільських районів у великі міста, погіршенням загальної епідеміологічної ситуації і поганим санітарно-гігієнічним контролем за якістю сільськогосподарської продукції.

У 58,5% хворих були солітарні кисти, і у 41,5% – множинні кисти, причому частіше (43,4%) мав місце первинно-солітарний характер ураження.

Аналізуючи дані про локалізацію ехінококових кист, ми, як і багато інших дослідників, відзначили більш часте ураження правої частки печінки. Ехінококоз центральної локалізації, під яким ми мали на увазі локалізацію кист в області воріт печінки (4-5,8 сегменти) спостерігався у 6,6% пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих в залежності від локалізації ехінококових кист

хворі на ехінококоз	солітарні ехінококові кисти			множинні ехінококові кисти
	права доля	ліва доля	центральна локалізація	
253 (100%)	134 (53,0%)	38 (15,0%)	17 (6,7%)	64 (25,3%)

Слід акцентувати увагу на тому, що у 64 (25,3%) хворих були множинні ехінококові кисти. Серед хворих з множинним ураженням у 32 було по

2 кисти, у 20 по 3 і у 12 пацієнтів по 4 кисти в печінці і більше (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих з множинними ехінококовими кистами

хворі на ехінококоз		множинні ехінококові кисти – 2 кисти в печінці		множинні ехінококові кисти – 3 кисти в печінці		множинні ехінококові кисти – 4 кисти в печінці і більше	
осіб	%	осіб	%	осіб	%	осіб	%
64	100	32	50,0	20	31,2	12	18,8

Більшість хворих (178) звернулося за медичною допомогою протягом перших двох років після появи клінічних симптомів захворювання. У 12 (4,7%) хворих ехінококоз був виявлений випадково

в безсимптомній стадії при проведенні УЗД.

Дані про тривалість анамнезу представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Розподіл хворих за тривалістю анамнезу у хворих на ехінококоз печінки

хворі на ехінококоз		до 1 року		1-2 роки		2-5 років		понад 5 років	
осіб	%	осіб	%	осіб	%	осіб	%	осіб	%
253	100	110	43,5%	68	26,8%	48	19,0%	27	10,7%

Супутні захворювання виявлені у 67 (26,5%) з 253 хворих. Супутні захворювання обтяжували загальний стан хворих. На особливу увагу заслуговували пацієнти з цукровим діабетом, гіпертонічною

та ішемічною хворобою серця (табл. 4). Супутня патологія була показанням до консервативної терапії.

Супутні захворювання у хворих на ехінококоз

супутні захворювання	хворі на ехінококоз	
	осіб	%
гіпертонічна хвороба	13	19,4
ішемічна хвороба серця	9	13,4
цукровий діабет	3	4,6
пієлонефрит	7	10,4
хронічний бронхіт	8	11,9
виразкова хвороба	2	3,0
жовчнокам'яна хвороба	6	8,9
хронічний гастрит	18	26,9
кіста яєчника	1	1,5
Разом	67	100

Всім хворим проводився комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. При зборі клінічної інформації приділяли увагу характеру проявів захворювання, їх динаміці в процесі розвитку хвороби, виявляли ознаки можливих ускладнень (больовий синдром, температурна реакція, шкірні висипання, жовтяниця та ін.). А також ознаки поєднаних уражень і супутніх захворювань.

При огляді акцентували увагу на вираженість загальних і місцевих симптомів, таких як зовнішні контури, розміри печінки та печінкової тупості, характер її країв.

Клінічне дослідження хворих проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала дані ретельно зібраного анамнезу, суб'єктивних та об'єктивних даних, даних лабораторного (аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, імунологічний статус, імуноферментний аналіз на ехінококоз (ІФА) та інструментального дослідження [22, 23, 24]. Інструментальні методи дослідження виконувалися з метою діагностики ехінококозу печінки і визначення динаміки ліквідації залишкової порожнини кисти.

Клінічний симптомокомплекс при ехінококозі, як і при інших вогнищевих утвореннях печінки, складається з больових, загальних і місцевих симптомів. Найбільш характерним клінічним проявом ехінококозу виявився больовий синдром, зазначений у 217 (85,8%) пацієнтів.

У 22 із них біль мав нападоподібний характер, у 197 біль був тупий, у 85 – мав ниючий характер. При цьому специфічної іррадіації болю нами не було відзначено. Далі по частоті проявів йшла тяжкість у правому підребер'ї, що спостерігалось у 41,5% пацієнтів, а також ознаки компресії ехіноковою кистою сусідніх органів – у 19,9%. З огляду на те, що в більшості випадків відбувалося ураження правої частки печінки, зазвичай відбувалося здавлення вихідного відділу шлунка і дванадцятипалої кишки. Це проявлялося почуттям тяжкості в

епігастральній ділянці після рясного прийому їжі, періодичною нудотою і блюванням, що приносило полегшення. Частота цих симптомів залежала від дієтичного стереотипу хворого. Алергічна реакція у вигляді шкірних висипань, які важко піддавалися медикаментозній терапії, відзначалася у 3 хворих.

Із загальних клінічних ознак наявність жовтяниці було відзначено у 19 (5,2%) хворих. З них у 13 (3,6%) випадках жовтяниця супроводжувалася шкірною сверблячкою зі слідами розчухувань. Місцевий симптомокомплекс при ехінококозі залежав від локалізації та розмірів кисти.

Серед інструментальних методів дослідження застосовувалися рентгенографія, УЗД і КТ. Оглядова рентгенографія грудної клітини проводилася з метою виключення поєданого ехінококового ураження легень. Одночасно з цим, оцінювали висоту стояння куполів діафрагми, наявність ділянок звапнення в проекції печінки, виявляючи непрямі ознаки об'ємного утворення в печінці.

Ультразвукове дослідження дозволяло судити про розміри утворення його взаємовідношення внутрішньопечінковий трубчастими структурами, зокрема патологічних утворень, їх локалізації по сегментам печінки.

Серологічні дослідження проводилися за стандартними методиками. В їх основі лежать виявлення або антигенів паразита, або паразитарних антитіл і їх комплексів.

Як правило, дослідження хворих починалося з виконання УЗД. При інтерпретації результатів дослідження дотримувалися класифікації М. Milicevic (1994), згідно з якою ехінококові кисти за своїми характеристиками були розділені на 4 типи.

І тип. Проста ехінококова кіста. При розташуванні кисти на периферії печінки контури її представляються деформованими. Важливою ознакою таких кист є дрібнодисперсний слабоекзогенний осад, який виявляється в процесі дослідження при зміні положення тіла досліджуваного (рис. 1).



Рис. 1. Пациент І. Ультразвукове дослідження печінки. Проста солітарна ехінококова киста печінки.

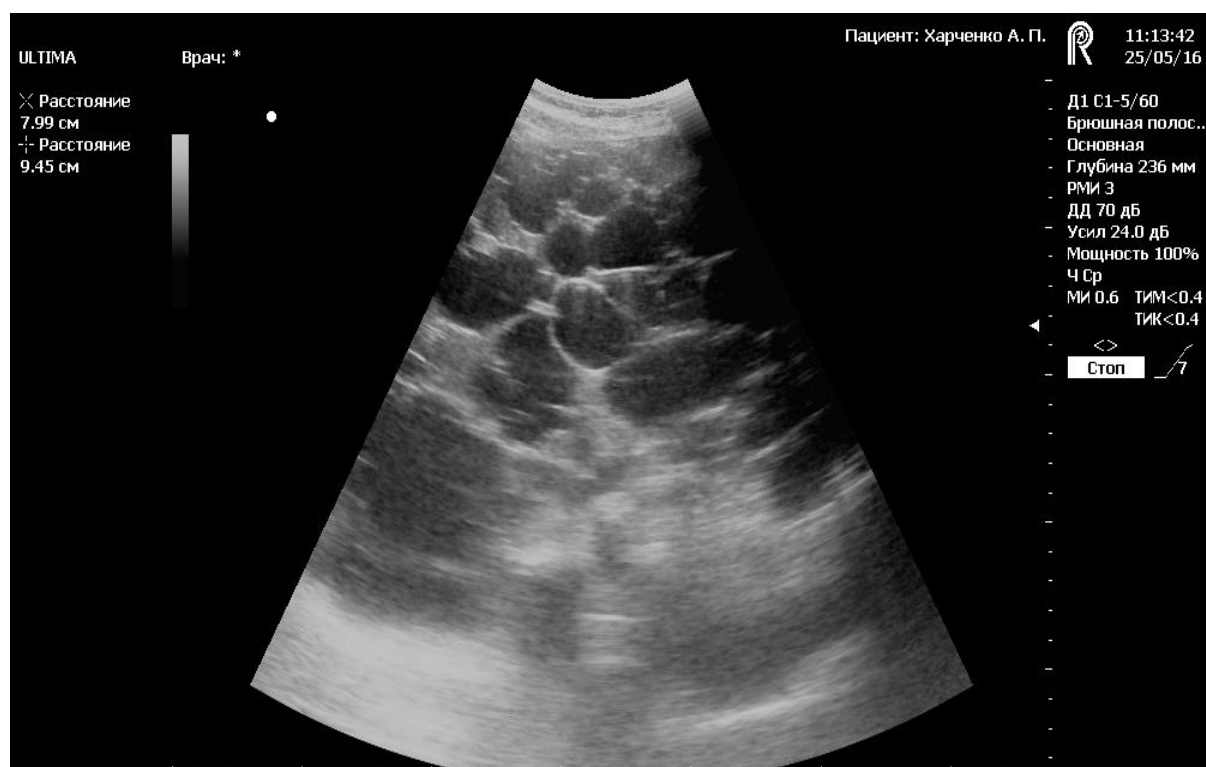


Рис. 2. Пациент Х. Ультразвукове дослідження печінки. Прості множинні ехінококові кисти печінки.



Рис. 3. Пациент М. Ультразвукове дослідження печінки. Дочірні та внучаті пухирці в порожнині материнської кисти.



Рис. 4. Ультразвукове дослідження печінки. Киста, що заповнена тканинними масами, які надають вмісту вид ехоциільних або м'якотканних включень.

Киста, що заповнена тканинними масами, які надають вмісту вид ехоциільних або м'якотканних включень, має найменш характерні для ехінококової кисти ознаки. Вона помилково може бути прийнята за пухлину, абсцес або гемангіому печінки. Допомогу у встановленні діагнозу можуть надати ознаки кальцифікації стінок кисти і гіпоехогенні пористі структури, що заповнюють кисту. Крім того, ультразвукове дослідження є високоефективним методом діагностики ускладнень ехінококозу печінки, таких як запалення кисти і перфорація в черевну порожнину і жовчовивідні шляхи.

Для остаточної верифікації діагнозу після інструментальних методів іноді доводилося вдаватися до проведення серологічних реакцій на ехінококоз. Незважаючи на застосування всього арсеналу наявних діагностичних методів, в 2 спостереженнях залишалися сумніви в етіології кистозного утворення печінки.

Для оцінки ступеня імунної дисфункції за станом цитокінової системи у хворих на ехінококоз печінки за результатами дослідження цитокінів IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ були сформовані такі групи: 1 – серопозитивні на ехінококоз без наявно-

сті паразитарної кисти; 2 – серопозитивні при наявності паразитарної кисти; 3 – серонегативні при наявності паразитарної кисти до лікування і 4 – серонегативні при наявності кисти, яка знаходиться на стадії рубцювання або вже зарубцювалася.

Результати дослідження, які представлені в таблиці 5, дозволили встановити, що в 1-3 групах виявлено паралельне збільшення вмісту IL-4 і спонтанного IFN γ , що характерно для Th0-rktnjr [29, 30]. При цьому збільшення рівнів цих цитокінів в групах в порівнянні з контролем для IL-4 було досить значним і склало десятки разів ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$), а для спонтанного IFN γ перевищувало контрольні значення в 3,4-5,8 разів ($p < 0,001$;

$p < 0,01$; $p < 0,05$).

Звертав на себе увагу і той факт, що тільки в 3 групі відзначалася знижена в 5,5 рази ($p < 0,05$) по відношенню до контролю продукція стимульованого ФГА IFN γ . Крім того, в цій же групі встановлено знижений більш, ніж в 4 рази ($p < 0,05$) по відношенню до групи порівняння синтез IL-1 β . В 1, 2 і 4 групах встановлено високий вміст IL-1 β на тлі низького (по відношенню до контролю) вмісту його рецепторного антагоніста IL-1 Ra, при цьому найнижча концентрація IL-1 Ra відзначалася в 3 групі: в 5,5 рази нижче ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою і в 3,4 рази нижче ($p < 0,05$), ніж в групі порівняння.

Таблиця 5

Дослідження цитокінів IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ у хворих на ехінококоз печінки

Показник, пкг/мл	Діагностичні групи				Контроль
	1	2	3	4	
IL-1 β	** 140,27 $\pm$ 51,37	** 399,81 $\pm$ 333,65	∪ 18,32 $\pm$ 0,70	** 76,16 $\pm$ 28,46	22,63 $\pm$ 2,85
IL-4	*** 529,67 $\pm$ 114,26	** 509,20 $\pm$ 443,20	* 423,40 $\pm$ 362,90	*** 278,01 $\pm$ 76,63	7,07 $\pm$ 1,67
IL-8	*** 60,06 $\pm$ 10,46	**□ 61,36 $\pm$ 4,20	* 61,64 $\pm$ 7,94	*** 42,53 $\pm$ 2,58	20,46 $\pm$ 1,61
IL-1 Ra	*** ° 208,62 $\pm$ 51,08	 383,00 $\pm$ 230,45	*□ 72,41 $\pm$ 9,53	*** 246,20 $\pm$ 109,09	400,52 $\pm$ 20,22
IFN γ нативний	*** 46,50 $\pm$ 7,09	** 76,72 $\pm$ 7,17	* 44,52 $\pm$ 3,90	** 39,15 $\pm$ 10,12	13,21 $\pm$ 3,25
IFN γ стимульований ФГА	∪ 1331,53 $\pm$ 386,12	 1764,16 $\pm$ 191,86	* 267,33 $\pm$ 91,07	 2976,00 $\pm$ 597,90	1494,68 $\pm$ 246,50

Примітки:

* – достовірність відмінностей по відношенню до контролю ($p < 0,05$)

** – достовірність відмінностей по відношенню до контролю ($p < 0,01$)

*** – достовірність відмінностей по відношенню до контролю ($p < 0,001$)

Достовірність відмінностей між групами: ° – між 1 і 3 ($p < 0,05$)

Достовірність відмінностей з 4 групою: □ – $p < 0,05$.

Рівень IL-8 в 1-3 групах був практично однако-вим і достовірно перевищував в 2,9-3 рази аналогічний показник контролю, але тільки в 2 групі встановлено його збільшення в 1,44 рази по відношенню до групи порівняння, що, з огляду на важливу роль IL-8 в процесах розвитку гострого і хронічного запалення, відповідало літературним даним [30].

Встановлене в 1-3 групах паралельне збільшення вмісту IL-4 і спонтанного IFN γ дає підставу вважати, що відсутність чіткого диференціювання за типами імунної відповіді в зазначених групах обумовлено, перш за все, дисфункцією Т-клітинного імунітету на тлі ехінококової інвазії. Обмежений синтез IL-1 β в умовах Т-клітинної дисфункції може стати однією з причин зниження функціональної здатності клітин до синтезу IFN γ , оскільки IL-1 β спільно з TNF- α і IL-15 посилює дію IL-12, що відіграє провідну роль в синтезі значних кількостей IFN γ [29, 30]. Особливий інтерес представляла встановлена в 1, 2 і 4 групах гіперпродукція IL-1 β на тлі низького вмісту його рецепторного антагоніста. Так, за даними літератури, IL-1 Ra грає важливу роль в резистентності організму від

внутрішньоклітинних патогенів та обмеження подальшого пошкодження уражених тканин при розвитку запалення шляхом регулювання активності IL-1 β [23]. Встановлений в 3 групі факт зниження вмісту IL-1 Ra є наслідком більш глибоких порушень в імунній системі в умовах активного розвитку ехінококкових кист.

Таким чином, отримані нами результати дослідження IL-1 β , IL-1 Ra, IL-4, IL-8, IFN- γ у хворих на ехінококоз печінки свідчать про наявність вираженої імунної дисфункції. Представлені аспекти імуннопатогенезу розширюють можливості моніторингу і обґрунтовують доцільність проведення адекватних імунореабілітаційних заходів, спрямованих на зниження ризику розвитку ускладнень при ехінококозі.

Таким чином, застосування інструментальних і лабораторних методів діагностики дозволили всім пацієнтам встановити характер кисти печінки і намітити раціональну тактику терапії.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Abu-Eshy S. A. Some rare presentations of hydatid cyst (*Echinococcus granulosus*). R. Coll. Surg. Edinb. 1998. Vol. 43. № 5. P. 347-52.
2. Bresson-Hadni S., Vuitton D. A. Echinococcoses. Rev. Prat. 2001. Vol. 1. № 51(19). P. 2091-2098.
3. *Echinococcus granulosus* transmission dynamics in the province of Rio Negro, Argentina, 1980-1999. E. Larrieu, M. T. Costa, G. Cantoni, R. Alvarez, L. Cavagion, J. L. Labanchi, R. Bigatti, D. Araya, E. Herro, E. Alvarez, S. Mancini, Ovine P. Cabrera. Vet. Parasitol. 2001. Vol. 27. № 98 (4). P. 263-272.
4. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. P. L. Moro, R. H. Gilman, M. Verastegui, C. Bern, B. Silva, J. J. Bonilla. Clin. Infect. Dis. 1999. Vol. 29. № 4. P. 807-812.
5. Hydatidosis in the province of La Pampa, Argentina, 1998. R. Lamberti, C. Calvo, A. Pombar, L. Gino, E. Alvarez, C. Aguado, E. Larrieu. Bol. Chil. Parasitol. 1999. Vol. 54. № 3-4. P. 110-112.
6. Авасов Б.А. Объемные образования печени – возможности их инструментальной диагностики. Вестник кыргызско-российского славянского университета. 2013. Т. 13. № 11. С.20-22.
7. Диагностика и лечение осложненного и сочетанного эхинококкоза печени / Ш.И. Каримов, Н.Ф. Кротов, З.Ф. Шаумаров, А.И. Гладков и др. Хирургия эхинококкоза. Хива, 1994. С. 58.
8. Economides P., Christofi G. Evaluation of control programmes for echinococcosis hydatidosis in Cyprus. Rev. Sci. Tech. 2000. Vol. 19. № 3. P.784-792.
9. Comparative sensitivity of six serological tests and diagnostic value of ELISA using purified antigen in hydatidosis II). Y. Sbihi, A. Rmiqui, M. N. Rodriguez-Cabezas, A. Orduna, A. Rodriguez-Torres, A. Osuna. Clin. Lab. Anal. 2001. Vol. 15. № 1. P.14-18.
10. Актуальные проблемы диагностики доклинических форм эхинококковой болезни / Д.С. Салимов, О.С. Боймуродов, А.М. Каримов, Н.Г. Курбонов, Б.Д. Рахмонов. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2011. № 2. С. 100-105.
11. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Бруслик С.В. Эхинококкоз: современное состояние проблемы. Украинский журнал хирургии. 2013. Т. 22. № 3. С. 196-201.
12. Джемел М.А. Последние достижения в области борьбы с эхинококкозом на глобальном уровне. Бюллетень ВОЗ. 1996. Т. 64. № 3. С. 1-7.
13. Лейкина Е. С. Эхинококкозы (этиология, эпидемиология, профилактика). Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1985. № 6. С. 62-70.
14. Лотов А.Н., Чжао А.В., Черная Н.Р. Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения. Трансплантология. 2010. № 2. С. 18-27.
15. Магомедов А.З., Гайбатов С.П., Махатилов М.М. Изолированный эхинококкоз правой доли печени. Хирургия. 1995. № 4. С. 49-50.
16. Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. Acta Trop. 1997. Vol. 64 (1-2). P. 95-107.
17. Rupture of a hydatid cyst of the liver into the peritoneal cavity. Value of computed tomography (see comments). S. Jouini, R. Ksontini, A. Ammous, H. Houissa, M. Kasem, Z. Ben Safta, A. Ben Younes, S. Belaid. J. Chir (Paris). 1995. Sep. Vol. 132 (2). P. 358-362.
18. Ахмедов Р.М., Исроилов Р.И., Муаззамов Б.Б. Роль комплексной диагностики в эффективности лечения эхинококкоза печени. Вестник Уральской медицинской академической наук. 2011. Т. 33. № 1. С. 24-25.
19. Computerized tomography in the assessment of obstructive jaundice caused by hepatic hydatid cyst. La Tomografia Computerizzata nella valutazione dell'itero ostruttivo determinato da cisti idatidiche epatiche. Ascenti Barlubaeva R. A., Mukhamedjanov I. Sonography in operated patients with echinococcosis of the liver. Abstr. 10-th European Congress of Radiology. Vienna, 1999. P. 2-3.
20. Fishedick A.R., Muller R.P., Fund G. Computer tomographic der leber. Chir. Prax. 1992. Vol. 32. № 3. P. 375-380.
21. Radiologic features of hydatid disease: the importance of sonography / Н. А. Pendse, A. J. Nawale, S. S. Deshpande, S. A. Merchant // Journal of ultrasound in medicine. 2015. Vol. 34. № 5. P. 895-905.
22. Ультразвуковая семиотика и классификация эхинококкоза печени / С.С. Харнас, Г.Х. Мусаев, А.Н. Лотов, А.В. Пахомова, П.С. Харнас. Медицинская визуализация. 2006. № 4. С. 46-51.
23. Блохин Б.М., Дубровина Е.С., Щербина А.Ю. Клиническое значение фактора некроза опухоли. Гематол. и трансфузиол. 1995. Т. 40. № 5. С. 34-35.
24. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. Иммунология. 1995. № 4. С. 34-40.
25. Щепеткин И.А., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами. Иммунология. 1994. № 1. С. 4-6.
26. Глумов В.Я. Классификация эхинококкоза печени. Казанский медицинский журнал. 1980. Т. 61. № 3. С. 13-17.
27. Черникова Е.А., Ермакова Л.А., Козлов С.С. Эхинококкозы: подходы к лечению. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 1. С. 52-56.
28. Лукина Е.А. Система моноклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. 1998. Т. 9. № 5. С. 13-17.
29. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа / Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева, М.Ю. Руковишников. Информационный бюллетень «Новости «Вектор-Бест». 2004. № 4 (34). С. 7-14.
30. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов. Гематол. и трансфузиол. 1999. Т. 44. № 2. С. 43-47.

