



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

№7/2017

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

ARCHITECTURE

<i>Egorov V.</i> THE MASS AND CONCENTRATION OF VACUUM PARTICLES. STRUCTURE AND CHARGE OF THE BLACK HOLE	4
--	---

BIOLOGICAL SCIENCES

<i>Akhmedova S.</i> MODERN ECOLOGICAL CONDITION OF THE AZERBAIJAN FORESTS	7
<i>Nosovsky A., Solovieva Z.</i> APPLICATION OF FRACTAL METHODS FOR DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE METHODS OF ESTIMATION OF PARAMETERS OF HOMEOSTASIS OF THE HUMAN ORGANISM	9

CHEMICAL SCIENCES

<i>Beznosyk Yu.</i> MODELLING THE GAS ADSORPTION OVER NATURAL AND MODIFIED ZEOLITE	14
--	----

MATHEMATICAL SCIENCES

<i>Andreeva I., Andreev A.</i> STUDY OF TRAJECTORIES OF A BROAD FAMILY OF DYNAMICAL SYSTEMS IN A POINCARÉ CIRCLE	17
---	----

MEDICAL SCIENCES

<i>Matvienko E., Khmelevskaya I., Razyinkova N., Dvoynih N.</i> LIVER DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AT TEENAGERS	19
<i>Michelson A., Kuz'mickaya E., Lebedenko E., Sazonova V., Karnushin T.</i> SOMATOTYPEOLOGICAL FEATURES OF WOMEN WITH POSITIVE RESULT OF IMMUNOCYTOCHIMIC DETERMINATION OF THE EXPRESSION OF ROCKSNER p16ink4a	23
<i>Efanova N., Michelson A., Lebedenko E., Zaika V., Efanov S.</i> MODIFIED APPROACHES TO ENDOMETRIOSIS TREATMENTS	26
<i>Lebedenko E., Michelson A.</i> OUTCOME OF OBSTETRIC DISASTERS - MOTHER'S DEATHS AND «NEAR MISS»	30
<i>Bondarenko V., Minukhin A., Lutsenko A., Kononenko N.</i> EXPERIENCE OF THE USE OF L-ARGININ IN COMPLEX WITH BETAIN IN TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION.....	35
<i>Maistrenko I., Rozdilskaya O.</i> THE STATE OF CENTRAL, CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS	40
<i>Yakovleva O., Klekot A., Zhamba A., Scherbenuk N.</i> PERSPECTIVES OF NON-INVASIVE VOLATILE MARKERS APPLICATION DETECTED IN EXHALED AIR	47

PHARMACEUTICS

<i>Borodina N.</i> PHENOLIC COMPOUNDS OF <i>SALIX</i> <i>ELAEAGNOS SCOP</i>	51
<i>Ulizko I., Trokhymchuk V.</i> CHOOSING THE BASE FOR THE CREATION OF GEL WITH DENSE EXTRACT OF LILAC FLOWERS AND MELOXICAM.....	55

PHYSICAL SCIENCES

*Yeleusinov B., Adilbekov A.,
Ormanov U., Prmaganbetova G.*

EXAMPLES FOR TASKS IN SECTION

«MECHANICS»..... 60

Sultanova F.

COMPASS AND THE HISTORY OF ITS

INVENTION..... 63

VETERINARY SCIENCES

Kundryukova U., Drozdova L., Nikonova A.

COMPARATIVE MORPHOLOGY AND

VETERINARY-SANITARY EXAMINATION OF

THE LIVER OF DIFFERENT SPECIES OF

BIRDS..... 66

ARCHITECTURE

МАССА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ЧАСТИЦ ВАКУУМА. СТРОЕНИЕ И ЗАРЯД ЧЁРНОЙ ДЫРЫ

Егоров В.

«Петровский колледж», 198095, Санкт-Петербург

THE MASS AND CONCENTRATION OF VACUUM PARTICLES. STRUCTURE AND CHARGE OF THE BLACK HOLE

Egorov V.

"Petrovsky College", 198095, St. Petersburg.

Аннотация

Объяснение физического мира может проходить с позиции существования среды заполняющей всё пространство [1 - 4]. Найдём необходимые для этого характеристики среды вакуума – массу и концентрацию частиц заполняющих пространство. Также рассчитаем заряд квантовых чёрных дыр и температуру Хокинга чёрной дыры.

Abstract

The explanation of the physical world can be based on a position there is an environment filling all the space. [1 - 4]. Let us find the necessary characteristics of the vacuum environment – the mass and concentration of particles filling the space. Also let us calculate the charge of quantum black holes and the Hawking temperature of the black hole.

Ключевые слова: масса и концентрация частиц вакуума, заряд квантовой чёрной дыры, температура Хокинга.

Keywords: the mass and concentration of vacuum particles, the charge of quantum black hole, the Hawking temperature.