PECULIARITIES OF VITALITY IN ALCOHOL-ADDICTED PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOSOCIAL STRESS

Gaponov K.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

In order to study the peculiarities of viability as a pivotal personality characteristic of patients with alcohol addiction (AA) with different levels of psychosocial stress, to understand the ways of modification of existing therapeutic and rehabilitation strategies, taking into account the aggravating effect of these phenomena on its formation and course, clinico-psychopathological and psychodiagnostic methods examined 312 men, patients with respiratory diseases: 107 combatants, 89 displaced people and 116 people - civilians of Kharkiv and Kharkiv region. As a result of the research, it was found that in patients with acute respiratory infections, personality viability is deficient, which does not provide the proper personal adaptive and stress-protective resource of the individual, which is one of the pathogenic individual and psychological factors of development of AA. It has also been proven that there is a reverse-linear tendency in patients with AA with a tendency towards the expression of viability and psychosocial stress: with increasing stress, there is a decrease in viability, both by individual components and by the integral indicator, and vice versa. Based on the results obtained, one can assume the existence of a linear relationship between the lack of viability and the severity of AA: the more significant is the shortage of viability, the more pronounced are manifestations of AA. On the basis of the obtained data, a conclusion is made about the rod-patoplastic mechanism of interaction of viability and psychosocial stress in the development and progression of AA. The revealed patterns should be taken into account in the development of treatment and rehabilitation and preventive measures of persons suffering from AA.

Keywords: psychosocial stress, alcohol addiction, personality viability.

According to a world research, 4.2% of Ukrainians have problems with alcohol use [1]. This is significantly more than in most developed countries of Europe, and, according to experts, there are several explanations for this situation. First, it is the availability of alcohol products because of the relatively low price and the absence of restrictions on the purchase [2], secondly, it is the socio-economic transformations that take place as a result of the hybrid war against Ukraine, through which a significant number of people are facing economic difficulties, while the fact that the relationship between poverty and alcohol abuse is scientifically proven [3], thirdly, it is a significant number of socio-conditioned stress factors, which results in a significant increase in the long-term stressful load, in which the Ukrainian population lives [4, 5], which gives rise to an increase in the level of alcohol consumption, which arises as an adverse mechanism of neuro-psychological stress compensation [6-9]. Taking into account the systemic interaction of the two mentioned phenomena, approaches to the treatment of alcohol-related disorders with comforter post-stress affective and / or addictive states should be based on biopsychosocial principles, and existing therapeutic and rehabilitation strategies should be substantially modified taking into account the vector of stress on the formation and the course of alcohol addiction (AA).

The purpose of this work was to study the peculiarities of viability as the core personality characteristics of patients with AA with different levels of psychosocial stress, to understand the ways of modification of existing therapeutic and rehabilitation strategies, taking into account the aggravating effect of these phenomena on its formation and course.

Contingent, materials and research methods.

The study was carried out on the basis of the "Kharkiv Regional Narcological Dispensary" during 2014-2018, where, subject to informed consent in accordance with the principles of bioethics and deontology, 312 men were diagnosed with AA: 107 combatants who had experience in combat operations in the East of Ukraine as participants in the Anti-Terrorist Operation and Operation of the Unified Forces; 89 forced displaced persons from temporarily occupied districts of Donetsk and Lugansk region; and 116 people – residents of Kharkiv and Kharkiv region who were not combatants or internally displaced persons. The research included the use of clinical, clinical-psychopathological and psychodiagnostic methods. Diagnosis of AA was carried out using a clinico-psychopathological method that was supplemented with use, in addition to a clinical structured interview according to the diagnostic criteria of ICD-10 [10], psychodiagnostic researches using the AUDIT test (for identifying disorders associated with alcohol abuse and determining the extent of its use) [11] and the scale for assessing the abandonment of alcohol SADQ-C [12]. Measurement of the severity of psychosocial stress was carried out on the same scale as L. Rider [13]. The survivors of the respondents were evaluated according to the author's modification of D.O. Leontiev and O.I. Rasskazova's native test for determining the viability of S. Maddi [14]. At the same time, personal vitality as a psychological construct was treated by us, according to D. A. Leontiev and O. I. Rasskazova, as a system of beliefs towards oneself, the surrounding world and relations with it, which contributes to the reduction of internal stress in stress situations due to the steady overcoming of stress (hardy cop-

ing) and perceiving them as less significant [14]. According to their explanations, personal vitality consists of three components. The component of "affection / interest" makes it possible for an individual to enjoy the activity, to feel confident with the circumstances of life. "Control" implies the belief that the struggle gives the opportunity to influence the outcome of events, albeit not absolutely and not always successful. A person with a high development of the component of "control" feels that he chooses everything that happens to him. "Risk taking" enables a person to consider life as an opportunity for development and gaining knowledge and experience, to operate without guarantees of success at his own discretion and at risk [15]. The statistical-mathematical analysis included the formation of descriptive statistics, and the analysis of discrepancies was carried out using Fischer's exact criterion.

Results of the research and their discussion.

According to the criterion of the severity of the psychosocial stress (according to L. Rider's scale), the three groups were classified according to the severity criterion of the psychosocial stress test: with a low level of 35 (a score on a scale of up to 0.99 points), with a moderate level of 84 (indicator from 1.00 to 1.99 points), and with a high level of 193 people (more than 2.00 points).

Relatively low levels of psychosocial stress were found in 2 (1.9%) combatants (group K1), 9 (10.1%) settlers (group P1) and 24 (20.7%) locals (group M1) (average by group 0.62 ± 0.21 points). Moderate levels of stress were detected in 29 (27.1%) combatants (group K2), 22 (24.7%) settlers (group P2) and 33 (28.4%) locals (group M2) (average rate 1, 39 ± 0.30 points). A severe level of stress was found in 76 (71.0%) combatants (group K3), 58 (65.2%) settlers (group P3) and 59 (50.9%) urban residents (group M3) (average scores 2.47 ± 0.38 points). Differences in the comparison of the average severity of psychosocial stress in these groups were statistically significant ($p < 0.01$). The average indicators of the severity of psychosocial stress among people of different social groups were: among the combatants - 2.24 ± 0.63 points; migrants - 2.03 ± 0.72 points; local residents - 1.68 ± 0.78 points (differences were statistically significant when comparing groups of combatants and local, migrants and local, $p < 0.01$). The severity of the clinical manifestations of AA (for AUDIT) among the combatants was 30.43 ± 7.31 points, the displaced persons - 28.60 ± 7.78 points, the locals - 25.43 ± 8.19 points (the differences are statistically significant when comparing the combatants and local $p < 0.01$, settlers and local $p < 0.01$). Among subjects with mild stress, the average rate for AUDIT was 15.17 ± 2.32 points, with a moderate stress response of 21.53 ± 1.99 points, and a severe 31.51 ± 6.35 points (differences statistically significant for comparison all groups among themselves $p < 0.01$).

Differences in the severity and clinical variability of the withdrawal state (scale SADQ-C) also had significant differences in the severity of psychosocial stress: the average rate in patients with a slight psychosocial stress level was 9.14 ± 6.03 points, with a moderate level of 36.89 ± 5.40 points, with a high level of

46.65 ± 7.62 points (differences are statistically significant when compared to all groups < 0.01), while among patients of different social groups, for the most part, they did not have statistical significance (combatants - 43.48 ± 9.17 points, immigrants - 41.04 ± 13.18 points, $p > 0.05$, locals - $35, 49 \pm 16.02$ points, $p < 0.01$).

The analysis of the results of the research of personal viability in the surveyed revealed the existence of differences between patients with AA, depending on the level of psychosocial stress they tested.

According to the level of expression "attachment / interest", the subjects were distributed as follows (Table 1). In general, 65.4% of combatants, 69.7% of immigrants and 53.4% of locals were characterized by low intensity of this parameter; moderate with a tendency to decrease - in 29.9% of combatants, 24.7% of immigrants and 37.1% of civilians. In some cases - 4.7% of combatants, 5.6% of immigrants and 9.5% of locals met the severity of this indicator at the level of the average with a tendency to increase.

In analyzing the distribution of this indicator, depending on the level of stress, it was found that among the patients with AA with high stress, the overwhelming number of persons (90.2%) showed a low expression of "affection / interest", 7.3% - lowered, and 1, 6% - average with a tendency to increase. In patients with a moderate level of actual stress in 75.0% of the cases, the indicators in the medium amplitudes with a tendency to low values were recorded, 22.6% were low, and in 2.4% of cases, the tendency was moderate. More than half of the patients who experienced light stress (51.4% of people) had an average inclination to reduce the severity of "affection / interest", 45.7% - the average with a tendency to increase and 2.9% had a low severity of this parameter.

The obtained data allow noting some regularity regarding the reverse linear relationship between the severity of the stress load and the "attachment / interest".

85.5% of high-intensity combatants had low levels of "affection / interest", 11.8% - with a tendency to decrease, and 2.6% - with a tendency to increase. Among low-stressed combatants, a low "commitment / interest" was demonstrated by 17.2%, with an average downward trend of 75.9%, an increase of 6.9%. At low intensity combatants, "affection / interest" was expressed at the level of the average with a tendency either to a decrease (50.0%) or an increase (50.0%).

Among immigrants who experienced high stress, 91.4% had low rates of "affection / interest", 6.9% - average with a tendency to decrease, 1.7% - an increase. Between patients with AA with a moderate level of actual stress in 36.4%, low values are established and 63.6% - the average with a tendency to decrease. 44.4% of migrants with mild stress had the severity of "attachment / interest" in the region of average values, with a tendency to decrease, and to increase, respectively; others 11,1% of the person - the low intensity of this parameter.

Among ordinary people with a high level of psychosocial stress, the overwhelming majority - 94.9% - showed low "commitment / interest", while others 5.1% - the average with a tendency to decrease. Between patients with moderate stress, 18.2% of the respondents

had a low "commitment / interest", and the respondents' specific gravity was characterized by a moderate tendency to decrease the severity of this component of viability (81.8%). Local residents with mild stress had a

pronounced "affection / interest" in the region of average values, with a tendency to decrease (54.2%) and up (45.8%).

Table 1
Distribution by degree of "attachment / interest" in patients with AA of different social groups depending on the level of psychosocial stress

Degree of Expression	Level of psychosocial stress							
	Light		mild		severe		together	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Combatants								
Low (<29 points)	0	0,0	5	17,2	65	85,5	70	65,4
Below average (29 – 37,9 points)	1	50,0	22	75,9	9	11,8	32	29,9
Above average (38 – 45 points)	1	50,0	2	6,9	2	2,6	5	4,7
High (>45 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Forced migrants								
Low (<29 points)	1	11,1	8	36,4	53	91,4	62	69,7
Below average (29 – 37,9 points)	4	44,4	14	63,6	4	6,9	22	24,7
Above average (38 – 45 points)	4	44,4	0	0,0	1	1,7	5	5,6
High (>45 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Local residents								
Low (<29 points)	0	0,0	6	18,2	56	94,9	62	53,4
Below average (29 – 37,9 points)	13	54,2	27	81,8	3	5,1	43	37,1
Above average (38 – 45 points)	11	45,8	0	0,0	0	0,0	11	9,5
High (>45 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

As it is known, this component of personal vitality characterizes the effectiveness of interaction of man with the world, is the basis of motivation to self-realization and underlies the ability of the individual to feel their own significance and actively involved in solving life problems, despite the presence of stress factors [15]. The absence of high or even medium-high tendencies towards high values of "affection / interest" in the overwhelming majority of the surveyed conditioned their inability to adequately cope with the existing life difficulties, lack of a sense of personal significance, which formed a significant intrapersonal discomfort that they were trying to compensate through withdrawal into alcoholic addictive behavior.

The distribution of the surveyed by the level of the severity of the component of the "control" demonstrated the tendency toward low indicators of the components of viability in patients with AA in all groups (Table 2). Thus, its low level was characteristic of 30.8% of combatants, 37.1% of settlers and 16.4% of local residents; 54.2% of combatants, 43.8% of immigrants and 59.5% of ordinary people were found to have a low tendency to average; The average tendency to high was detected in 15.0% of combatants, 19.1% of settlers and 24.1% of civilians.

Among patients with high stress, individuals with both low (40.4%) and average, with a tendency to low (56.5%) or high (3.1%) values of "control" were found. Among the individuals with moderate levels of stress

response, the indicators of control were distributed as follows: 60.7% determined its severity at the level of the average with a tendency to low, and 32.1% - to the elevated, 7.2% - low "control". 80.0% of people with mild actual stress had an average with a tendency to increased, 17.1% - to a lower level of "control", and 2.9% - its low level. Thus, we can say that there is a tendency to increase the "control" when reducing the stress load.

The severity of the "control" between high-intensity combatants has been distributed as follows: 40.8% - low, 53.9% - average with a tendency to decrease, 5.3% - average with a tendency to increase; moderate stress: 6.9%, 55.2%, 37.9%, respectively.

Among the settlers, the distribution of the severity of "control" was as follows: in people with high stress - in 48.3% of cases, low or moderate, with a tendency to a lower severity, respectively, and 3.4% of people - the average with a tendency to increased control; with moderate stress - 18.2% - low expression, 45.5% - average with a tendency to decrease, 36.4% - average with a tendency to increase; with slight stress - in the majority (77.8%) - the average tendency to increase.

Local residents with high stress were low (32.2% of people) and the average (67.6%) tendency to decrease the severity of "control"; with moderate stress - average with a tendency to decrease (75.8%) or increase (24.2%); with slight stress - the average with a tendency to increase (83.3%) or decrease (16.7%).

Table 2

Distribution by severity of "control" in patients with AA of different social groups depending on the level of psychosocial stress

Degree of Expression	Level of psychosocial stress							
	Light		mild		severe		together	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Combatants								
Low (<20 points)	0	0,0	2	6,9	31	40,8	33	30,8
Below average (20 – 28,9 points)	1	50,0	16	55,2	41	53,9	58	54,2
Above average (29 – 37 points)	1	50,0	11	37,9	4	5,3	16	15,0
High (>37 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Forced migrants								
Low (<20 points)	1	11,1	4	18,2	28	48,3	33	37,1
Below average (20 – 29 points)	1	11,1	10	45,5	28	48,3	39	43,8
Above average (29 – 37 points)	7	77,8	8	36,4	2	3,4	17	19,1
High (>37 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Local residents								
Low (<20 points)	0	0,0	0	0,0	19	32,2	19	16,4
Below average (20 – 29 points)	4	16,7	25	75,8	40	67,8	69	59,5
Above average (29 – 37 points)	20	83,3	8	24,2	0	0,0	28	24,1
High (>37 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Given that the high severity of the component of "control" provides motivation for finding ways to influence the results of stressful changes [15], it can be argued that the surveyed experienced loss of control over their own lives, the state of helplessness and passivity. Without personal resources for behavioral responses that are adequate to the available stress, they are pathologically offset by excessive use of alcohol and the formation of AA.

The research of the distribution of the severity of such a component of viability, as "taking risk", proved the following (Table 3). Among the combatants, more than half of the patients (58.9%) have a moderate tendency to reduce the severity of the given parameter, in 23.4% it is low, and in 17.8%, the average is inclined to the elevated. Among the settlers, the distribution of severity of "risk taking" was more uniform: low - at 31.5%, the average with a predisposition to reduced - 43.8%, to the increased - 20.2%; however, we note that the result was an unexpected result of the presence of 4.5% of high quality of this quality. Among the half of the local inhabitants reined the average. Among the half of the local inhabitants, the average prevailing tendency was low-risk "acceptance of risk" (49.1), in others it was low (22.4%), the average with a tendency to increase (25.0%) and even high (3, 5%).

The following distribution of severity of "risk taking" has been established in patients with high-stressed stresses: 36.3% - low, 53.4% - average with a tendency to decrease, 10.3% - increase; with a moderate level of

stress: 9.5% - low, 52.4% - average with a tendency to decrease, 35.7% - to increase, and 2.4% - high; with light stress: 2.9% - low, 34.3% - average with a tendency to decrease, 45.7% - with a tendency to increase, in 17.1% - high. That is, there is a tendency to reduce the expression of "risk taking" with an increase in the level of psychosocial stress.

Between combatants with a high level of psychosocial stress, the prevalence of "risk taking" predominated in the range of moderate-tended to low, values (59.2%), low rates were characteristic of 30.3%, with an average tendency to increase - for 10.5% of people. In the case of moderate stress, the prevalence of moderate to moderate prevalence was also significant (58.6%), however, there was an increase in individuals with moderate tendency to increase (34.5%), and those with a lower severity were significantly less (6,9%).

In migrants with severe stress, both low (41.1%) and medium with a tendency to a low (41.4%) severity of this parameter of viability were evenly found, and in 17.2% - average with a tendency to increase its severity. Among the patients with moderate stress prevalent persons with the average severity of "taking risks": 45.5% - with a tendency to decrease, and 31.8% - increase; in addition, for 13.6% it was characteristic low, and 9.1% - high its severity. The respondents with mild stress had a tendency to low (55.6%), low or moderate with a tendency to increase (by 11.1%, respectively), or high (22.2%) the severity of this parameter.

Table 3

Distribution by severity of "risk taking" in patients with AA of different social groups depending on the level of psychosocial stress

Degree of Expression	Level of psychosocial stress							
	Light		mild		severe		together	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Combatants								
Low (<9 points)	0	0,0	2	6,9	23	30,3	25	23,4
Below average (9 – 13,9 points)	1	50,0	17	58,6	45	59,2	63	58,9
Above average (14 – 18 points)	1	50,0	10	34,5	8	10,5	19	17,8
High (>18 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Forced migrants								
Low (<9 points)	1	11,1	3	13,6	24	41,4	28	31,5
Below average (9 – 13,9 points)	5	55,6	10	45,5	24	41,4	39	43,8
Above average (14 – 18 points)	1	11,1	7	31,8	10	17,2	18	20,2
High (>18 points)	2	22,2	2	9,1	0	0,0	4	4,5
Local residents								
Low (<9 points)	0	0,0	3	9,1	23	39,0	26	22,4
Below average (9 – 13,9 points)	6	25,0	17	51,5	34	57,6	57	49,1
Above average (14 – 18 points)	14	58,3	13	39,4	2	3,4	29	25,0
High (>18 points)	4	16,7	0	0,0	0	0,0	4	3,5

The role of "taking risks" is to ensure the process of building an adequate relationship between the individual and society, with the ability to be open to the environment and perceive the events of life as a personal challenge, and to treat life's difficulties as a chance of development and gaining new experience [15]. Proceeding from the fact that patients with acute respiratory diseases, especially those who experienced high stress, were characterized by low rates of "risk taking", it can be concluded that they were incapable of acting independently, assuming responsibility for their actions and life in as a whole. This conditioned the formation of the state of "learned (acquired) helplessness" in them (according to M. Seligman), with non-self-sufficiency, victimization and loss of faith in their own strength and the ability to make their own efforts to achieve any changes, which, of course, contributed to their further alcoholism.

The analysis of the results of the distribution of the surveyed by the integral index of personal viability confirmed the established tendency for its deficit in patients with AS of different social groups due to the lack of all its components (Table 4).

Significant lack of viability was observed in 54.2% of combatants, 60.7% of immigrants and 47.4% of locals ($p < 0.05$); The average level, with a tendency to low vitality, was found in 41.1% of combatants, 30.3% of immigrants and 39.7% of locals ($p < 0.05$); average, with a tendency to high values - 4.7% of combatants, 9.0% of settlers and 12.9% of ordinary people ($p < 0.05$); none of the subjects were highly viable.

In the vast majority of patients with AA with a high level of psychosocial stress, low viability was found (81.9%), in others 16.9% - the average with a tendency to decrease and only 1.6% - the average with a tendency to elevated values. Among patients with

moderate stress, those with moderate prevalence, with a predisposition to low values - 85.7%, 9.5% were found to be low, and 4.8% - with a tendency to increase, survival rate. Among those surveyed with an easy variant of stress response, 60.0% were found with an average, with an inclination to increase, a level of vitality, to 37.1% - with a tendency to decrease, and 2.9% - to low viability. Thus, it can be argued that there is a reverse-linear tendency for the expression of viability and psychosocial stress in patients with AA: with an increase in stress, a decrease in viability is recorded, both by individual components and by the integral indicator, and vice versa.

At high-stressed combatants in 71.1% of the people a significant deficiency of viability was detected, in 26.3% - its average severity, with a tendency to low values, 2.6% - with a tendency to increase. Among the combatants with a moderate level of stress, 79.3% have an average, with a tendency to decrease, survival rate, 6.9 - to increase, and 13.8% - low level. Most migrants with a high level of psychosocial stress had a very limited life-span life resource (84.5% - its low level), while others set its average level, with a tendency to decrease - 13.8%, increase - 1.7%. Patients with moderate stress mostly had an average, with a tendency to a low, viability (72.7%), 18.2% had a low viability, 9.1% - an average with a tendency to increase.

The share of local residents with AA and high levels of psychosocial stress was characterized by a significant shortage of viability (93.2% - its low level), in others 6.4%, the average was determined, with a predisposition to decrease, the level of viability. All surveyed local inhabitants with moderate stress (100.0%) had a moderate, tended to decrease, vitality, and among those with mild stress, an average was established, with a tendency to increase - 62.5%, decrease - 37.5%.

Table 4

Distribution by the level of severity of the integral index of viability in patients with AS of different social groups, depending on the level of psychosocial stress

Degree of Expression	Level of psychosocial stress							
	Light		mild		severe		together	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Combatants								
Low (<62 points)	0	0,0	4	13,8	54	71,1	58	54,2
Below average (62 – 81,9 points)	1	50,0	23	79,3	20	26,3	44	41,1
Above average (82 – 100 points)	1	50,0	2	6,9	2	2,6	5	4,7
High (>100 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Forced migrants								
Low (<62 points)	1	11,1	4	18,2	49	84,5	54	60,7
Below average (62 – 81,9 points)	3	33,3	16	72,7	8	13,8	27	30,3
Above average (82 – 100 points)	5	55,6	2	9,1	1	1,7	8	9,0
High (>100 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Local residents								
Low (<62 points)	0	0,0	0	0,0	55	93,2	55	47,4
Below average (62 – 81,9 points)	9	37,5	33	100,0	4	6,8	46	39,7
Above average (82 – 100 points)	15	62,5	0	0,0	0	0,0	15	12,9
High (>100 points)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

The analysis of quantitative indicators of the expressiveness of personality viability (both as an integral indicator and its components) in the surveyed (Table 5) convincingly proved the presence of significant differences between the severity of psychosocial stress and the lack of viability in patients with AA of different social groups. Taking into account the specificity of the sample, that is, the fact that personal stability in patients with AA does not definitely provide adequate personal adaptive and stress-protective resource of the individual, which became one of the pathogenetic factors of development of AA, we note that its severity at respondents at the time of the survey fluctuated within from low to medium with a tendency to increase, depending on the severity of the stress experienced by the patients. Yes, and in general, according to the sample, and according to separate social categories, personal viability of patients:

- with high psychosocial stress - was in the amplitude of low values: the total sample was 50.6 ± 10.4

points, the combatants - 52.8 ± 13.0 points, the settlers - 50.5 ± 10.8 points, the locals - $48, 6 \pm 7.5$ points;

- with moderate stress - within the framework of indicators of the average, with the tendency to decrease: the total sample - $69,3 \pm 10,1$ points, the combatants - $70,8 \pm 8,6$ points, the settlers - $66,3 \pm 17,8$ points, local - 70.7 ± 3.8 points;

- with light stress - in the medium amplitude, with a tendency to increase, the values: the total sample is 81.0 ± 7.7 points, the combatants - 81.0 ± 4.2 points, the settlers - 78.4 ± 14.0 points, the local - 83.7 ± 4.9 points.

In this case, the average integral indicators of viability in patients with AA in different social groups were close without significant differences and were on the verge of lower values in the mean amplitude, with a tendency to decrease, the severity of viability: from combatants - 68.2 ± 8.6 points, migrants - $65,1 \pm 14,2$ points, local residents - $67,6 \pm 5,4$ points.

Table 5

Indicators of viability in patients with AA of different social groups, depending on the level of psychosocial stress

Indicator	Level of psychosocial stress			p 1-2	p 1-3	p 2-3
	light	mild	severe			
Combatants						
Affection/ interest	34,5±6,4	31,0±4,6	22,0±7,1	>0,05	<0,05	<0,01
Control	32,0±5,7	27,5±4,2	21,0±5,2	>0,05	<0,05	<0,01
Risk taking	14,5±4,9	12,4±2,7	9,8±2,6	>0,05	>0,05	<0,01
Integral indicator of viability	81,0±4,2	70,8±8,6	52,8±13,0	>0,05	<0,05	<0,01
Forced migrants						
Affection/ interest	34,7±6,5	27,1±9,1	19,8±6,0	<0,01	<0,01	<0,01
Control	30,3±5,4	25,7±6,5	20,6±4,2	<0,05	<0,01	<0,01
Risk taking	13,4±4,8	13,5±3,7	10,1±3,1	>0,05	<0,05	<0,01
Integral indicator of viability	78,4±14,0	66,3±17,8	50,5±10,8	<0,01	<0,01	<0,01
Local residents						
Affection/	36,8±3,2	31,1±2,7	19,2±5,1	<0,01	<0,01	<0,01

interest						
Control	31,3±3,0	27,2±2,6	20,4±3,4	<0,01	<0,01	<0,01
Risk taking	15,6±2,5	12,4±2,9	9,0±2,3	<0,01	<0,01	<0,01
Integral indicator of viability	83,7±4,9	70,7±3,8	48,6±7,5	<0,01	<0,01	<0,01
All surveyed						
Integral indicator of viability	81,0±7,7	69,3±10,1	50,6±10,4	<0,01	<0,01	<0,01

Note. p 1-2 - level of statistical significance of differences when comparing groups of combatants and settlers; p 1-3 - level of statistical significance of differences when comparing groups of combatants and local residents; p 2-3 - the level of statistical significance of differences when comparing groups of settlers and local residents.

Conclusions.

Patients with AA have personal deficiency, which does not provide proper personal adaptation and stress-protective resource of the individual, which is one of the pathogenic individual and psychological factors of development of AA.

In patients with AA there is a reverse-linear tendency for the expression of viability and psychosocial stress: with increased stress, there is a decrease in viability, both in individual components, and in the integral index, and vice versa.

Taking into account the established fact that the severity of alcohol-related disorders is linearly associated with the severity of psychosocial stress experienced by patients, that is, with the increase of the maladjustment stress load, there is a drag on the clinical symptoms of AA, it can be assumed that there is a linear relationship between lack of viability and the severity of AA: the more significant is the shortage of vitality, the more pronounced is the manifestation of AA.

Given the review of both phenomena in the development and progress of AA, the identification of the primary effect of each of them on this process is complicated. We can assume that in this case it is a rod-patoplastic mechanism of interaction of these phenomena: the deficiency of personal vitality predetermined increased stress-vulnerability, which contributed to the emergence of stress maladjustment with the entire spectrum of pathological manifestations and consequences of the syndrome of psychoemotional stress, which had prequel-trigger effects and potentiated the effect of other pathogenetic factors of development and progression of AA, which in turn led to increase the stress load and further reduce the adaptive resource of personal vitality.

Taking into account the above-mentioned results, the prospect of further research is the creation of a system of targeted personified treatment and rehabilitation and preventive measures, taking into account the rod-patoplastic action of the mechanism of interaction of personal viability and psychosocial stress in the process of development and progression of AA, and its introduction into the existing integrated system of provision of specialized medical care sick of AA.

REFERENCES:

1. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Psychiatry*. 2018. Vol. 392, Issue 10152. P. 1015 – 1035. September, 22. pii:

S2215-0366(18)30337-7. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.

2. Degerud E., Ariansen I., Ystrom E., Graff-Iversen S., Høiseth G., Mørland J., Smith G. D., Næss Ø. Life course socioeconomic position, alcohol drinking patterns in midlife, and cardiovascular mortality: Analysis of Norwegian population-based health surveys // *PLOS*. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002476>

3. Jones L., Sumnall H. Understanding the relationship between poverty and alcohol misuse. Centre for Public Health, Faculty of Education, Health and Community, Liverpool John Moores University, Henry Cotton Campus. 2016.

4. Маркова М.В., Козира П. В. Постстресові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми // *Медична психологія*. 2015. №1 (37). С. 8 – 13.

5. Маркова М.В., Марков А.Р., Агишева Н.К., Мартиненко С.А. Информационно-психологическая война как макросоциальный стрессовый фактор развития дезадаптивных состояний у гражданского населения: патогенетическая модель и основы психокоррекции // *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology (Психиатрия, психотерапия, клиническая психология)*. 2017. # 4. С. 534 – 546.

6. Palmisano M., Pandey S.C. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders // *Alcohol*. 2017 May. Vol. 60. P. 7–18.

7. Roberts B., Ezard N. Why are we not doing more for alcohol use disorder among conflict-affected populations? // *Addiction*. 2015. Vol. 110. P. 889 – 890.

8. Mackey T. K., Strathdee S. A. Responding to the public health consequences of the Ukraine crisis: an opportunity for global health diplomacy // *J Int AIDS Soc*. 2015. Vol. 18. P. 19410.

9. Гапонов К.Д. До проблеми патологічного взаємозв'язку посттравматичних стресових розладів та алкогольної залежності // *Український вісник психоневрології*. 2015. Т. 23, вип. 3 (84). С. 120 – 121.

10. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) / сост. Дж.Э.Купер; под ред. Дж.Э.Купера / Пер. с англ. Д.Полтавца. – К.: Сфера, 2000. – 416 с.

11. Babor T. F., Higgins-Biddle J. C., Saunders J. B., Monteiro M. G. AUDIT: the alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary care . WHO, Geneva. 2001. 28 p.

12. Stockwell T., Sithavan T., McGrath D. The measurement of alcohol dependence and impaired

control in community samples // *Addiction*. 1994. Vol. 89. P. 167 – 174.

13. Сосін І.К., Гапонов К.Д., Гончарова О.Ю., Маркова М.В. Спосіб діагностики клінічної специфіки і прогнозу перебігу алкогольної залежності у осіб з різним психотравматичним досвідом і рівнем психосоціального стресу // Інформаційний лист МОЗ України № 249-2018. 4 с.

14. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. М.: Смысл, 2006. 63 с.

15. Марков А. Р. Індивідуально-психологічні особливості й поведінкові патерни як мішені психологічної корекції дезадаптивних станів у цивільного населення в умовах конскієнтальної війни // Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія «Психологічні науки». 2016. вип. 6, том 2. С. 182 – 193.

MALE INFERTILITY AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

Pozdnyakova M.

*Privolzhsky Research Medical University
Nizhny Novgorod*

Izmaylova T.

*Privolzhsky Research Medical University
Nizhny Novgorod*

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Позднякова М.А.

д.м.н., профессор

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
МЗ РФ, Нижний Новгород*

Измайлова Т.С.

аспирант

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
МЗ РФ, Нижний Новгород*

Abstract

The presented review of scientific researches is devoted to some questions of epidemiology of infertile marriage. The role of male factor of infertility is highlighted. The main medical and social risk factors for male infertility are presented.

Аннотация

Представленный обзор научных исследований посвящен некоторым вопросам эпидемиологии бесплодного брака. Освещена роль мужского фактора бесплодия. Приведены основные медико-социальные факторы риска развития мужской инфертильности.

Keywords: male infertility, prevalence, medical and social risk factors

Ключевые слова: мужское бесплодие, распространенность, медико-социальные факторы риска

Охрана репродуктивного здоровья населения является одной из приоритетных задач государства. Медико-демографическая ситуация в России сегодня имеет негативные тенденции и характеризуется снижением воспроизводства населения, снижением рождаемости у женщин фертильного возраста, старением населения и уменьшением его численности [3,7]. Снижение рождаемости и как следствие отрицательный прирост населения требуют пристального внимания и изучения. А стабилизация демографической ситуации является одной из важнейших задач страны.

На территории г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области демографическая ситуация не отличается от общероссийской и характеризуется следующими показателями прироста населения (Нижегородская область: - 8,1 в 1993 г., - 10,3 в 2000 г., -4,1 в 2016 г., -4,8 в 2017 г. период январь-июнь). Уровень смертности превысил уровень рождаемости в 1,5 раза на 01 июля 2017 года. Естественная убыль населения увеличилась на 16,9% [1,7].

Из вышеизложенного следует, что эффективность репродуктивного процесса обеспечивает демографическую безопасность страны. Поэтому в настоящее время приоритетной задачей является выявление и устранение причин, негативно влияющих на рождаемость.

Одной из главных причин снижения рождаемости является женское и мужское бесплодие [3,4]. Бесплодие определяется как отсутствие беременности в течение одного года регулярной половой жизни при условии неиспользования средств контрацепции.

По данным многих исследователей, частота бесплодных браков в России составляет 8-20%. Хотя некоторые международные эксперты приводят цифры 24-26% [7,10].

При этом во многих исследованиях убедительно доказана роль «мужского фактора» в формировании такой проблемы, как бесплодие супружеских пар. Согласно отечественным и зарубежным источникам на долю мужского фактора бесплодия в супружеских парах приходится от 30 до 50% [2,6,10].

Среди причин мужского бесплодия выделяют различные социально-экономические и медико-социальные факторы риска.

В детском и подростковом возрасте различные врожденные, хронические и инфекционные заболевания ведут к формированию бесплодия мужчин. Негативное воздействие на мужскую фертильность оказывают: табакокурение, наркомания, алкоголь, употребление ряда медикаментов и химикаты [2,9,11]. Необходимо отметить, что раннее начало половой жизни часто приводит к широкому распространению среди мужчин инфекций, передающихся половым путем. Отсутствие своевременного лечения данных заболеваний способствует хронизации процесса, а в дальнейшем развитию бесплодия [2,5,8].

Медико-социальные факторы риска нарушения фертильности у мужчин включают также в себя пол, семейный статус и возраст.

Одним из важнейших параметров, влияющих на репродуктивную функцию мужчины, во многих публикациях признается наличие лишнего веса или ожирение [10,12].

Доказана связь условий и организации труда мужчин, которые являются факторами риска нарушений репродуктивного здоровья [10,12].

Многие авторы связывают ухудшение показателей сперматогенеза и рост других патологических состояний репродуктивной системы мужчин с влиянием антропогенного загрязнения внешней среды [2,5,10].

Приведенные данные свидетельствуют, что актуальной задачей остается проведение дальнейших медико-социальных исследований с комплексной оценкой медико-социальных факторов риска развития бесплодия у мужчин фертильного возраста, что позволит разработать комплекс мер по профилактике и преодолению мужской инфертильности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Камаев И.А. Состояние репродуктивного здоровья как фактор прогноза материнской смертности (на примере Нижегородской области) /И.А.Камаев, Д.Л.Родюшкин, Н.В.Востокова // Медицинский альманах. – 2010. – №4. – С.37-39.

2. Лебедев В.В. Нарушения мужского репродуктивного здоровья и пути их профилактики (медико-социальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / В.В.Лебедев. – Воронеж, 2012. – 24 с.

3. Машина М.А. Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции / М.А.Машина, Е.Н.Шарапова, В.Н.Кузьмин // Медицинский научно-практический журнал «Лечащий врач». – 2014. – №12. – С.22-24.

4. Радзинский В.Е. Интегральные факторы риска и неонатальные исходы / В.Е.Радзинский, И.Н.Костин, Н.Ю.Лаврова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – №4. – Т. VII. – С.73-75.

5. Радченко О.Р. Факторы риска мужского бесплодия. Методы профилактики.//Практическая медицина. – 2012. – №2. – С.218-220.

6. Резолюция 7-ого научно-образовательного форума «Мужское и долголетие». - Режим доступа: http://www.uro.ru/files/project_resolution_mh_2009.doc

7. Российский статистический ежегодник [электронный ресурс] : Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Москва. – Режим доступа <http://www.gks.ru/>.

8. Baecher-Lind L. E. Infectious disease and reproductive health: a review / L. E. Baecher-Lind, W. C Miller, A. J. Wilcox // Obstet. Gynecol. Surv. - 2010. - Vol. 65,N1.-P. 53-65.

9. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? / Ozgur Cinar, Serdar Dilbaz, Fusun Terzioglu [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2014. – Vol.174. – P. 106-110.

10. Frey K. A. Male reproductive health and infertility / K. A. Frey // Prim. Care. -2010. - Vol. 37, N 3. - P. 643-652.

11. Kohn F. M. Too much alcohol and nicotine, unhealthy food, genital heat stress: fatherhood out of the question / F. M. Kohn // MMW Fortschr. Med. - 2011. - Vol. 153, N6.-P. 32.

12. The impact of lifestyle factors on male reproductive health / H. C Schuppe [et al.] //MMW Fortschr. Med. -2011. -Vol. 153, N 6. -P. 33-36.

GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS FOR THYROID CANCER

Nikolaeva I.*Chief Researcher, Doctor of Medicine***Radkevich L.***Chief Researcher, Doctor of Biological Sciences**Center theoretical problems of physical and chemical pharmacology of Russian Academy of sciences,
Moscow*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Николаева И.С.*главный научный сотрудник, доктор медицинских наук***Радкевич Л.А.***главный научный сотрудник, доктор биологических наук**Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской Академии наук,
Москва***Abstract**

Bioinformatic studies have been carried out of the relationship between the incidence (ITC / 100,000) of thyroid cancer, the frequency of occurrence (FO) of various polymorphic alleles of the genes I, II of xenobiotic and cell receptor metabolism, as well as the daily consumption rates of various products. The general and specific features of these bonds are revealed. Genetic and environmental risk factors and resistance to thyroid cancer are identified.

Аннотация

Проведены биоинформационные исследования взаимосвязи между заболеваемостью (КЗ/100 тыс.) раком щитовидной железы, частотой встречаемости (ЧВ) различных полиморфных аллелей генов I, II фаз метаболизма ксенобиотиков и рецепторов клеток, а также с ежедневными нормами потребления различных продуктов. Выявлены общие и специфические особенности этих связей. Определены генетические и экологические факторы риска и резистентности к заболеваемости раком щитовидной железы.

Keywords: thyroid cancer, gene alleles, foods and nutrients, risk factors and resistance**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, аллели генов, продукты и нутриенты, факторы риска и резистентности**Введение**

Россия входит в большинство стран, где профилактика онкологических заболеваний находится на низком уровне и заболеваемость в России постоянно растет. По статистике, 1 из 5 ныне живущих россиян заболевает раком. В 2006 году зарегистрировано 475432 новых случаев рака (333,7/ на 100 тысяч населения), прирост за 10-летний период — 15,9%. В 2006 году в России от рака умерли 283722 человека (199,1/100000 населения). Английские ученые Р. Долл и Р. Пито [2] считают, что главная роль в возникновении рака принадлежит питанию: факторы питания среди причин рака составляют 35%. На втором месте находится курение: 30% случаев рака обусловлено употреблением табака. Удельный вес всех остальных причин рака значительно меньше. В статье публикуются биоинформационные исследования взаимосвязи между заболеваемостью (КЗ/100 тыс.) раком щитовидной железы, частотой встречаемости (ЧВ) различных полиморфных аллелей генов I, II фаз метаболизма ксенобиотиков и рецепторов клеток, а также с ежедневными нормами потребления различных продуктов.