Масса и концентрация частиц среды вакуума

Запишем, по аналогии с энергией ионизации атома водорода [5. с. - 65], излучаемую дейтронами гравитационную энергию:

$$W = \alpha_\gamma^2 \frac{2m_p c^2}{2}, \quad (1)$$

где α_γ - коэффициент связи между излучаемой гравитационной энергией и энергией покоя дейтрона. Энергии (1) соответствует гравитационный потенциал:

$$\varphi_\gamma = \frac{W_\gamma}{2m_p} = \frac{\alpha_\gamma^2 c^2}{2}. \quad (2)$$

$$\frac{\gamma m_p^3 c}{\pi \hbar} = m_\gamma c^2,$$

Формула (5) определяет массу частиц среды вакуума – «гравитонов», как частиц идеального газа. Из формулы плотности [6. с. - 41] и массы частиц вакуума (5) найдём концентрацию частиц вакуума:

$$n_\gamma = \frac{\rho_e}{m_\gamma} = \frac{48m_p^3 c^3}{\hbar^3} = 5,16 \cdot 10^{48} \text{ м}^{-3}. \quad (6)$$

Строение квантовых чёрных дыр

Структура квантовой чёрной дыры подобна структуре ядра. Элементами структуры являются частицы подобные протону. Диаметр таких частиц возьмём равным толщине трубки протонов [7. с. - 129]. Заменяя в полученной формуле магнитную

Запишем потенциал (2) по определению гравитационного потенциала:

$$\varphi_\gamma = \frac{\gamma 2m_p}{4\pi r_n} = \frac{\gamma m_p^2 c}{2\pi \hbar}. \quad (3)$$

Сравнивая формулы (2) и (3) находим квадрат гравитационного коэффициента связи:

$$\alpha_\gamma^2 = \frac{\gamma m_p^2}{\pi \hbar c} = 1,88 \cdot 10^{-39}. \quad (4)$$

Подставим (4) в (1) и сравним гравитационную энергию излучения с энергией покоя частиц вакуума - m_γ :

$$m_\gamma = \frac{\gamma m_p^3}{\pi \hbar c} = \alpha_\gamma^2 m_p, \quad m_\gamma = 3,145 \cdot 10^{-66} \text{ кг}. \quad (5)$$

постоянную, найденную в [9. с.- 122], получим диаметр частиц:

$$\delta = \frac{\mu_0 q_e^2}{64\pi^3 m_p} = \frac{\alpha \cdot \hbar}{16\pi^2 m_p c}. \quad (7)$$

Трубки частиц имеют радиус 0,5 δ , выходят на шаровую поверхность. Зная радиус квантовых чёрных дыр [8, с. - 105] найдём максимальное количество частиц уместающихся на поверхности квантовых чёрных дыр («тартаронов – тартонов»):

$$N = \frac{\pi^7 \cdot 2^{11}}{\alpha^2 \sqrt{3}} = 6,703 \cdot 10^{10}. \quad (8)$$

Учитывая размеры квантовой чёрной дыры и размеры трубок подобных протону, заметим, что

трубки перпендикулярны поверхности, а внутреннее пространство заполнено частицами вакуума. Объединение трубок осуществляется магнитным полем частиц.

Заряд чёрной дыры

Частицы - тартоны, создающие квантовые чёрные дыры, находятся в гравитационном поле других частиц и квантовых чёрных дыр. Если считать, что все характеристики частиц зависят от гравитационного потенциала, то не будет меняться только потенциал частиц. При этом циклическая частота прецессии частиц будет равна нулю. Это возможно при совпадении оси вращения частицы с осью её симметрии.

Следовательно, гравитационное поле создаётся не изменением характера движения частиц вакуума около тела и изменением давления среды вакуума, а разряжением в гравитационных трубках, создаваемых частицами. Гравитационное поле чёрной дыры подобно электрическому полю заряженной оболочки. Из сравнения энергии электрического и гравитационного полей найдём заряд квантовой чёрной дыры:

$$q_\gamma = \frac{\gamma M_0 m_p}{k q_e}. \quad (9)$$

В формулу (9) подставим выражения гравитационной постоянной [5, с. - 5], массы квантовой чёрной дыры [8, с. - 105] и постоянной в законе Кулона k из [9, с. - 6], получаем величину заряда:

$$q_\gamma = 32\pi^2 \eta \cdot q_e \approx \frac{\pi}{\alpha} q_e. \quad (10)$$

Заряд чёрной дыры найдём через концентрацию квантовых чёрных дыр на её поверхности [8, с. - 105]:

$$q_{ч.д.} = R_{ч.д.} \cdot \frac{m_p c}{2\alpha \hbar} q_e = \frac{1}{2\alpha} \cdot \frac{R_{ч.д.}}{r_p} q_e. \quad (11)$$

Из формул (8) и (10) следует заряд тартонов –

$$q_t = \frac{\alpha \sqrt{3}}{\pi^6 2^{11}} q_e. \quad (12)$$

Как заставить частицы – тартоны, подобные протону, иметь только одну ось вращения? Оси совпадут, если повернуть спин частицы к оси циклической частоты на 60° . Для этого необходимо совершить работу равную –

$$A = \frac{2}{3} \pi^2 m_p c^2. \quad (13)$$

Очевидно, что частицу нужно повернуть в электрическом поле, а оси устанавливать в одном направлении силами, перпендикулярными к электрическому полю, то есть магнитным полем. Такие поля могут быть созданы в нейтронных звёздах. Нейтронные звёзды источники квантовых чёрных дыр.