Материалы и методы

Источником стандартизированных по возрасту коэффициентов заболеваемости (КЗ) раком щитовидной железы в этнических популяциях служили

данные Всемирной Организации Здравоохранения [GLOBOCAN, WHO 4, 19]. Сведения о ЧВ полиморфных аллелей генов в популяциях получали на основе анализа отечественной и зарубежной литературы [5-18]. Данные о потреблении на душу населения различных продуктов и нутриентов в этнических популяциях получали из FAO [3].

Для исследований использовали исключительно КЗ раком щитовидной железы в 50 - 160 этнических популяций (4, 19). Средние ежегодные данные КЗ представляют, в том числе, число смертей на 100000 стандартизированного по возрасту населения. Корреляции норм потребления различных продуктов и нутриентов стран за разные годы были высокие ($r=0,92$), поэтому использовали средний показатель за 3 года (1990-2005) [3].

При статистической обработке данных вычисляли парные корреляции Спирмена (Spearman) в связи с тем, что распределение экспериментальных данных не всегда подчинялись нормальному закону. Во внимание принимали значимые коэффициенты корреляции (r - не ниже 0,50), ($p<0,05$). С помощью множественного регрессионного анализа исследовали влияние факторных признаков (ЧВ аллелей, диетических показателей) на результативные признаки – КЗ и КС. Для того чтобы выявить значимые влияния генетических и экологических

переменных на уровне КЗ разных стран, использовали пошаговую процедуру включения в регрессионную модель независимых переменных (факторных признаков). Включение переменных в модель было ограничено уровнем значимости множественного коэффициента корреляции модели ($p < 0,05$). Критерием включения в модель независимой переменной было значение $p < 0,15$ и возрастание множественного коэффициента корреляции регрессионной модели, чем определялся вклад каждой независимой переменной в объясненную дисперсию зависимой переменной КЗ разных стран [20]. Обратные процедуры пошагового исключения независимых переменных из регрессионной модели использовались для проверки важности для модели каждой переменной. Исследовали генетические и экологические показатели 160 этнических популяций. Результаты исследований считали значимыми при $p < 0,05$. Не было выявлено явной коллинеарности между переменными, в случае ее наличия, перемен-

ные исключались из анализа. На основе регрессионной модели оценивали вклад отдельных переменных в объясненную регрессией часть изменчивости КЗ разных стран. Остатки (residuals) для заключительных моделей не имели отклонения от нормального распределения. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1[21].

Результаты исследования

1. Исследование взаимосвязи КЗ рака щитовидной железы с генетическими популяционными факторами

В данных исследованиях установлена значимая «заметная» положительная корреляционная связь коэффициента заболеваемости (КЗ) раком щитовидной железы с аллелем *MTHFR*+665 ($r = 0,52$, $p < 0,000688$) и отрицательная «заметная» связь с аллелями *CYP3A5* 13-327 ($r = -0,59$, $p < 0,000264$) и *GSTM1**0 ($r = -0,51$, $p < 0,000688$). С остальными аллелями выявлена «умеренная» значимая связь, либо отсутствие связи (таблица 1).

Таблица 1

Корреляционные коэффициенты Спирмена (r) между КЗ раком щитовидной железы и аллелями генов

полиморфизмы генов	n	r	t(N-2)	p <
аллели 1-ой фазы метаболизма ксенобиотиков				
CYP1A2I1+154	17	-0,15	-0,61	0,553400
CYP2C19*3	33	-0,19	-1,06	0,296040
CYP2C9*2	26	0,46	2,54	0,017868
CYP2D6*t	23	0,20	0,96	0,350184
CYP2E1*5B	19	-0,10	-0,41	0,689882
rs2031920 C/T	64	0,16	1,30	0,197761
rs3813867 G/C	62	0,04	0,33	0,739652
CYP3A5 13-327	33	-0,59	-4,12	0,000264
аллели 2-ой фазы метаболизма ксенобиотиков				
%NAT2 фенотип	52	-0,27	-1,99	0,052272
NAT2*4	26	-0,24	-1,24	0,228502
NAT2*5b	30	0,22	1,21	0,237164
NAT2*6c	26	0,31	1,61	0,121514
NAT2*7d	29	-0,04	-0,18	0,855624
COMT+472	20	0,20	0,89	0,386683
GSTM1*0	41	-0,51	-3,69	0,000688
GSTT1*0	20	-0,01	-0,03	0,978570
GSTP1	43	0,18	1,16	0,252901
MTHFR+665	35	-0,13	3,83	0,000448
UGT1A1*28	41	0,52	-0,74	0,465699
аллели генов рецепторов				
ADRB2+79	28	0,36	1,98	0,057860
HTR2A				
rs6313 C/T	163	0,10	0,74	0,463015
CRTC3				
rs3862432 C/T	184	0,47	7,16	0,000000
FTO				
rs1075440 A/G	162	-0,10	2,52	0,012769
DRD3				
rs6280 C/E	184	0,40	1,79	0,074383
VDR				
BsmI b rs1544410 A/G	110	-0,17	-1,15	0,246801
rs3890733 T	110	0,52	1,91	0,061179
MTNR1A				
B rs4601728 A/G	162	-0,28	-3,74	0,000256
A rs2165666 C/T	162	0,35	4,73	0,000005
P53				
rs1042522 Arg/Pro	33	0,08	0,32	0,750793
rs8073498 C/T	184	0,10	1,26	0,207765

n - количество стран

2. Исследование взаимосвязи КЗ рака щитовидной железы с экологическими популяционными факторами

Нами установлена «заметная» (r - от 0,5 до 0,7) значимая положительная корреляционная связь КЗ раком щитовидной железы с ежедневными нор-

мами потребления протеина, картофеля, цитрусовых, пива, кофе, мяса свиньи, молока обезжиренного, сыра, морепродуктов, меда, масла оливкового, железа животных продуктов и масла сливочного. Отрицательная корреляционная значимая связь КЗ с нормами потребления продуктов выявлена для дефицитов энергии (таблица 2).

Таблица 2

Корреляционные коэффициенты Спирмена (r) между КЗ раком щитовидной железы и нормами потребления продуктов и нутриентов

виды продуктов и нутриентов	n	r	t(N-2)	p <
энергия %	160	0,51	6,06	0,0000
жир %	160	0,15	3,73	0,0003
протеин %	160	0,58	6,57	0,0000
мясо птицы г/персона/день	160	0,46	5,22	0,0000
мясо кр.р.ск. г/персона/день	160	0,30	4,25	0,0000
кукуруза г/персона/день	160	-0,04	-2,86	0,0049
рис г/персона/день	161	-0,28	-2,04	0,0433
пшеница г/персона/день	160	-0,02	2,85	0,0049
картофель г/персона/день	160	0,51	4,44	0,0000
томаты г/персона/день	160	0,15	3,23	0,0015
цитрусы г/персона/день	160	0,58	7,32	0,0000
яблоки г/персона/день	160	0,46	7,06	0,0000
рыба пресноводная г/персона/день	160	0,30	2,97	0,0035
рыба морская г/персона/день	160	-0,04	5,51	0,0000
яйцо г/персона/день	160	-0,28	8,25	0,0000
алкоголь г/персона/день	160	0,26	3,44	0,0007
вино г/персона/день	160	0,47	4,32	0,0000
пиво г/персона/день	160	0,56	5,16	0,0000
масло сои г/персона/день	160	0,41	3,39	0,0009
кофе г/персона/день	160	0,64	7,36	0,0000
масло подсолнечное г/персона/день	160	0,26	4,94	0,0000
мясо барана г/персона/день	160	-0,08	-0,60	0,5510
мясо свиньи г/персона/день	160	0,63	6,55	0,0000
молоко цельное г/персона/день	160	-0,10	2,58	0,0106
молоко обезжиренное г/персона/день	160	0,50	5,51	0,0000
сыр г/персона/день	160	0,56	7,13	0,0000
морепродукты г/персона/день	161	0,56	5,77	0,0000
мед г/персона/день	160	0,62	5,84	0,0000
сахар (эквивалент) г/персона/день	160	0,48	4,00	0,0001
масло оливковое г/персона/день	160	0,66	5,57	0,0000
овощи прочие г/персона/день	160	0,38	4,89	0,0000
лук,чеснок г/персона/день	160	-0,16	2,88	0,0045
ячмень г/персона/день	160	-0,01	1,98	0,0492
вит.А мкг/персона/день	162	0,47	5,77	0,0000
ретинол мкг/персона/день	162	0,30	3,05	0,0027
железо животных продуктов мг/персона/день	162	0,55	6,68	0,0000
железо растительных продуктов мг/персона/день	162	0,21	0,96	0,3370
дефициты энергии %	160	-0,70	13,19	0,0000
масло сливочное г/персона/день	160	0,61	6,31	0,0000
бобовые г/персона/день	160	0,02	0,39	0,6980

n-количество стран

3. Зависимость популяционной изменчивости КЗ при раке щитовидной железы от экологических и генетических факторов

В результате регрессионного анализа в моделях «алкогольные напитки», «мясные продукты»,

«все продукты и нутриенты» и «ЧВ аллелей NAT2, широта и все продукты и нутриенты» регрессионный коэффициент R^2 был равен 0,11, 0,24, 0,64, 0,65 соответственно (таблица 3).

Таблица 3

Регрессионные коэффициенты R2 в моделях МНК при раке щитовидной железы

R2	F, p	Модели МНК
R2= ,11 (11%)	F(2,47)=2,8062 p<,07059	алкогольные напитки
R2= ,24 (24%)	F(4,45)=3,6225 p<,01213	мясные продукты
R2= ,64 (64%)	F(11,37)=6,0848 p<,00001	все продукты и нутриенты
R2= ,65 (65%)	F(11,35)=5,8622 p<,00003	ЧВ фенотипа NAT2, широта и все продукты и нутриенты

Показано, что % изменчивости зависимой переменной КЗ при раке щитовидной железы закономерно возрастал при увеличении количества в моделях МНК независимых переменных, что демонстрирует важность выбранных нами независимых параметров для прогнозирования КЗ при раке щитовидной железы.

Таким образом, как и для всех гормонозависимых опухолей, в возникновении рака щитовидной железы участвуют и генетические и экологические факторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Долл Р., Пито Р. Причины рака. - Киев: Наукова думка, 1984. – 284
2. FAO Food Balance Sheets, FAOSTAT (2004) Software. <http://faostat.fao.org>.
3. GLOBOCAN 2008, globocan.iarc.fr
4. 87 McLeod HL, PGEnI Project <http://pgeni.im.wustl.edu/gene.asp.gid=573>
5. Olesen OF, Bennike B, Dam H, Møllerup E. Association of the 5-HT2A receptor gene polymorphism 102T/C with ischemic stroke. *J Mol Neurosci*. 2006;30(3):323-8.
6. ALFRED- <http://pgeni.unc.edu/>; <http://pgeni.im.wustl.edu/>.
7. Gsur A, Haidinger G, Hollaus P, Herbagek I, Madersbacher S, Trieb K, Pridun N, Mohn-Staudner A, Vetter N, Vutuc C, Micksche M. Genetic polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 and lung cancer risk. *Anticancer Res*. 2001 May-Jun;21(3C):2237-42.
8. Pagliuso RG, Abbud-Filho M, Alvarenga MP, Ferreira-Baptista MA, Biselli JM, Biselli PM, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. *Transplant Proc*. 2008 Apr;40(3):743-5.
9. Xu YF, Pan QH, Cui C, Chen LZ, Feng QS, Zeng YX, Jia WH. [Association of nasopharyngeal carcinoma risk with cytochrome P450 CYP1A1 gene polymorphisms] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2009 Jul;43(7):586-90.
10. Li M, Guan TY, Li Y, Na YQ. Polymorphisms of GSTM1 and CYP1A1 genes and their genetic susceptibility to prostate cancer in Chinese men. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Feb 20;121(4):305-8.
11. Anttila S, Tuominen P, Hirvonen A, Nurminen M, Karjalainen A, Hankinson O, Eloväärä E. CYP1A1 levels in lung tissue of tobacco smokers and polymorphisms of CYP1A1 and aromatic hydrocarbon receptor. *Pharmacogenetics*. 2001 Aug;11(6):501-9.
12. Oyama T, Mitsudomi T, Kawamoto T, Ogami A, Osaki T, Kodama Y, Yasumoto K.
13. Detection of CYP1A1 gene polymorphism using designed RFLP and distributions of CYP1A1 genotypes in Japanese. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995;67(4):253-6.
14. Chevrier C, Bahau M, Perret C, Iovannisci DM, Nelva A, Herman C, Vazquez MP, Francannet C, Robert-Gnansia E, Lammer EJ, Cordier S. Genetic susceptibilities in the association between maternal exposure to tobacco smoke and the risk of nonsyndromic oral cleft. *Am J Med Genet A*. 2008 Sep 15;146A(18):2396-406.
15. Breuer MA, Schmidt B, Schuphan I. Utility of Nicotiana tabacum cell suspension cultures expressing human CYP1A1, CYP1A2 and CYP3A4 to study the oxidative metabolism of the herbicide 14C-fluometuron. *Drug Metab Lett*. 2009 Jan;3(1):18-27.
16. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Aug;59(4):303-12.
17. Пирузян Л. А., Гюльазизова К. С., Николаева И. С., Кабанкин А. С., Сухинина Г. П., Пынько Н. Э., Радкевич А. Д., Кузнецова А. Р., Радкевич Л. А. Генетические и экологические факторы риска и устойчивости к раку молочной железы. *Ж. Живые системы*, 2010 № 5, 3-14.
18. WHO Ежегодник ВОЗ ; WHO Statistics, Mortality Database, Select country/year, Table 1. <http://www.who.int/whosis/>.
19. Множественный регрессионный анализ. Метод главных компонент http://ecocyb.narod.ru/513/MSM/msm3_1.htm
20. StatSoft STATISTICA 6.1.478 Russian Enterprise <http://www.cwer.ru/node/61110/>

SYSTEM OF COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH SHYSOFRENIА IN VIEW OF SOMATIC COMORBIDITY**Опрѳа Ye.***Associated professor of Department of Psychiatry and Narcology
of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine***СИСТЕМА КОМПЛЕКСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ З
УРАХУВАННЯМ СОМАТИЧНОЇ КОМОРБІДНОСТІ****Опрѳа Є.В.***доцент кафедри психіатрії та наркології
Одеського національного медичного університета, Одеса, Україна***Abstract**

On the basis of the results of the complex clinical and psychopathological study of the features of clinical manifestations, perceptions of psychic and somatic illness, as well as features of social and personal functioning and quality of life of patients with schizophrenia with somatic disorders, has been developed and introduced into practice the system of complex rehabilitation in view of somatic comorbidity.

The proposed rehabilitation system is a complex of interventions that includes a combination of pharmacotherapeutic, psycho-educational, psychotherapeutic and psychosocial influence, selected in view of specifics of the psychopathological process resulting from a combination with somatic pathology. According to the results of approbation has been proved its high efficiency compared to traditional treatment.

Анотація

На основі результатів комплексного клініко-психопатологічного дослідження особливостей клінічних проявів, сприйняття психічної та соматичної хвороби, а також особливостей соціально-особистісного функціонування та якості життя хворих на шизофренію з соматичними розладами розроблена та впроваджена в практику система комплексної реабілітації хворих з урахуванням соматичної коморбідності. Запропонована система реабілітації представляє собою комплекс заходів, що включає поєднання фармакотерапевтичних, психоосвітніх, психотерапевтичних та психосоціальних заходів, підібраних з врахуванням специфіки психопатологічного процесу, що обумовлена поєднанням з соматичною патологією. За результатами апробації доведена її висока ефективність, порівняно з традиційним лікуванням.

Keywords: schizophrenia, somatic disorders, cardiovascular disorders, type 2 diabetes, obesity, complex rehabilitation, pharmacotherapy, psycho-education, psychotherapy.

Ключові слова: шизофренія, соматичні розлади, серцево-судинні розлади, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, комплексна реабілітація, фармакотерапія, психоосвіта, психотерапія

Шизофренія є одним з найбільш інвалідизуючих психічних розладів, яка? за даними сучасних досліджень? все частіше визнається системним захворюванням, при якому складні психопатологічні порушення часто поєднуються з інтеркурентними шизофренії соматичними розладами, що відзначаються майже у кожного другого хворого [1-4]. Поєднання шизофренії з соматичними розладами асоційовано зі значними негативними медико-соціальними наслідками: збільшенням рівня смертності, негативним клінічним прогнозом, погіршенням соціального функціонування та якості життя хворих [3-6]. Особливих труднощів набуває питання терапії шизофренії при її поєднанні з соматичними станами, по-перше, за рахунок інтеркурентності соматичних та психопатологічних проявів: їх взаємовпливу, нашаровуванню один на одне, нівелюванню або навпаки посиленню симптомів, по друге, за рахунок необхідності врахування особливостей фармакологічної дії психотропних та соматотропних препаратів, при їх сумісному використанні, можливих побічних ефекти та ускладнення; по-третє, особливостями психопатологічного процесу, що обумовлюють специфіку сприйняття соматичної та психі-

чної хвороби, поведінку хворого в процесі лікування. Означене вище передбачає необхідність науково досліджень в напрямку визначення особливостей психопатологічного процесу при його поєднанні з соматичною патологією та розробці на їх основі комплексних терапевтичних заходів з урахуванням соматичної коморбідності, що і стало за мету даного дослідження.

Мета – розробити та впровадити в практику комплексну програму реабілітації хворих на шизофренію з урахуванням соматичної коморбідності.

За основу при розробці програми комплексної реабілітації були використані результати комплексного дослідження клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей психотичного процесу при його поєднанні з соматичними розладами, в якому взяли участь 186 хворих на шизофренію (F20): 136 осіб з хронічними соматичними захворюваннями (50 хворих з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), 42 хворих з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2), 44 хворих з ожирінням з яких та 50 хворих на шизофренію без хронічних соматичних захворювань). Визначені за результатами дослідження особливості психопатологічного процесу

при його поєднанні з соматичними розладами (таблиця 1) виступили провідними мішенями (напрямами) при розробці запропонованої комплексної

системи реабілітації хворих на шизофренію з урахуванням соматичної коморбідності.

Таблиця 1

Клініко-психопатологічні та патопсихологічні особливості (ознаки) шизофренії, що поєднана з соматичними розладами за результатами комплексного дослідження

Ознаки	F 20 з ССЗ	F 20 з ЦД-2	F 20 з ожирінням
1	2	3	4
Клініко-психопатологічні особливості	Наявність галюцинацій, сенестопатій, гіперстезій		
	Іпохондризація		Рухова загальмованість
	Депресивна симптоматика	Депресивна симптоматика, дисфоричні розлади настрою	
	Тривожність	Збудження, імпульсивність	Аутизація та активний відхід від соціальних контактів
	Емоційна відчуженість	Порушення уваги	Превалювання негативної симптоматики (емоційна відчуженість, пасивно-апатична соціальна відгородженість, зниження комунікабельності);
особливості сприйняття психічної та соматичної хвороби	Високий рівень усвідомлення та критичності щодо психічної хвороби		Частковий рівень усвідомлення та критичності щодо психічної хвороби
	сприйняття високої загрози психічного розладу		
	сприйняття низької загрози соматичного розладу		
	ототожнення між собою соматичних та психопатологічних симптомів		
особливості соціально-психологічної адаптації	високий рівень професійної нереалізованості		
	обмеженість та звуження соціальних зв'язків		
	зниження фізичного та повсякденного функціонування, обумовлені фізичним та/або емоційним станом		
	зниження рівня якості життя у сфері власного здоров'я		
	Низький рівень комплаєнсу за рахунок недостатньої сформованості факторів, пов'язаних з пацієнтом та відношенням до медикації		

Враховуючи означені клініко-психопатологічні та патопсихологічні ознаки шизофренії, що поєднана з соматичними розладами було виділено основні стратегічні напрямки (завдання) системи комплексної реабілітації: 1) редукція психотичної симптоматики та стабілізація психічного стану хворого з урахуванням особливостей соматичного стану (психотропна терапія); 2) лікування та профілактика соматичного захворювання (соматотропна терапія); 2) формування усвідомлення пацієнтом наявності у нього психічної та соматичної хвороби водночас, з чітким розумінням проявів, симптомів та механізмів розвитку кожної; 3) формування у пацієнта навичок контролю соматичного стану (контроль соматичного симптому); 4) формування у пацієнта навичок контролю свого психічного стану

(контроль психопатологічних проявів); 5) формування у пацієнта та його оточення навичок щодо контролю стресу для запобігання провокацій запуску психопатологічної симптоматики; 6) корекція образу життя пацієнтів з врахуванням специфіки соматичної коморбідності; 7) підвищення соціальної компетентності пацієнтів. Для реалізації виділених завдань на кожному з виділених етапів в обов'язковому порядку використовувались наступні форми роботи: фармакотерапія (психотропна та соматотропна), психотерапія та психоосвіта, психосоціальна реабілітація (рисунок 1). На кожному з етапів означені форми роботи мали свої акценти та специфіку.



Рисунок 1 Напрямки та методи роботи системи

комплексної реабілітації хворих на шизофренію з соматичними розладами (умовні позначення: «+» - рекомендовано; «Х» - протипоказано). Реалізація запропонованої системи комплексної реабілітації здійснюється поетапно, відповідно фазності перебігу шизофренії та включає наступні етапи: I етап - терапія гострої фази; II етап – стабілізаційна фаза; та III етап – стабільна фаза.

Провідним завданням терапії на I етапі була редукція важкості психопатологічної симптоматики та супутніх симптомів за рахунок оптимально підібраної психотропної терапії. В якості загальних принципів вибору нейролептичної терапії при шизофренії з коморбідною соматичною патологією були виділені: індивідуальний підхід з урахуванням особливостей психопатологічного та соматичного станів; мінімальна виразність побічних нейротропних та соматотропних побічних ефектів; низька вірогідність небажаної взаємодії з препаратами соматотропної терапії; за можливістю дотримання монотерапевтичного підходу; ретельна фільтрація дози (її поступове збільшення або зменшення для визначення індивідуальної переносимості препарату, його впливу на стан пацієнта та попередження небажаних побічних ефектів).

Спируючись на отримані в ході дослідження особливості клінічних проявів психопатологічного процесу у хворих з соматичними розладами та враховуючі специфіку соматичної патології запропоновані наступні схеми фармакотерапії:

Хворим на шизофренію з ССЗ, враховуючи наявність депресивної та тривожної симптоматики та необхідність забезпечення мінімального кардіометаболічного ризику, призначались: нейролептики поєднаної дії (кветіапін, оланзапін, хлорпротиксен; аріпіпразол, амисульприд та рисперідон); антидепресанти (сертралін, агомелатин) та анксиолітики (діазепам).

Хворим на шизофренію з ИД-2, враховуючи виразність депресивної симптоматики, наявність дисфоричних розладів настрою та необхідність мінімізації впливу препарату на досягнення компенсації цукрового діабету на фоні антидіабетичної терапії призначались: нейролептики (зіпрасідон, аріпіпразол та амисульприд), антидепресанти (тразодон, доксерін, мінсерин та азафен) та транквілізатори (феназепам та діазепам).

Хворим на шизофренію з ожирінням, враховуючи переважання в клінічній картині негативної симптоматики, наявність депресивних симптомів та дисфоричних розладів настрою, а також важливість мінімального фармакогенного впливу препарату на збільшення ваги та інші метаболічні порушення призначались: нейролептик (зіпрасідон), антидепресанти (флуоксетин та бупробіон), психостимулятори (сібутрамін та амфепрамон).

Паралельно з психотропною терапією ведеться постійний контроль за соматичним станом (регулярний контроль показників тиску, ЕКГ та показників крові) та корекція соматотропної терапії лікарем загальної медицини (терапевтом, кардіологом, ендокринологом).

Психоосвітня і психотерапевтична робота використовуються інтегративно, проводяться в двох формах: індивідуальній та груповій, що орієнтовані як на пацієнта, так і на його оточення (сім'ю) та

спрямовуються на усвідомлення пацієнтом та членів його сім'ї наявності у нього психічної та соматичної хвороби водночас, з чітким розумінням проявів, симптомів, механізмів розвитку кожної та можливості контролю їх симптомів. Індивідуальна робота розпочинається з перших днів лікування та проводиться протягом всього курсу лікування лікарем-психіатром. Психоосвітня робота ведеться за наступними ключовими напрямками: надання інформації відносно особливостей, специфіки, проявів та лікування психічного та соматичного захворювань; формування навичок контролю соматичного стану (контроль соматичного симптому); контролю психічного стану (контроль психопатологічної симптоматики) та контролю стресу.

Індивідуальна психоосвітньо-психотерапевтична робота проводиться з акцентом на поведінковій терапії, метою якої є корекція способу життя пацієнта, що включає дієту, фізичну активність, режимні моменти, формування навичок турботи про себе (фізичну та естетичну поведінку по відношенню до себе).

Терапія на етапі стабілізаційної фази заключається в продовженні психотропної терапії на фоні соматотропної терапії та розширенні спектру психотерапевтичної та психоосвітньої роботи. Перевага на даному етапі терапії надається груповій психотерапевтичній роботі. Група формується з числа хворих на шизофренію з наявністю соматичної коморбідності та без неї. Критерієм відбору пацієнтів для роботи в психотерапевтичній групі є відсутність гострої психотичної симптоматики, грубих інтелектуальних порушень та неконтрольованої агресивної поведінки.

Групова психотерапія є чітко структурованою та представляє собою 12 тематичних сесій (тематика яких задається ведучим). Група є закритою з обмеженням кількості учасників від 6 до 12 осіб з фіксованою датою початку та закінчення курсу, тривалістю кожної сесії 1 час та періодичністю 3 рази на тиждень. Групу ведуть два спеціаліста: лікар-психіатр та психолог. Кожне заняття має чітку структуру та складається із ввідної (інформаційної) частини, практичної частини та обговорення. Змістовне наповнення циклу групових занять включає в себе інформацію про психічну хворобу, її причини, перебіг, прояви, прогноз, характер медикаментозної терапії та побічні дії препаратів (що надається відповідно до тематики сесії). Дві сесії присвячуються стану соматичного здоров'я, його оцінці, наявності коморбідних хронічних соматичних розладів, усвідомленню їх наявності та ризиків, впливу на психічний стан, можливостям та необхідності їх контролю, лікування та профілактики. Робоча частина сесій присвячується практичній роботі, - пацієнтів навчають спостерігати за собою, виокремлювати у себе хворобливі симптоми, відстежувати початок загострення, опрацьовуються навички розпізнання тілесних проявів, емоцій та навички турботи про себе, обговорюються способи та опрацьовуються навички контролю стресу, досліджується специфіка власного емоційного реагування та апробуються можливі інші варіанти, що дозволяють уникнути стресу або послабити його.

Для чого використовуються техніки та вправи когнітивно-поведінкової, тілесно-орієнтованої терапії та арт-терапії. Групова психоосвітньо-психотерапевтична робота окрім психоосвіти спрямована передусім на взаємодію учасників та надає можливості розширення сфери контактів, безпечної соціальної взаємодії, опрацювання комунікативних навичок та забезпечує «психосоціальну підтримку», що сприяє соціально-психологічній адаптації хворих.

На етапі стабілізаційної фази продовжується підтримуюча фармакотерапія та рекомендовано відвідування хворими груп підтримуючої психосоціальної взаємодії (з розвитку комунікативних навичок, груп взаємопідтримки та взаємодопомоги, арт-терапевтичних груп) спрямованих передусім на соціально-психологічну реабілітацію, підвищення соціальної компетентності та розширення можливостей соціальної взаємодії хворих.

В апробації запропонованої комплексної програми реабілітації хворих на шизофренію з соматичними розладами взяли участь 110 осіб з числа хворих основних груп дослідження, з яких 57 осіб (22 хворих з серцево-судинними; 18 хворих на цукровий діабет 2-го типу; та 17 хворих на ожиріння) пройшли курс лікування за означеною програмою та 53 особи (20 хворих з серцево-судинними; 17 хворих на цукровий діабет 2-го типу; та 16 хворих на ожиріння) курс традиційного лікування.

Критеріями для оцінки ефективності розробленої програми терапії служили: загальний ступінь поліпшення стану (за результатами шкали шкали загального клінічного враження CGI-I) [7]; рівень виразності психопатологічної симптоматики (за шкалою - PANSS) [8]; особливостей соціально-особистісного функціонування (за шкалою PSP) [9] та рівня якості життя хворих (за опитувальником про стан здоров'я (SF-36)) [10], що оцінювались після проведеного лікування.

Отримано, що хворі, які пройшли лікування за означеною програмою значно частіше характеризувались: «дуже значним покращенням стану» (38,6±5,4)%, порівняно з хворими, що отримували традиційне лікування (24,5±4,09)%, при $p \leq 0,05$); значно нижчими показниками виразності психопатологічної симптоматики за шкалою PANSS (50,1±0,77) балів, порівняно з хворими, що отримували традиційне лікування (63,6±0,83) балів, при $p \leq 0,05$, особливо за рахунок значно нижчих показників виразності загальної психопатологічної симптоматики (23,8±0,56) балів, зокрема депресивних, іпохондричних симптомів та соціальної відгородженості, порівняно з групою традиційного лікування (31,5±0,49) балів, при $p \leq 0,05$; а також відзначали значно вищий рівень власного соціально-особистісного функціонування (74,5±1,58) балів, порівняно з групою традиційного лікування (57,0±1,45) балів, при $p \leq 0,05$ та більш високо оцінювали рівень якості власного життя, особливо в сферах життєвої активності (67,6%), соціального функціонування (72,6%) та емоційного функціонування (75,7%), в порівнянні з хворими, що лікувались традиційно,

показники рівня якості життя яких за означеними сферами склали (55,5%, 61,4% та 63,6%, відповідно), при $p \leq 0,05$.

Таким чином, отримані дані доводять високу ефективність та результативність системи комплексної реабілітації хворих на шизофренію з урахуванням соматичної коморбідності, яка дозволяє значно покращити стан пацієнта та сприяє підвищенню рівня його соціально-психологічного функціонування. Отримані дані щодо ефективності запропонованої комплексної програми реабілітації дозволяють рекомендувати її для впровадження в практику надання психіатричної допомоги хворим на шизофренію з коморбідними соматичними розладами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Balon R. Clinical Challenges in the Biopsychosocial Interface / R. Balon, T.N. Wise / *Advances in Psychosomatic Medicine*. – 2015. – Vol. 34. – 164 p.
2. Charlson F.J. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. / F.J. Charlson et al. // *Schizophrenia Bulletin*. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
3. *Physical Health and Schizophrenia* / David J. Castle, Peter F. Buckley, Fiona P. Gaughran // Oxford University Press. – 2017. – 136 p.
4. *Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life* / I. Dieset et al. // *Span. Schizophrenia Bulletin*. – Vol. 42. – Issue 6. – 2016. – P. 1316–1319. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw028>
5. Tandon R. Medical comorbidities of schizophrenia / R. Tandon // *Digest of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 51–55.
6. Ревенок О.А. Особенности сопутствующей соматической патологии у больных параноидной шизофренией / О.А. Ревенок, Я.Ю. Марункевич // *Архів психіатрії*. – 2014. – 4 (79). – С.75–79.
7. Haro J.M., Kamath S.A., Ochoa S., et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale: A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.* – 2003. – № 107 (416). – P. 16–23.
8. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С.Н. Мосолов. – М., 2001. – 238 с.
9. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P.L. Morosini, L. Magliano, L. Brambilla, S. Ugolini, R. Pioli // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – № 101. – P. 323–329.
10. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass. – 1994. – 238 p.

PHISICAL SCIENCES

ENERGODYNAMIC THEORY OF GRAVITATION AND LEVITATION

Etkin V.

*Doctor of Technical Sciences, Professor, Advisor to the Vice-Rector for Science, Research Unit,
Togliatti State University,
Tolyatti (Russian Federation)*

ЭНЕРГОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ГРАВИТАЦИИ И ЛЕВИТАЦИИ

Эткин В.А.

*доктор технических наук, профессор,
Советник проректора по науке, научно-исследовательская часть,
Тольяттинский государственный университет,
г. Тольятти (РФ)*

Abstract

Gravity and levitation are considered as a consequence of the inhomogeneous distribution in space of the density of matter. It is shown that in the Universe there are forces of attraction and repulsion depending on the sign of the density gradient of matter. The consequences are discussed, including the generalized law of gravity, the existence of gravitational equilibrium and "strong" gravity, "gravistatic" and "gravodynamic" forces, the possibility of utilization of gravitational energy and the graviacoustic nature of light

Аннотация

Гравитация и левитация, рассматриваются как следствие неоднородного распределения в пространстве плотности материи. Показано, что во Вселенной существуют силы тяготения и отталкивания в зависимости от знака градиента плотности вещества. Следствия включают обобщенный закон гравитации, существование гравитационного равновесия и «сильной» гравитации, "гравистатических" и «гравидинамических» сил, возможность утилизации гравитационной энергии и гравиакустическую природу света.

Keywords: the nature of gravity and light; attraction and repulsion; gravitational equilibrium and stability, strong gravity and its use.

Ключевые слова: природа гравитации и света; тяготение и отталкивание; гравитационное равновесие и устойчивость, сильная гравитация и её использование.

1. Введение.

Причины возникновения и природа гравитации интересовали человечество с древних времен. Исторически первой из дошедших до нас концепций гравитации явилась вихревая модель Демокрита [1]. Он считал гравитацию «эмерджентным» свойством, возникающим вследствие появления вихрей в среде, названной впоследствии эфиром. Этой же концепции придерживался и Аристотель, который объяснял множество наблюдаемых явлений возникновением в этой среде вихрей.

С новой остротой вопрос о происхождении гравитации встал после того, как И. Ньютон на основе найденных Кеплером законов движения планет вывел свой знаменитый закон всемирного тяготения [2]. Причина в том, что в этом законе сила тяготения выступила как врожденное свойство «тяжести» тел, извечно присущее любым телам так же, как масса и инерция. Поэтому многие мыслители XVIII века, включая Декарта, Гюйгенса и Кельвина, оставались вопреки Ньютону сторонниками вихревой концепции гравитации.

Между тем еще в 1690 году женеvский математик Н. Фатио предложил простую «кинетическую» теорию гравитации, которая давала иное объяснение формуле силы Ньютона. Он предположил, что вселенная наполнена мельчайшими корпускулами,

которые движутся с очень высокой скоростью беспорядочно и прямолинейно во всех направлениях, и показал при этом, что плотность потока этих частиц уменьшается пропорционально квадрату расстояния. Его идеи, ставшие известными по переписке с учеными того времени, не пропали даром, и в 1756 году Ле Саж опубликовал основанную на его идеях «приталкивательную» концепцию гравитации. Его теория давала механическое объяснение ряду явлений, и в контексте только что открытой кинетической теории газов (В. Томсон, 1873) стала предметом повышенного интереса. Однако критики теории Ле Сажа обнаружили в ней множество слабых мест. Помимо логических трудностей отмечалось, что движущиеся тела должны были бы испытывать заметное торможение летящими корпускулами, чего в действительности не наблюдалось. Позднее Д. Максвелл (1865) и А. Пуанкаре (1908) расчетным путем показали, что в модели Ле Сажа энергия этих частиц непременно перейдет в теплоту и не только расплавит любое тело, но и испепелит все планеты. Не соответствовало астрономическим наблюдениям и отсутствие изменений траектории движения Земли и Луны, вызванных их экранирующим эффектом во время лунных и солнечных затмений. В результате уже к началу XIX

столетии модель Ле Сажа была признана несостоятельной [4].

Не выдержали проверки временем и многочисленные попытки представить гравитацию как проявление действия электромагнитных сил, хотя идеи такого рода высказывались в XIX столетии неоднократно (М. Фарадей, Дж. Максвелл, Х. Лоренц, О. Хевисайд и др.). Сторонники этой концепции исходили из сходства законов Ньютона и Кулона. Однако гравитационные силы действуют между любыми телами, в то время как электрические – только между заряженными. Во-вторых, гравитационные силы несравненно меньше электрических и проявляются в основном при наличии объектов астрономических масштабов. В-третьих, в гравитации известны только силы притяжения, тогда как в электричестве есть и силы отталкивания. В-четвертых, электрические силы зависят от скоростей тел (магнитное взаимодействие), а в гравитации такие эффекты неизвестны. Наконец, электрическое поле экранируется проводниками, тогда как гравитационных экранов не существует. Объяснить эти различия не смогла ни одна «электромагнитная» теория гравитации.

Поиски природы гравитации продолжились и в XX столетии. Наиболее успешной теорией гравитации считается ОТО А. Эйнштейна [5]. В ней постулируется, что гравитационные и инерционные силы имеют одну и ту же природу. Поэтому А. Эйнштейн предположил, что гравитация обусловлена иными причинами, а именно – деформацией самого пространства-времени. В этой связи понятие силы стало излишним, а причиной движения любых тел стала кривизна пространства. Как и в «Началах» И. Ньютона, в ОТО ничего не говорится о механизме гравитационных взаимодействий. Поэтому попытка Эйнштейна объединить гравитацию с электромагнетизмом в рамках ОТО даже в случае ее успеха вряд ли могла выяснить физическую природу таких «электрोगравитационных» сил.

Формализм ОТО породил множество ещё менее «физичных» теорий гравитации. К ним относятся квантовые, неметрические, векторные, скалярно-тензорные, многомерные, струнные и т. п. теории [6]. В них гравитационному взаимодействию приписывается как правило свое поле и своя частица – носитель этого поля. Однако если для других фундаментальных взаимодействий их материальные носители (мезоны, бозоны и фотоны) открыты и исследованы экспериментально, то каких-либо переносчиков гравитации до сих пор не обнаружено.

В связи с этим представляет интерес развитие иной, энергодинамической концепции гравитации, исходящей из новейших астрофизических данных, подтвердивших преобладание во Вселенной антипода обычной «светящейся» (барионной) материи [7]. Существование подобной среды так или иначе признавали все предыдущие теории, называя ее в разное время «эфиром», «скрытой массой», «физическим вакуумом», «полем», «темной материей», «темной энергией» и т. п. Различные модели наде-

ляли эту среду рядом противоречивых гипотетических свойств. В отличие от этого, предлагаемая энергодинамическая концепция опирается только на признанный всеми теориями всепроникающий характер этой субстанции (включая образованные из нее небесные тела) и на экспериментальный факт ее участия в гравитационном взаимодействии. Все остальные свойства этой материи, которую мы будем называть для краткости «неструктурированной» (первичной), подлежат обоснованию в рамках предлагаемой концепции. Ее цель – показать с позиций энергодинамики [8], что гравитация отнюдь не является врожденным свойством материальных тел, а возникает вследствие неоднородности Вселенной, и получить на этой основе ряд нетривиальных следствий общезначимого значения.

2. Методологические особенности энергодинамики в приложении ко Вселенной

Подобно классической термодинамике [9], энергодинамический метод исследования базируется на свойствах полного дифференциала энергии системы как наиболее общей функции ее состояния. Как и она, энергодинамика оперирует параметрами систем в целом, не разбивая континуум подобно теории необратимых процессов (ТНП) на бесконечное число условно равновесных элементов [10]. Однако в противовес квантовой механике и ОТО энергодинамика развивает, а не подменяет ньютоновскую концепцию силы.

Достигается это учетом пространственной неоднородности реальных систем в целом, в том числе Вселенной. Это позволяет ей сохранить свойственный классической термодинамике системный подход, основным достоинством которого является сохранение «системообразующих» связей, отсутствующих в отдельно взятых ее областях, фазах или компонентах. Будучи разновидностью дедуктивного метода исследования (от общего к частному), такой подход требует рассмотрения Вселенной как системы, которая включает в себя «все сущее», т. е. всю совокупность взаимодействующих (взаимно движущихся) материальных объектов. Такая система по определению закрыта (не обменивается веществом с окружающей средой), замкнута (не подвержена действию внешних сил F) и изолирована (не обменивается энергией с внешней средой). Тем не менее процессы во Вселенной не прекращаются по крайней мере в течение 14 миллиардов лет. Это означает, что она развивается, минуя состояние равновесия. В таком случае основной постулат классической термодинамики, согласно которому изолированная система достигает состояния равновесия, при котором все макропроцессы прекращаются, за конечное [9], ко Вселенной в целом неприменим. Не может энергодинамика базироваться и на постулатах локально равновесной ТНП, согласно которой элементы объема неравновесного континуума описываются тем же набором переменных, что и в равновесии [10]. Последнее обусловлено тем, что интересующие нас процессы протекают и в этих «элементах» объема.

Далее, к Вселенной как изолированной системе неприменимы понятия теплообмена и внешней работы, внешней кинетической E_k и потенциальной энергии E_p , а ее внутренняя энергия U из «рассеянной» (утратившей работоспособность) части полной энергии [9] сама становится полной энергией [8]. В таком случае все ее формы становятся составляющими внутренней энергии, а 1-е начало термодинамики, выражающее закон ее сохранения через теплоту Q и работу W , становится неприемлемым. При этом энергодинамика, в отличие от ТНП, не может исключать из рассмотрения обратимую составляющую реальных процессов. Все это потребовало построения энергодинамики на собственной концептуальной основе, решительно порывающей с предположением о сохранении локального равновесия в условиях протекания реальных (нестатических) процессов.

Методологической особенностью энергодинамики как единой теории переноса и преобразования любых форм энергии является отказ от идеализации процессов, а также от гипотез и постулатов в основаниях теории. Поэтому энергодинамика при описании свойств объекта исследования не придерживается априори какой-либо модели Вселенной и заполняющей ее материи, деля последнюю лишь на *структурированную* (барионную) и *неструктурированную* (первичную). При этом под первой понимается обычная (наблюдаемая) материя, а под второй – та преобладающая ее часть, которая участвует только в гравитационном взаимодействии и потому остается невидимой [7].

Важная роль при построении энергодинамики на таких принципах принадлежит аксиоме *различности процессов, утверждающей возможность выделять в объекте исследования независимые процессы по тем особым, феноменологически отличимым и несводимым к другим изменениям состояния, которые они вызывают*. Эта аксиома позволяет доказать «от противного» теорему, согласно которой число аргументов энергии U неравновесной системы равно числу независимых процессов, протекающих в ней. Среди них особое место занимает впервые введенный энергодинамикой класс неравновесных процессов *перераспределения* экстенсивных параметров Θ_i (массы M , чисел молей k -х веществ или фаз N_k , энтропии S , заряда Θ_e , импульса $\mathbf{P}$, его момента $\mathbf{L}$ и т.п.) по объему системы V . Отличительной чертой таких процессов является их противоположная направленность в различных частях (областях, фазах, компонентах) системы, делающая их неравновесными даже при квазистатическом (бесконечно медленном) протекании. В неизбежности таких процессов можно убедиться, выделив в неоднородном объекте исследования подсистемы с объёмами V' и V'' , в пределах которых плотность $\rho_i = d\Theta_i/dV$ любого экстенсивного параметра системы Θ_i больше или меньше средней их величины $\bar{\rho}_i = V^{-1} \int \rho_i dV = \Theta_i/V$. Тогда в силу очевидного равенства $\Theta_i = \int \rho_i dV = \int \rho_i' dV' + \int \rho_i'' dV'' = \int \bar{\rho}_i dV$ имеем:

$$\int (\rho_i' - \bar{\rho}_i) dV' + \int (\rho_i'' - \bar{\rho}_i) dV'' = 0. \quad (1)$$

Отсюда следует, что в неоднородной системе всегда имеются подсистемы (области, фазы, компоненты), в которых это отклонение $\rho_i' - \bar{\rho}_i$ и $\rho_i'' - \bar{\rho}_i$ имеет противоположный знак. Это положение, названное в [8] «принципом противонаправленности процессов», выражает сущность диалектического закона «единства и борьбы противоположностей». Он исключает возможность исследовать такого рода процессы путем алгебраического суммирования изменений в отдельных частях системы, что делает системный подход не просто желательным, но и необходимым.

Протекание в неоднородных средах процессов перераспределения требует отыскания их координат, т. е. параметров, изменение которых является необходимым и достаточным признаком их протекания. Чтобы найти их, рассмотрим общий случай перераспределения по объему системы V плотности $\rho_i(\mathbf{r}, t) = \partial \Theta_i / \partial V$ какого-либо экстенсивного параметра Θ_i (рис. 1).

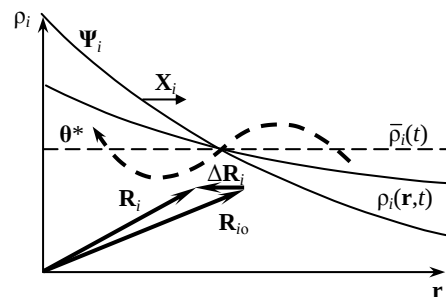


Рис. 1. К образованию момента распределения.

Этому распределению соответствуют кривые плотности $\rho_i(\mathbf{r}, t)$ и потенциала ψ_i , которые для наглядности представлены в функции радиуса-вектора точки поля $\mathbf{r}$.

Как следует из рисунка, при отклонении распределения Θ_i как количественной меры носителя i -й формы энергии от равномерного с плотностью $\bar{\rho}_i(t)$ некоторое его количество Θ_i^* переносится из одной части системы в другую в направлении, указанном пунктирной стрелкой. Такое «перераспределение» экстенсивной величины Θ_i вызывает смещение ее центра из первоначального положения $\mathbf{R}_{i0} = \Theta_i^{-1} \int \bar{\rho}_i \mathbf{r} dV$, в текущее $\mathbf{R}_i = \Theta_i^{-1} \int \rho_i \mathbf{r} dV$ и возникновение некоторого «момента распределения» $\mathbf{Z}_i$:

$$\mathbf{Z}_i = \Theta \Delta \mathbf{R}_i = \int_V [\rho_i(\mathbf{r}, t) - \bar{\rho}_i(t)] \mathbf{r} dV. \quad (2)$$

Таким образом, процесс перераспределения любого энергоносителя Θ_i характеризуется вектором смещения его центра $\Delta \mathbf{R}_i = \mathbf{R}_i - \mathbf{R}_{i0}$. Это означает, что состояние неравновесной изолированной

системы характеризуется удвоенным числом переменных состояния: $U = \sum_i U_i(\Theta_i, \Delta \mathbf{R}_i)^{1)}$. В таком случае ее полный дифференциал можно представить в виде тождества [8]:

$$dU \equiv \sum_i \Psi_i d\Theta_i - \sum_i \mathbf{F}_i \cdot d\mathbf{R}_i, \quad (3)$$

где $\Psi_i \equiv (\partial U / \partial \Theta_i)$ – усредненная величина обобщенного потенциала (абсолютной температуры T и давления p , химического μ_k , электрического ϕ , гравитационного ψ_g и др. потенциалов); $\mathbf{F}_i \equiv -(\partial U / \partial \mathbf{R}_i)$ – силы в их общезначимом понимании как градиента i -й формы энергии, взятого с обратным знаком. Все такого рода силы для изолированных систем являются внутренними, поэтому их удельные значения $\mathbf{F}_i / \Theta_i$ целесообразно называть *напряженностями* и обозначать через $\mathbf{X}_i$. В условиях $\Theta_i = \text{const}$ это соответствует выражению $\mathbf{X}_i = \Theta_i^{-1} (\partial U / \partial \mathbf{R}_i) = -(\partial U / \partial \mathbf{Z}_i)$.

Дальнейшее приложение энергодинамики состоит в использовании тождества (3) совместно с условиями однозначности (законами сохранения параметров Θ_i , уравнениями состояния $\Psi_i = \Psi_i(\Theta_i, \mathbf{R}_i)$ и переноса $\dot{\mathbf{Z}}_i = \dot{\mathbf{Z}}_i(\Theta_i, \mathbf{R}_i)$, начальными и граничными условиями). В условиях однозначности допускаются любые гипотезы, постулаты и модели, поскольку они подлежат опытной проверке. Уникальность такого метода состоит не только в том, что все фундаментальные дисциплины (включая неравновесную термодинамику) являются ее частными случаями [11], но и в том, что те следствия, которые получены до применения условий однозначности, обладают свойством непреложных истин. Рассмотрим некоторые из них.

3. Гравитация как эмерджентное свойство.

Гравитации рассматривалась Ньютоном в скалярном приближении, когда сила взаимодействия F_g двух масс M и m не зависела от их взаимной ориентации в пространстве, поскольку оно предполагалось пустым. В действительности любая сила – это вектор, так что при наличии в пространстве внешнего по отношению к телам M и m гравитационного поля $\mathbf{F}_g$ характер взаимодействия будет различным. Необходимо, следовательно, обобщить теорию гравитации с тем, чтобы отразить векторную природу гравитационного поля.

С этой целью применим тождество (3) к какой-либо области Вселенной с неизменным объемом V , масса которой $M = \rho V$ возрастает в процессе перетекания в нее вещества извне. Выражая энергию области $U = \rho_u V$ через ее объемную плотность ρ_u и используя известное из теории волн выражение для скорости распространения колебаний в упругой среде как функции ее плотности $v^2(\rho) = (\partial \rho_u / \partial \rho)$ [12], из тождества (3) при $v = c$ найдём локальный гравитационный потенциал этой области:

$$\Psi_g \equiv (\partial U / \partial M)_V = (\partial \rho_u / \partial \rho) = c^2 \quad (4).$$

¹⁾ В более общем случае, когда учитывается изменение направления вектора смещения, число степеней свободы может стать утроенным [8].

Отсюда следует пропорциональность энергии U и массы покоя M :

$$U = Mc^2. \quad (5)$$

До А. Эйнштейна (1905) это выражение относилось к эфиру как «первичной» форме материи, из которой образовались все другие формы вещества, и содержало коэффициент пропорциональности, изменявшийся в зависимости от модели от 1/2 (Н. Умов, 1873) и 3/4 (Дж. Томсон, 1881) до 1,0 (О. Хэвисайд, 1990; А. Пуанкаре, 1900; Ф. Хазенорль, 1904). [13]. А. Эйнштейн (1905) и его последователи распространили это выражение на все формы энергии и вещества независимо от его плотности, и, положив $c = \text{const}$, стали трактовать (5) как принцип эквивалентности массы и энергии.

Между тем, если учесть, что для Вселенной в целом $M, V = \text{const}$, а $c = c(\rho)$, то из тождества (3) при $d\mathbf{Z}_m = M d\mathbf{R}_m = \rho V d\mathbf{r}$ несложно найти и напряженность гравитационного поля $\mathbf{X}_g = -\mathbf{g}$ [14]:

$$\mathbf{X}_g = -(\partial U / \partial \mathbf{Z}_m)_V = -c^2(\rho) \nabla \rho / \rho. \quad (\text{м с}^{-2}) \quad (6)$$

Это выражение представляет собой энергодинамическую (векторную) форму закона гравитации. Согласно ей, гравитационное поле возникает вследствие неоднородного распределения плотности материи в пространстве, т. е. является *эмерджентным свойством, возникающим вследствие отклонения системы от однородного состояния*. При этом гравитационная сила $\mathbf{X}_g$ всегда направлена против градиента плотности вещества $\nabla \rho$ и поэтому может иметь в разных областях Вселенной различную величину и знак в зависимости от величины и знака градиента плотности материи в этой области пространства [14]. Иными словами, *гравитационные силы могут быть как силами притяжения, так и силами отталкивания в зависимости от характера распределения масс в пространстве*.

Это обстоятельство никоим образом не вытекало из закона тяготения Ньютона $F_g = GmM/R^2$. Тем не менее выражение (6) не противоречит ему. Как известно, закон Ньютона получен в предположении, что пространство между тяготеющими телами m и M пустое ($\rho = 0$), а гравитационный потенциал $\psi_g = -GM/R$ отрицателен и зависит, помимо «полеобразующей» массы M , лишь от расстояния R до ее центра, т.е. $\psi_g = \psi_g(M, R)$. Поскольку же в сплошной среде «полеобразующие» и «пробные» тела отсутствуют, выразим этот потенциал через плотность среды ρ как ее массу в «пробной» системе единичного объема V_c . При этом учтем, что в соответствии с принципом эквивалентности энергия U_g и гравитационный потенциал ψ_g сугубо положительны. Тогда в любой точке поверхности такой сферы с радиусом R_c этот потенциал будет равен

$$\psi_g = (GV_c/R_c)\rho \quad (7)$$

Отсюда с учётом постоянства выражения в скобках следует, что и напряжённость поля $\mathbf{X}_g = -\nabla\psi_g$ можно выразить в функции градиента плотности среды:

$$\mathbf{X}_g(\rho) = -(G\rho V_c/R_c)\nabla\rho/\rho = -\psi_g\nabla\rho/\rho, \quad (8)$$

Таким образом, закон Ньютона в сплошной среде также можно выразить через градиент плотности тем же соотношением (6), заменив коэффициент

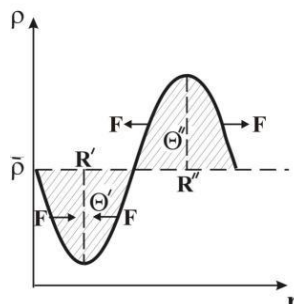


Рис.1. Волнообразование в первичной материи

пропорциональности Ψ_g на ψ_g . Однако теперь он приобрел векторную форму, в которой ускорение тяготения $\mathbf{g}$ зависит от направления поля плотности среды $\nabla\rho$. Из нее следует, что закон тяготения Ньютона является следствием векторного закона гравитации (6) для частного случая парного взаимодействия тел в пустом пространстве.

Согласно этому закону, с увеличением плотности среды ρ при прочих равных условиях силы $\mathbf{X}_g$ ослабевают, что противоречит представлению ОТО о возрастании кривизны с ростом массы. Следовательно, утверждение ОТО, что причиной тяготения является кривизна пространства, не соответствует закону Ньютона в форме (8). Вместе с тем законы гравитации в форме (6) и (8), как и энергодинамическое тождество (3), подчеркивают, что гравитация не является «врожденным» свойством вещества, заполняющего пространство. Это подтверждает правоту Р. Фейнмана, считавшего, что силовое поле – это не физическая реальность, а математическая функция, вводимые для его характеристики [16]. Прав и Э. Верлинде [15], протестующий против такой трактовки гравитации. В этом случае существующая парадигма, разделяющая материю на вещество и поле, несостоятельна.

Немаловажно, что закон тяготения в форме (6) предсказывает существование «гравистатического» равновесия при $\nabla\rho = 0$. Это условие обеспечивает устойчивость структур, в которых центры массы какого-либо скопления частиц (начиная от субатомных до метagalactic) расположены в пучностях сферической волны, где силы притяжения и отталкивания обращаются в нуль. То, что вся видимая часть Вселенной состоит из таких сферических скоплений галактик, обнаружилось совсем недавно при составлении трехмерной карты Вселенной [17].

4. Гравидинамическая энергия и сила.

Согласно закону Ньютона в форме (8), градиент плотности $\nabla\rho$, случайно возникнув в какой-либо области пространства, не меняет в дальнейшем своего знака. Это приводит к возникновению сил тяготения $\mathbf{g} = \psi_g\nabla\rho/\rho$ и дальнейшему уплотнению материи в этой области пространства. Если «приток» первичного вещества в область уплотнения V' происходит из области с объемом $V'' \gg V'$, то в последней возникает полуволна «возвышения» $\rho_1' - \bar{\rho}_1 > \bar{\rho}_1 - \rho_1''$, подобная «стоячему» солитону. Таким путем в сплошной космической среде возникают ядра будущих атомов и галактик [18]. Этот процесс может продолжаться бесконечно вплоть до возникновения «сингулярностей» (областей, где утрачивают силу все известные законы физики) и заканчивается так называемым «взрывом сверхновой», разрушающим возникшее локальное образование¹⁾.

Иная картина возникает, когда $V'' \approx V'$. Тогда между уже образовавшимися структурно устойчивыми ядрами сконденсировавшейся первичной материи образуются другие структуры типа изображенной на рис.2 стоячей волны. В условиях изотропии среды они имеют вид сферических замкнутых волн, располагающихся вокруг ядер на расстояниях, кратных длине волны, т. е. в зонах пучности волн, где $\nabla\rho = 0$ и силы притяжения или отталкивания равны нулю [18]. Эти волны и приводят к образованию тех самых оболочек вокруг ядер, которые в квантовой механике именуются «электронными облаками». Число таких структур увеличивается по мере уплотнения ядра и увеличения его массы, т. е. с «возрастом» атомов и галактик. В пространстве Вселенной такие структуры обнаружены лишь недавно [17]. В сечении они имеют вид кольцевидных скоплений звезд примерно одинакового диаметра (~ 500 миллионов парсек), расположенных вокруг центрального скопления (ядра). Близость их диаметров свидетельствует о волновой природе этих структур и не противоречит концепции их «разбегания». При этом астрономические наблюдения обнаружили и наличие их колебаний, именуемых в [19] «барионными акустическими осцилляциями первичной плазмы Вселенной». Как и обычные акустические волны, они не имеют ничего общего с волнами «кривизны пространства», предсказываемыми ОТО.

Согласно рис.2, в любом колебательном процессе происходит возвратно – поступательное смещение энергоносителя Θ' (в данном случае массы M) в обе стороны от равновесного состояния на расстояние $2|\Delta\mathbf{R}_v| = \lambda$. Оно осуществляется за период колебания, обратный его частоте ν . В таком случае средняя скорость колебательного движения массы волны M в этом процессе $v_v = \lambda\nu$, а плотность колебательной энергии составляет $\varepsilon_v = \rho v_v^2/2$ (Дж м⁻³). Если принять модуль смещения $|\Delta\mathbf{R}_v|$ за амплитуду продольной волны A_v , мы придем к известному выражению для плотности энергии волны [12]:

$$\varepsilon_v = \rho A_v^2 \nu^2/2, \quad (\text{Дж м}^{-3}), \quad (9)$$

¹⁾ Таков же и «Большой взрыв», если его не распространять на бесконечную Вселенную.

Поскольку в зоне пучности волны ее кинетическая энергия полностью преобразуется в потенциальную, равную энергии покоя, их сумма остается неизменной. Это означает, что энергия стоячих волн является частью гравитационной энергии, которую целесообразно называть *гравидинамической*. В отличие от скорости света в пустоте c , колебательная скорость v_v изменяется от 0 в пучностях волны до максимума в ее узлах, что и обуславливает возникновение при волнообразовании сил инерции.

Таким образом, если изначально неструктурированная материя обладала только «гравистатической» (чисто потенциальной) энергией $\rho_g(\mathbf{r}) = \rho c^2$, то с развитием в ней колебаний часть ее переходит в энергию колебательного движения с плотностью $\rho_g^k = \rho A_v^2 v^2 / 2 = \rho v^2 / 2$, которую целесообразно назвать *гравидинамической*. С возникновением этой составляющей $U_g^v = M v^2 / 2$, так гравитационная энергия стала функцией не только плотности среды ρ , но и средней скорости ее колебательного движения v . В таком случае в ней наряду с гравистатической составляющей силы $\mathbf{X}_g^p$, обусловленной неоднородной плотностью материи, появилась «гравидинамическая» составляющая силы $\mathbf{X}_g^v$, имеющая смысл силы инерции. Ее также можно найти из (3) как производную от плотности соответствующей (гравидинамической) энергии ϵ_v по плотности момента распределения массы $M \Delta \mathbf{R}_v = M \Delta \mathbf{r}$:

$$\mathbf{X}_g^v = - (\partial U_g^v / \partial \mathbf{Z}_g)_p = - v_v \nabla v_v, \text{ м с}^{-2}, \quad (11)$$

где $v_v = A_v v$ (м с⁻¹) – величина, играющая в процессах лучистого энергообмена роль «потенциала волны» ψ_v [20]. Направление возникающей силы инерции $\mathbf{X}_g^v$ указано на рис.2 стрелками, а ее величина определяется средней «крутизной» фронта волны. Эта сила может стать «активной» (движущей) при $\nabla v_v = \nabla A_v v > 0$ и приобрести направление, противоположное направлению гравистатической силы $\mathbf{X}_g^p$. В случае их равенства ($\mathbf{X}_g = \mathbf{X}_g^p + \mathbf{X}_g^v = 0$)

$$c^2 \nabla \rho = - \rho A_v v \nabla A_v v, \text{ Дж м}^{-3}. \quad (12)$$

наступает «гравидинамическое» равновесие, характеризующееся исчезновением гравитационной силы. От гравитационного равновесия ($\nabla \rho = 0$) оно отличается различной природой активной и «реактивной» (противодействующей) силы. Такова, в частности, левитация. С этих позиций левитанты – это люди, научившиеся управлять частотой и амплитудой колебаний своих внутренних органов подобно тому, как йоги управляют ритмом сердечной деятельности, дыханием и т. п. вплоть до их практической остановки и перехода в состояние анабиоза. Такого рода «психофизические силы» проявляются во многих явлениях (телекинез, телепатия, телепортация, полтергейз и т.п.).

5. Неэлектромагнитная природа светонесущей среды

Процесс превращения неструктурированного (первичного) вещества в структурированное (барионное) можно рассматривать как фазовый переход в

многокомпонентной системе, подчиняющийся закону сохранения её энергии ($dU = 0$). А. Эйнштейн назвал этот процесс «конденсацией» эфира. Энергия, выделяемая при таких фазовых переходах, делает температуру барионного вещества отличной от абсолютного нуля, а само вещество – способным к тепловому излучению. Сплошной характер спектра теплового отличен от спектра стоячих колебаний космической среды, что приводит к модуляции последней частотами, не свойственными ей. Кроме того, излучение барионного вещества является непрерывным, что приводит к образованию в космической среде бегущих волн и переносу ею энергии. Так космическая среда становится «светонесущей», выполняя роль, отводимую ранее эфиром.

Благодаря той же кинетической энергии колебательного движения космической среды в каждой ее полуволне возникает пара сил $\mathbf{F}_g$, направленных, как это показано на рис.2 и пропорциональных «крутизне» волны. Наличие таких сил обуславливает способность космической среды совершать работу «против равновесия» при ее превращении в барионное вещество. В результате в нем появляются новые структуры типа протонов и электронов и новые формы энергии барионного вещества U_i , в том числе кинетическая энергия относительного поступательного, вращательного и колебательного движения его частей, тепловая, деформационная, электрическая, магнитная, химическая, ядерная и т.п. потенциальная энергия. Все они образуются за счет убыли гравитационной энергии неструктурированной (первичной) материи в непрерывном процессе конденсации неструктурированной материи. Это обеспечивает барионное вещество энергией, делающей ее способной к непрерывному генерированию бегущих волн, что и делает его «видимым».

Естественно, что при этом энергия переносится не в той форме, которую она имела в барионном веществе, а в той, которая присуща светонесущей среде, т. е. в форме продольных волн плотности первичной материи. Поскольку же эта материя не обладает электромагнитной энергией, излучение представляет собой процесс превращения энергии из одной формы в другую, а не перенос в пространстве электромагнитной энергии, как это представлял себе Максвелл. Доказательством этого являются многочисленные «побочные» явления (нагрев, фотосинтез, фотоэлектрические, фотохимические, фотоядерные и т. п. эффекты), сопровождающие поглощение лучистой энергии в различных телах. Иными словами, электромагнитное излучение – это лишь часть лучистого энергообмена, при котором происходит восстановление исходной формы энергии в приемнике излучения [21].

Перейдем теперь к нахождению движущей силы лучистого энергообмена. Очевидной, ею не может быть разность температур, поскольку первичная материя, располагающая только гравитационной

энергией, температурой не обладает¹⁾. Для ее нахождения рассмотрим полную производную от энергии волны $\rho_c = \rho_g(c)$ по времени t , полагая ее функцией пространственных координат $\mathbf{r}$ и времени $\rho_c(\mathbf{r}, t)$:

$$d\rho_c/dt = (\partial\rho_c/\partial t)_\mathbf{r} + \mathbf{c}(\partial\rho_c/\partial\mathbf{r})_\mathbf{r}, \quad (13)$$

где $\mathbf{c} = d\mathbf{r}/dt$.

По своему виду и по сути это выражение представляет собой волновое уравнение в его так называемом «одноволновом» приближении, где $\mathbf{c}$ – фазовая скорость волны; $d\rho_c/dt = f(\psi)$ – функция, характеризующая ее затухание. Принадлежность этого уравнения к волновым становится особенно очевидной, если в выражении (9) пренебречь затуханием и представить его в форме:

$$(\partial\rho/\partial\mathbf{r}) = -\mathbf{c}^{-1}(\partial\rho/\partial t). \quad (14)$$

Это уравнение иногда называют «кинематическим» (в отличие от «динамического» уравнения 2-го порядка). Оно описывает бегущую в одном направлении (от источника) волну плотности первичной материи. Таким образом, для волнового переноса энергии нет необходимости постулировать существование вихревых электрических и магнитных полей, как это делал Дж. Максвелл.

Согласно (6), слагаемое $\mathbf{c}(\partial\rho_c/\partial\mathbf{r})_\mathbf{r}$ несложно представить в форме произведения потока носителя лучистой энергии $\mathbf{j}_l = \rho_A \mathbf{v}$ с гравидинамической силы $\mathbf{X}_g(c) = -\nabla_A v$, как это принято в термодинамике необратимых процессов (ТНП) [10]. Последнее означает, что для возникновения лучистого энергообмена необходим некоторый относительный сдвиг спектра излучений, т. е. некоторое его «красное смещение». Это означает, что по крайней мере некоторая часть эффекта Доплера объясняется рассеянием лучистой энергии, а не «расширением» Вселенной. С другой стороны, несложно показать, что процесс переноса лучистой энергии подчиняется тем же законам, что и процессы теплопроводности, электропроводности, диффузии и т. п. Это следует из единства феноменологических законов ТНП:

$$\mathbf{j}_i = \sum_j L_{ij} \mathbf{X}_j, \quad (11)$$

согласно которым поток любого i -го энергоносителя $\mathbf{j}_i$ (в том числе массы $\mathbf{j}_m$) возникает в общем случае под действием всех имеющихся в системе сил $\mathbf{X}_j$. Это означает, что перемещение тел, обладающих массой, может происходить за счет действия не только гравитационных сил, но электростатических, электромагнитных, акустических и т. п. сил. В частности, поток гравидинамической энергии $\mathbf{j}_g$ может быть обусловлен не только силами

$\mathbf{X}_g(c)$, но и силами $\mathbf{X}_g(\rho)$, порождающими аккрецию межгалактического вещества на поверхность небесных тел. В случае равновесия этих сил

может наступить состояние гравитационного равновесия. Его можно создать искусственно, породив в каком-либо теле градиент частоты колебаний противоположной силам $\mathbf{X}_g(\rho)$ направленности. Не исключено, что именно таким путем создают левитацию йоги, научившиеся управлять не только сердечными и дыхательными ритмами своего организма (вплоть до их исчезновения), но и создавать их перепады.

Примечательно, что преобразование гравидинамической энергии осуществляется без изменения положения небесных тел в пространстве. Это снимает запрет на создание циклических «вечных двигателей», который был наложен французской академией наук в 1775 году на основании представлений о гравитационной энергии как чисто потенциальной¹⁾ [1].

6. Существование «сильной» гравитации

Другим нетривиальным следствием энергодинамической теории гравитации является преодоление заблуждения относительно слабости гравитационного взаимодействия. Чтобы убедиться в этом, сопоставим найденный их энергодинамики гравитационный потенциал $\Psi_g = c^2 \approx 9 \cdot 10^{16}$ (Дж/кг) с ньютоновским потенциалом ψ_g на поверхности Солнца (с массой $M = 1,989 \cdot 10^{30}$ кг и радиусом $R_c = 6,9599 \cdot 10^8$ м.), где он максимален. Поскольку в соответствии с традиционной калибровкой закона Ньютона ψ_g отрицателен, будем сравнивать Ψ_g и ψ_g по абсолютной величине. Прделав несложные вычисления найдем, что для Солнца имеем $\psi_g = 1,906 \cdot 10^{11}$ Дж/кг, что меньше Ψ_g в $4,7 \cdot 10^5$ раз [14]. Это обстоятельство свидетельствует о том, что ньютоновский закон гравитации учитывает лишь незначительную часть гравитационных сил. Причина этого станет более понятной, если учесть, что любую пару тел m и M окружает космическая среда с отличной от нуля плотностью, градиент которой порождает силы не только притяжения, но и отталкивания. В таком случае результирующая этих сил для выделенной пары тел m и M приобретает характер сил тяготения только вследствие некоторого преобладания первой из них. В самом деле, очевидно, что тяготение исчезнет, если пространство между телами M и m будет заполнено однородной средой с той же плотностью, что и у этих тел. Тем самым еще раз подтверждается, что тяготение возникает лишь при наличии неоднородной плотности тел M , m и среды, когда давление на них с внешней стороны будет выше, чем изнутри. Эта разность зависит не только от градиента плотности среды, но и от размеров «полеобразующего» тела в направлении градиента плотности. Они определяют перепад давлений на пару взаимодействующих тел M и m со стороны окружающей среды, что и создает ньютоновское тяготение. Для астероидов и «малых планет» эта разность сравнительно мала, что

¹⁾ Температура космической среды, равная по современным данным 2, 74 К, обусловлена наличием в ней около 5% барионной материи с температурами до нескольких миллионов градусов.

¹⁾ Для такого случая этот запрет совершенно оправдан, поскольку изменение поитенциальной энегии в круговом процессе всегда равно нулю.

и объясняет практическое отсутствие тяготения у большинства «малых планет» и астероидов¹⁾.

То, что ньютоновские силы тяготения характеризуют только разность давлений с внешней и внутренней стороны системы двух тел M и m , объясняет причину ошибочного отнесения гравитации к наиболее слабому виду взаимодействия. Если же сопоставить потенциалы Ψ_g и ψ_g , найденные на основании одного и того же закона (6) при одинаковых значениях $\nabla\rho$, но разной плотности среды ρ (для космического вакуума она равна $\approx 10^{-28}$ г см³ и ниже, в то время как для ядер атомов $\approx 10^{18}$ г см³ и выше), то обнаружим, что первая может на 46 порядков превышать ньютоновские силы. Это свидетельствует о существовании в природе так называемой «сильной» гравитации [22], не уступающей не только электромагнитным, но и ядерным силам. Поскольку же у сил гравитации нет принципиальной разницы с силами электромагнитной природы в отношении биполярности, наличие сильной гравитации приближает нас к пониманию единства природы всех сил и открывает принципиально иной путь к созданию «единой теории поля» [23].

7. Возможность использования «гравидинамической» энергии.

Наличие у космической среды колебательной энергии, легко превратимой в любую другую ее форму, делает ее наиболее вероятным источником энергии звезд. Основанием для такого утверждения служит то обстоятельство, что весь запас энергии, расходуемый ими в процессе термоядерного синтеза, приобретен именно за счет конденсации первичного вещества. Кроме того, если энерговыделение при термоядерных реакциях ограничено относительной величиной дефекта массы $\Delta M_c/M_c$, много меньшей единицы, то относительная величина массы первичной материи $\Delta M_r/M_r$, поступающей из окружающего пространства в процессе его превращения в барионное вещество, ничем не ограничена. О том, что такое превращение осуществляется не только в космических, но и в земных условиях, свидетельствует результат испытаний водородной «царь – бомбы» над Новой Землей в 1961 г., когда облако взрыва поднялось в стратосферу на высоту 30 км и «горело» там в течение получаса, превысив расчетное энерговыделение термоядерной реакции в 10^5 раз [24].

О наличии неисчерпаемых запасов гравидинамической энергии свидетельствует появление в атмосфере Земли мощных тайфунов, смерчей и торнадо. Не вызывает сомнений и участие этой энергии в работе так называемых «сверхединичных» устройств, выходная мощность которых превышает потребляемую мощность вследствие «подпитки» их энергией, не поддающейся пока обнаружению и измерению. Согласно (11), для создания потока гравидинамической энергии в какое-либо устройство необходимо создание в нем градиента амплитуды или частоты с ее источником. В частности, разность

частот может быть вызвана электрическим разрядом, кавитацией, ультразвуком и любым другим воздействием, вызывающим смещение резонансной частоты рабочего тела. С этих позиций «генераторы избыточной теплоты» отличаются от обычных тепловых трансформаторов лишь тем, что используют не тепловую, а рассеянную лучистую энергию окружающей среды. Это объясняет возникновение «избыточного тепловыделения» при работе кислород – водородных электролизеров на обычной и тяжелой воде (Н. Слугинов, 1881 г., Ф. Латчинов, 1888 г.; В. Филимонов, 1957 г.; Р. Миллз, 1986 г.; С. Понс и М. Флейшман, 1989 г., С. Мэйер, 1991–1998 гг.); при переполаризации нелинейных диэлектриков и магнетиков (Н. Заев, 1991 г.); в вихревых теплогенераторах (Ю. Потапов, 1992); при рекомбинации водорода (У. Лайн, 1996; А. Фролов, 1998; Ж. Наудин, 1999); при плазменном и плазмохимическом диализе (Ф. Канарёв, 2001), при «сонолюминесценции» (Р. Талеярхан, 2002) и т. д. [25]. Появляется возможность объяснить «продуцирование» тепловой энергии в этих установках не «холодным ядерным синтезом», не внутренними превращениями молекул воды в «гидрино» (с переходом электронов на запрещенные квантовые уровни), не извлечением экзотической «нулевой» энергии из физического вакуума и тем более не нарушением законов сохранения, а «подпиткой» рабочих тел этих установок гравидинамической энергией. Этому способствует ее всепроникающий характер, который лишь на отдельных участках бесконечного спектра может быть ослаблен проводящими экранами, тепловой защитой и прочими средствами изоляции. Согласно (12), такой волновой энергообмен может быть инициирован естественным или искусственным понижением у приемника излучений частоты или амплитуды на любом участке спектра колебаний. Так, в частности, работают модели водяных движителей, обеспечивающих движение лодки за счет искусственно созданной разности фаз или частот электромагнитных колебаний в воде [26]. По-видимому, на этих же принципах, работают и установки В. Шаубергера [27]. Во всяком случае, такое объяснение не требует ломки существующей парадигмы и не требует подмены физики некоей «колдовской наукой». Велика вероятность и того, что именно конденсация первичного вещества обуславливает энергией реакции так называемого «холодного ядерного синтеза», которые сопровождаются появлением новых химических элементов в отсутствие обязательных для термоядерных превращений гамма-излучений [28]. Об этом же и возникновение шаровых молний, излучающих энергию в течение достаточно длительного времени (до 15 минут).

8. Эволюция небесных тел и кругооборот материи во Вселенной.

Наличие у гравитационной энергии гравистатической и гравидинамической составляющей объясняет особенности формирования из космической

¹⁾ Этим, по-видимому, и объясняются отсутствие у них атмосферы и спутников а также просчеты в программах посадки на них зондов типа «Хаябус»,

летающего в настоящее время вокруг астероида Итокава (<http://newfiz.narod.ru/maltela1.htm>).

среды небесных тел. Та часть этой среды, которая колеблется с астрономическим периодом, при уплотнении образует так называемые «черные дыры», служащие ядрами будущих галактик. До тех пор, пока плотность материи в них не достигла уровня, достаточного для начала процесса ее «конденсации», т. е. превращения ее в структурированное (барионное) вещество, они остаются невидимыми, что и оправдывает их название. Однако с началом образования в них ядер атомов, формирования вокруг них электронных оболочек и последующем объединении их в молекулы барионная материя приобретает способность к тепловому излучению и становится наблюдаемой в различных областях спектра частот. Тогда в бывших «черных дырах» появляются так называемые «джеты», выбрасывающие часть образовавшихся форм барионной материи в окружающую среду. Так образуются газо-пылевые облака, малые и большие небесные тела. По мере их дальнейшего уплотнения и разогрева в них происходит формирование более тяжелых элементов и термоядерные превращения, препятствующие дальнейшему уплотнению. Этот процесс заканчивается так называемым «взрывом сверхновых» звезд, которые правильнее было бы назвать «сверхстарыми». Этот процесс сопровождается резким всплеском светимости и может повторяться до тех пор, пока вещество звезды не окажется рассеянным в пространстве. Такие взрывы могут наблюдаться и в сингулярностях, возникших в результате сверхвысокого уплотнения скоплений галактик. Они также являются следствием принципа противоположной направленности процессов, согласно которому процессы эволюции и инволюции (деградации) происходят в разных областях бесконечной во времени и пространстве Вселенной одновременно [29]. Тем самым снимается множество противоречий, приведших к современному «кризису непонимания» в теоретической физике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дорфман Я. Г. Всемирная история физики. С древнейших времён до конца XVIII века. — Изд. 3-е. — М.: ЛКИ, 2010. — 352 с. — ISBN 978-5-382-01091-5.
2. Ньютон И. Математические начала натуральной философии. (Пер. с лат. с примеч. А.Н. Крылова. — М.: Наука, 1989. — 688 с.
3. Le Sage, G.-L. (1756), "Letter à une académicien de Dijon...", *Mercure de France*: 153-171.
4. Роузвер Н. Т. Перигелий Меркурия. От Леверье до Эйнштейна М.: Мир, 1985. — 244 с.
5. Einstein A. Die Grundlage der allgemeinen Relativitätstheorie. // *Annalen der Physik*. 354 (7). 1916. 769–822.
6. Мизнер, Ч., Торн К., Уилер Дж. Гравитация. В 3-х тт. — М.: Мир, 1977.
7. Ade P. A. R. et al. Planck 2013 results. I. Overview of products and scientific results. // *Astronomy and Astrophysics*, 1303: 5062

8. Эткин В.А. Энергодинамика (синтез теорий переноса и преобразования энергии). С.-П.: «Наука», 2008, 409 с.).
9. Базаров И.П. Термодинамика. Изд. 4-е. М.: 'Высшая школа', 1991.
10. Дьярмати И. Неравновесная термодинамика. Теория поля и вариационные принципы. — М.: Мир, 1974. 304 с.
11. Эткин В.А. Синтез основ инженерных дисциплин (Энергодинамический подход к интеграции знаний). — Lambert Academic Publishing, 2011.-290 с.
12. Crawford F. Waves. Berkeley Physics course. Vol. 3.- McGraw-Hill, 1968.
13. Whittaker E. A History of the Theories of Aether and Electricity. The Modern Theories 1900-1926, London: Thomas Nelson, 1953, p.27. /На русском яз. см. сб. [7], с. 205/.
14. Etkin V. Gravitational repulsive forces and evolution of universe. // *Journal of Applied Physics (IOSR-JAP)*. Vol.8, Issue 4.Ver.II.PP.00-00 (DOI: 10.9790/4861-08040XXXXX).
15. Verlinde E.P. (2011). On the Origin of Gravity and the Laws of Newton. // *JHEP*. 04 (29). 2011 *arXiv:1001.0785*. *Bibcode:2011JHEP...04..029V*. DOI: 10.1007/JHEP04(2011)029.
16. Фейнман Р., Лейтон Р., Сэндс М. Фейнмановские лекции по физике. Т. 6. М.: Мир, 1966. С.15).
17. BOSS: Dark Energy and the Geometry of Space. //SDSS III, 201.
18. Etkin V.A. On Wave Nature of Matter. // *World Scientific News* **69**, 220-235 (2017).
19. Eisenstein, D. J.; et al. Detection of the Baryon Acoustic Peak in the Large-Scale Correlation Function of SDSS Luminous Red Galaxies. // *The Astrophysical Journal*, 2005. **633** (2): 560.
20. Эткин В.А. О потенциале и движущей силе лучистого теплообмена. // *Вестник Дома ученых Хайфы*, 2010.—Т. XX. — С.2-6.21. Etkin V.A. To the non-electromagnetic theory of light.// *World Scientific News*, 80 (2017) 143-157
21. Salam A. Strong Interactions, Gravitation and Cosmology. //MIT Press, Cambridge, 1974.
22. Etkin, V.A. Alternative To 'Great Unification'. // *Journal of Applied Physics (IOSR-JAP)*, vol. 10(5), 2018, pp.6-15. **Doi**^10.9790/4861-1005010615
23. Адамский В. Б., Смирнов Ю. Н. 50-мегатонный взрыв над Новой Землёй. http://wsyachina.narod.ru/history/50_mt_bomb.html).
24. Эткин В.А. Теоретические основы бестопливной энергетики. — *Saarbrücken (Canada): Altaspera Publ.*, 2013
25. Иванов Ю.Н. Ритмодинамика. — М.:2007.27. Шайбергс В Энергия воды. Эксмо, Яуза, 2007, 320 с.
26. Bart S. Undead Science: Science Studies and the Afterlife of Cold Fusion. — Rutgers University Press,(2002. — 119 p.
27. Etkin V.A.. New Criteria of Evolution and Involvement of the Isolated Systems. // *International Journal of Thermodynamics (IJoT)* 2018, 21(2), pp. 120-126, doi: 10.5541/ijot.341037

HIERARCHICAL THERMODYNAMICS RULES THE WORLD TO THE EXTENT OF ITS APPLICABILITY

Gladyshev G.

*Doctor of chemical sciences, professor of physical chemistry
Principal scientist, N. N. Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences; Department
of design, Russian Academy of Arts
Moscow*

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА ПРАВИТ МИРОМ В МЕРУ СВОЕЙ ПРИМЕНИМОСТИ

Гладышев Г.П.

*Доктор химических наук, профессор физической химии
Главный научный сотрудник
Институт химической физики им. Н. Н. Семенова
Российская Академия наук;
Отделение дизайна, Российская Академия Художеств
Москва*

Abstract

Hierarchical thermodynamics is a branch of classical thermodynamics, created on the foundation of the extended theory of J.W. Gibbs. Hierarchical thermodynamics, like classical thermodynamics of systems close to equilibrium, with good approximation uses state functions to study transformations in abiogenesis and biological evolution. State functions — functions that have full differentials and tend to extreme values, are the starting position of thermodynamics. Thermodynamics does not exist without state functions. Hierarchical thermodynamics, like classical thermodynamics, cannot be refuted within its applicability.

Аннотация

Иерархическая термодинамика – ветвь классической термодинамики, созданная на фундаменте расширенной теории Дж.У. Гиббса. Иерархическая термодинамика, как и классическая термодинамика близких к равновесию систем, с хорошим приближением использует функции состояния для исследования превращений в предбиологической и биологической эволюции. Функции состояния – функции, имеющие полные дифференциалы и стремящиеся к экстремальным значениям, являются исходной позицией термодинамики. Термодинамика не существует без функций состояния. Иерархическая термодинамика подобно классической термодинамике, в рамках своей применимости не может быть опровергнута.

Keywords: thermodynamics, hierarchical thermodynamics, the principle of substance stability, chemical evolution, biological evolution, life, the origin of life, aging, Darwinism, epigenetics.

Ключевые слова: термодинамика, иерархическая термодинамика, принцип стабильности вещества, химическая эволюция, биологическая эволюция, жизнь, возникновение жизни, старение, дарвинизм, эпигенетика.

Целью настоящей работы является обсуждение положения о том, что выделение реальных квазизакрытых систем в различных иерархических структурах химического и биологического мира позволяет применять функции состояния, используемые в методах динамической иерархической термодинамики, для исследования процессов возникновения жизни, ее эволюции и старения живых существ. Кроме того, можно надеяться, что публикация этой статьи, как и других работ автора [1, 2], сократит, в меру возможного, поток исследований, содержащих ошибочные и необоснованные представления о термодинамике природных систем, которые в последние десятилетия буквально заполнили научную и популярную литературу.

Строгие математические основы равновесной термодинамики, часто называемой классической, были заложены Рудольфом Клаузиусом [3,4]. В дальнейшем термодинамика, как строгая наука, получила развитие в трудах ряда ученых, из которых, по-видимому, можно выделить имена Джозайя У.

Гиббса [5] и Константина Каратеодори [6,7]. Исходным положением равновесной термодинамики является представление о функциях состояния, т.е. функциях, которые имеют полные дифференциалы [3, 4, 8, 9]. Позже эти представления стали использоваться при исследовании систем близких к состоянию равновесия, когда можно было допустить, что функции состояния этих систем имеют реальный физический смысл [10]. Таким образом, термодинамика равновесных и близких к равновесию систем стала изучаться с общей позиции представления о функциях состояния. С этой точки зрения равновесную и близкую к равновесию термодинамику можно называть расширенной классической термодинамикой. Развитию близкой к равновесию термодинамики систем и процессов, по-видимому, мы во многом обязаны Кеннету Денбигу [10] и Ларсу Онсагеру [11].

Попытки применять расширенную классическую термодинамику к реальным природным биологическим системам вплоть до конца 70-х годов

прошлого века не приводили к успеху. Основы новой ветви расширенной классической термодинамики были заложены только в 1976-1977 годах прошлого века автором настоящей статьи [12-15]. Однако признанию и развитию работ в этой области мешали (как и в наше время) модные нереальные представления о якобы существующих в живом мире живых диссипативных структурах, находящихся вдали от термодинамического равновесия. Не смотря на то, что указанные воображаемые биологические структуры рассматривались как структуры далекие от состояния равновесия, когда использование функций состояния неприемлемы, эту область исследования стали называть «термодинамикой систем далеких от равновесия». В действительности «термодинамика» систем далеких от равновесия является кинетикой, которая оперирует некой, к тому же не измеряемой, «кинетической энтропией». Другими словами «термодинамика систем далеких от равновесия» не имеет никакого отношения к истинной термодинамике. Далекая от равновесия «термодинамика» опирается на «энтропию Ильи Пригожина», которая к тому же не достигает экстремального значения в живых системах. Это полностью лишает исследования в области биологической эволюции с указанных позиций какого-либо ясного физического смысла.

Исследования в области «термодинамики» систем далеких от равновесия сопровождалась многочисленными ошибками и пренебрежением основных положений термодинамики, что затормозило развитие науки о жизни на многие десятилетия. Более подробный анализ состояний исследований в этой сфере науки был представлен в ранее опубликованных работах автора. Итогом указанных работ является вывод о том, что с позиции расширенной классической термодинамики (равновесной и близкой к равновесию термодинамики) все исследования, связанные с самопроизвольным изменением или производством энтропии в живых системах, не делают какие-либо предсказания и лишены ясного физического смысла.

По-видимому, целесообразно также напомнить о существующих до сих пор ошибках и недоразумениях, связанных с незнанием основ классической термодинамики многими исследователями. Наиболее известным, существующим до сих пор, недоразумением является использование понятия энтропии для объяснения якобы неизбежности тепловой смерти вселенной. Дискуссии в этой области, в которых принимали и принимают участие миллионы простых людей, инициировались и продолжают инициироваться, как правило, философами, любителями науки и даже политиками. Соображения о тепловой смерти вселенной появились в основном в связи с утверждением Р. Клаузиуса и Дж. У. Гиббса: «Энергия мира постоянна. Энтропия мира стремится к максимуму». Упомянутые классики, сделали свое высказывание применительно к используемой ими модели вселенной – изолированной системе идеального газа, а вовсе не к реальной вселенной. Перенесение выводов, касающихся идеальной модели на реальную вселенную привело к

полному абсурду. Описанный случай является, по-видимому, самым наглядным примером, как вмешательство профессионально не подготовленных людей в интерпретацию достижений науки может влиять на судьбу осознания нашего мира.

Необходимо также отметить, что в середине прошлого века многие исследователи стали употреблять понятие о производстве энтропии в реальных биологических системах, когда эта функция состояния не достигает экстремального значения в упомянутых системах. Это полностью лишило термодинамику возможности делать какие-либо прогнозы, связанные с развитием и поведением живых систем. Подобная ситуация и сегодня существует в линейной «неравновесной термодинамике», которая рассматривает изменение суммарной величины энтропии – «энтропии всего мира», состоящей из изменений внутренней энтропии системы, S_i и энтропии окружающей среды, S_e . К сожалению, представленная концепция до сих пор преподается как основная термодинамическая теория, например, в ряде известных университетов России. Автор настоящей статьи полагает, что такое положение дел вряд ли будет способствовать ощутимому прогрессу в науке.

Следует также напомнить читателю, что много недоразумений возникает в связи с появлением различных видов «энтропии», которые часто имеют только лишь что общее, так это сам термин - «энтропия». Возможно также появление отдельных недоразумений в связи с использованием в общей, химической и технической термодинамике различной не общепринятой терминологии.

Относительно успехов иерархической термодинамики можно отметить, что она в меру своей применимости может быть использована для объяснения зарождения жизни, ее эволюции и старения живых существ [13-15]. Эта сравнительно новая ветвь расширенной классической термодинамики с известным приближением позволяет выявлять направленные тенденции развития живого мира и делать различные предсказания. Теория утверждает, что структуры всех химических и биологических иерархий стремятся к максимальной стабильности [16]. Это эквивалентно утверждению о том, что природа ищет минимальные значения удельной свободной энергии Гиббса образования структур на всех иерархических уровнях. Иерархическая термодинамика является физическим фундаментом расширенного Дарвинизма, который описывает явления природы с позиции принципа «вариации и селекции», действующего в мире химии и биологии [17].

Основным успехом иерархической термодинамики можно считать обоснование положения, что эволюция является самопроизвольным термодинамическим процессом развития живых систем, протекающим на фоне несамопроизвольных процессов в этих системах, инициируемых воздействием окружающей среды [18]. Если окружающая среда остается приблизительно постоянной на продолжительных этапах эволюции живого мира, биологиче-

ская эволюция направляется вторым началом термодинамики. Если в окружающей среде происходят резкие революционные изменения, тенденция развития жизни становится непредсказуемой и сама жизнь может погибнуть.

В заключительной части статьи уместно отметить, что в качестве основной направляющей силы эволюции рассматривается принцип стабильности вещества, который впервые был, фактически, представлен автором в первой основополагающей статье и ее препринте [12].

Направленность процесса зарождения жизни, биологической эволюции и старения живых существ с позиции иерархической термодинамики определяется принципом стабильности вещества. Указанный принцип, называемый также принципом обратных связей в иерархических преобразованиях живого мира, описывает термодинамический механизм взаимодействия структур смежных иерархий в реальной природе.

Для популяризации этого принципа, лежащего в основе иерархической термодинамики, автор приводил его в одной из его формулировок многократно в своих статьях. Эта формулировка звучит так: «During the formation or self-assembly of the most thermodynamically stable structures at the highest hierarchical level (j), e.g., the supramolecular level, Nature, in accordance with the second law, spontaneously uses predominantly the least thermodynamically stable structures available from a given local part of the biological system, belonging to a lower level, i.e., the molecular level (j-1), and incorporates these unstable structures into the next higher level, i.e. the supramolecular level (j) ».

В русском переводе представленный принцип звучит так: «Природа при формировании или самосборке наиболее термодинамически стабильных структур высшего иерархического уровня (j), например, супрамолекулярного уровня, в соответствии со вторым законом спонтанно использует преимущественно наименее термодинамически стабильные структуры (доступные в данной локальной области биологической системы), принадлежащие к низшему уровню, т.е. молекулярному уровню (j-1). Эти сравнительно неустойчивые структуры внедряются в следующий более высокий уровень, то есть надмолекулярный уровень (j)».

Существуют и другие определения принципа. Иногда подчеркивается, что упомянутый принцип представляет тенденцию поиска природными системами локальных и общих равновесий на всех

структурных и временных уровнях организованной материи. Также отмечается, что принцип устанавливает преобладающие направления стремления к стабильности или удаление от стабильности преобразующихся иерархических структур (например, молекулярных и субмолекулярных) в биологической эволюции, филогенезе и онтогенезе.

С позиции принципа стабильности вещества удалось объяснить известные факты обогащения азотом, фосфором, серой, а также тяжелыми элементами живых существ в ходе их эволюции [19, 20]. Эпигенетические преобразования были также интерпретированы с позиции рассматриваемого принципа [20]. Кроме того, указанный принцип позволил сделать ряд рекомендаций в области диетологии, фармакологии и науки о старении. Так, удалось обосновать, что богатые азотом соединения должны, как правило, обладать свойствами герпротекторов.

Иерархическая термодинамическая теория развивалась и совершенствовалась автором в течение четырех с лишним десятилетий. Однако основные положения теории, сформулированные в 70-х годах XX века, остались неизменными. Теория объяснила многие факты и сделала ряд подтвержденных ныне предсказаний. Все это позволяет утверждать, что иерархическая термодинамика в меру ее применимости не только не может быть опровергнута, но и в дальнейшем в меру возможного будет использоваться как действенный инструмент дальнейшего познания мира.

Заключение

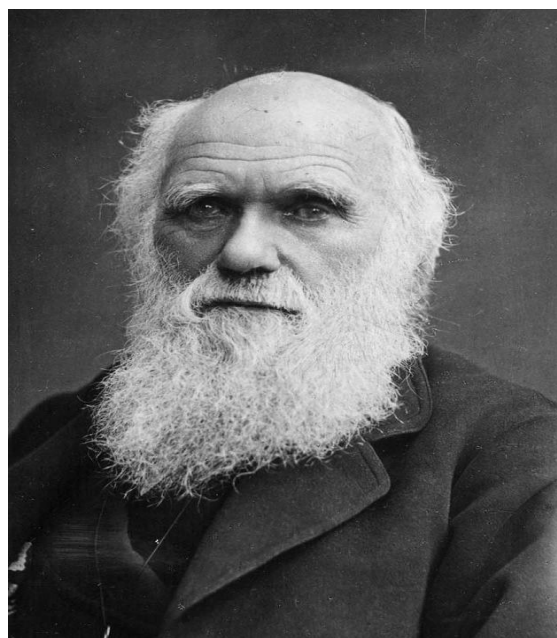
Основной вывод настоящей статьи можно представить в виде утверждения:

Иерархическая термодинамика автора настоящей статьи [12, 13], созданная на основе термодинамики Р. Клаузиуса – Дж.У Гиббса [3-5], является физическим фундаментом расширенного Дарвинизма [14, 17], правящего эволюцией химического, биологического и других типов «материальных миров» вселенной, - эволюцией опирающейся на краеугольный принцип «вариации и селекции» [21].

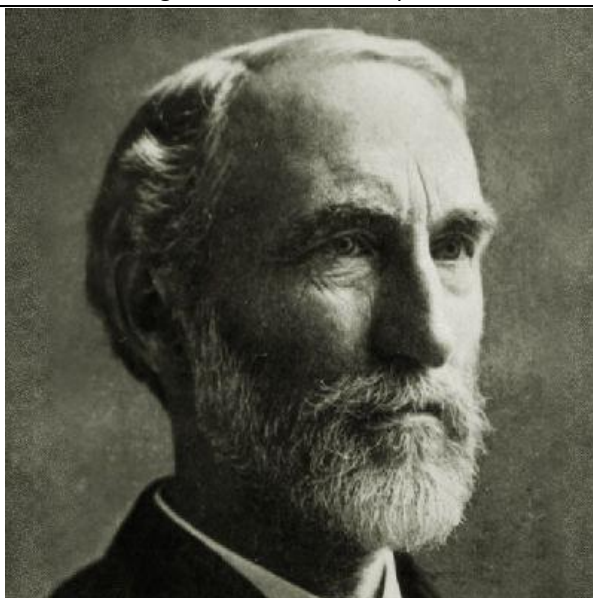
Можно полагать, что возникновение жизни и ее эволюция определяется термодинамическими свойствами элементарных частиц, атомов, молекул, супрамолекулярных образований. Процессы самопроизвольной термодинамической самоорганизации указанных образований в конечном итоге приводят к появлению полииерархических структур живой материи.



Рудольф Клаузиус



Чарльз Дарвин



Джозайя Уиллард Гиббс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gladyshev G.P. The time has come to revive and develop the classics: hierarchical thermodynamics and life, Norwegian Journal of development of the International Science, №26/2019, Vol. 2, pp. 15-20. ISSN 3453-9875 http://www.njd-iscience.com/wp-content/uploads/2019/01/NJD_26_2.pdf
2. Gladyshev G. P. Hierarchical thermodynamics - a new stage of development of classics - <http://endeav.net/news/96-hierarchical.html>
https://www.researchgate.net/publication/329923535_Hierarchical_thermodynamics-a_new_stage_of_development_of_classics_Ierarhiceskaa_termodinamika-novyj_etap_razviti_klassiki
3. Clausius Rudolf, 1858. "On the Treatment of Differential Equations which are not Directly Integrable." Dingler's Polytechnisches Journal, vol. cl., p. 29. See: <http://www.eoht.info/page/Complete+differential>
4. Clausius Rudolf, 1875. The Mechanical Theory of Heat (section: Mathematical Introduction: on Mechanical Work, on Energy, and on the Treatment of Non-Integrable Differential Equations, pp. 1-20. London: Macmillan & Co.
5. Gibbs J.W. The Collected Works of J. Willard Gibbs Thermodynamics — New York: Longmans, Green and Co., 1928. — Vol. 1, P. 55-349. In Russian: Гиббс Дж. В. Термодинамика. Статистическая механика. — М.: Наука, 1982.
6. Carathéodory, Constantin (1909). Translated by Delphinich, D. H. "Untersuchungen ueber die Grundlagen der Thermodynamik" [Examination of the foundations of Thermodynamics] (PDF). *Mathematische Annalen*. 67: 355–386. doi:10.1007/bf01450409
7. Elovshvili S. A. (Tbilisi, Georgia). On the mathematical foundations of hierarchical thermodynamics (in Russian) <http://ispcjournal.org/journals/2008/2008-1-9.pdf>
<http://www.bazaluk.com/conference/o-matematicheskikh-osnove-ierarhicheskoy-termodinamiki.html>
8. Sychev V.V., The differential equations of thermodynamics (1983) <https://www.amazon.com/differential-equations-thermodynamics-V-Sychev/dp/B0006EEB2S>
9. Sychev V. V. Complex thermodynamic systems. M.: Izd. House MEI, 2009 (In Russian).
10. Denbigh, K. G. Thermodynamics of the Steady State, 1951, 103 p. L.: Methuen.
11. Onsager Lars. The motion of ions: principles and concepts. Nobel Lecture, December 11, 1968. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/onsager-lecture.pdf>
12. Gladyshev Georgi P., On the Thermodynamics of Biological Evolution, Journal of Theoretical Biology, Vol. 75, Issue 4, Dec 21, 1978, pp. 425-441 (Preprint, Chernogolovka, Institute of Chem. Phys. Academy of Science of USSR, May, 1977, p. 46).
13. Gladyshev G.P., Thermodynamics Theory of the Evolution of Living Beings, Commack, New York: Nova Science Publishers, Inc., 1997. 142 P. In Russian: Гладышев Г.П., Термодинамическая теория эволюции живых существ, М.: "Луч", 1996.-86с. ISBN 5-7005-0545-2 (пер.) <http://creatacad.org/?id=58&lng=eng>
14. <http://www.statemaster.com/encyclopedia/History-of-thermodynamics>
14. Gladyshev G.P. On General Physical Principles of Biological Evolution, International Journal of Research Studies in Biosciences. 2017, Volume 5, Issue 3, Page No: 5-10. <https://www.arcjournals.org/pdfs/ijrsb/v5-i3/2.pdf> https://www.researchgate.net/publication/314187646_On_General_Physical_Principles_of_Biological_Evolution
15. Gladyshev G.P., Leonhard Euler's Methods and Ideas Live in the Thermodynamic Hierarchical Theory of Biological Evolution. International Journal

of Applied Mathematics and Statistics, 2007, 11, pp. 52-68.

16. Gladyshev G.P. Nature Tends to Maximum Stability of Objects in all Matter Hierarchies. Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR) Vol-3, ISSUE-3, 2017 . <https://www.onlinejournal.in/IJIRV3I3/327.pdf>

17. Gladyshev G. P., Hierarchical Thermodynamics: Foundation of Extended Darwinism. Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR), 2017, Vol-3, Issue-2, ISSN: 2454-1362.

https://www.researchgate.net/publication/314082150_Hierarchical_Thermodynamics_Foundation_of_Extended_Darwinism <http://imperialjournals.com/index.php/IJIR/article/view/4265/4085>

18. Gladyshev G.P. J Thermodyn Catal , 2017, 8: 2 DOI: 10.4172 / 2157-7544.100018, Life - A Complex Spontaneous Process Takes Place against the Background of Non-Spontaneous Processes Initiated by the Environment.

<https://www.omicsonline.org/open-access/life--a-complex-spontaneous-process-takes-place-against-the-background-of-nonspontaneous-processes-initiated-by-the-environment-2157-7544-1000188.php?aid=91824>

19. Gladyshev G.P., Thermodynamics of the origin of life, evolution, and aging, International Journal of Natural Science and Reviews. 2017. pp. 2-7. <http://escipub.com/ijnsr-2018-01-1001/>

20. Gladyshev G.P. On the thermodynamic direction of the origin of life and its evolution: A new confirmation of the theory, Journal of Norwegian development of the International Science, №26/2019, Vol. 1. ISSN 3453-9875 <http://www.njd-iscience.com/archive/>

21. Darwin, C. On the origin of species by means of natural selection. — London: Murray, 1859. — ISBN 8420656070.

№27/2019

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.1

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 12 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
 - Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
 - Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
 - Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
 - Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
 - Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
 - Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
 - Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
 - Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
 - Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
 - Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
 - Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
 - Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
 - Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
 - Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
 - Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
 - Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
 - Chan Jiang (Peking University, China)
- and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>