Температура Хокинга

Если чёрная дыра вращается, то у вращающихся трубок частиц - тартонов, составляющих оболочку чёрной дыры, появляется составляющая скорости, подобная её движению в магнитном поле. Радиус относительного вращения частиц среды бу-

дет равен радиусу Шварцшильда [8, с. - 105]. Частицы, находящиеся на оболочке чёрной дыры, также двигаются по этому радиусу. Зная радиус чёрных дыр и массу M , массу M_0 [8, с. - 105] и заряд квантовых чёрных дыр (10) запишем, необходимую индукцию магнитного поля для данного движения:

$$B = \frac{M_0 v \cdot c^2}{2\gamma \cdot q_\gamma M}. \quad (14)$$

В формуле (14) v прецессионная скорость, но с учётом формулы (9.1) из работы [7], то в гравитационном поле, получаем, что $v = c$. Частицы, находящиеся в магнитном поле, испытывают Ларморову прецессию. Заменяя индукцию магнитного поля на (14), получаем:

$$\omega_a = \frac{B q_\gamma}{2M_0} = \frac{c^3}{4\gamma M_0}. \quad (15)$$

Трубки тартонов, подобно протонам, обладают индуктивностью и ёмкостью. Циклические частоты трубок [7, с. - 128] в 2π раз меньше собственной частоты. Так как тартоны не меняют своего положения в квантовой чёрной дыре и вращаются вместе с чёрной дырой, то Ларморова частота прецессии одновременно является и циклотронной частотой:

$$\omega'_a = \frac{c^3}{8\pi \gamma M}. \quad (16)$$

Сравним тепловую энергию излучения с энергией циклотронного излучения:

$$\langle \bar{E} \rangle = kT = \omega'_a \hbar, \quad T = \frac{\hbar c^3}{8\pi \gamma k M} = \frac{\hbar c}{8\pi \gamma k R}, \quad (17)$$

$$T_0 = \frac{mc^2}{8\pi^2 k} \approx 1,379 \cdot 10^{11} \text{ К}. \quad (18)$$

Формула (17) определяет температуру чёрной дыры Хокинга, где k – постоянная Больцмана. В пределе, для квантовой чёрной дыры, получаем температуру – (18). Если квантовая чёрная дыра будет вращаться, то она должна «испаряться». При движении одиночные частицы квантовой чёрной дыры будут испытывать прецессию [10, с. - 326], и вновь превращаться в протоны.

В работе предложен вывод массы частиц среды вакуума и их концентрации, рассчитан заряд чёрных дыр и квантовых чёрных дыр, предложен вывод температуры Хокинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. M. Faraday, Experimental Researches in Electricity. V.3. Ed. USSR Academy of Sciences, in 1959 - 835 pp.
2. J. Thomson. J. Electricity and matter. - Moscow-Izhevsk: NITs "Regular and chaotic dynamics". 2004. - S. 264.
3. Kasterin NP Generalization of the basic equations of electrodynamics and aerodynamics. M.: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1937
4. Chernin A.D. Dark energy and universal antigravitation. UFN, t. 178, № 3, pp. 267 – 300. (2008)
5. Вихман Э. Берклевский курс физики. М: Наука, 1974, т.4. – С. 416.

6. Egorov V.A. Hubble's Law. Acceleration of galaxies. The cosmological constant. Moscow, «Cognito», 30/09/2016 (часть 2), p.- 108.
7. Егоров В.А. Природа квантовых явлений. Кинетические модели взаимодействий элементарных частиц и ядер. Санкт-Петербург. РЕНОМЕ, 2015 г. 216 стр.
8. Егоров В.А. Квантовые чёрные дыры. Деформация пространства. Москва, «Cognito», 31/01/2017, с.- 144.
9. Egorov V.A. Gravity and magnetic constants. St. Petersburg, «Рyxis», № 2(1), 2016. – 156 p.
10. Егоров В.А. Применение модели взаимодействий Фарадея к объяснению квантовых явлений. СПб. Изд. Политехнического университета. Сбор.трудов. 2010, т. 1. С.-488.

BIOLOGICAL SCIENCES

MODERN ECOLOGICAL CONDITION OF THE AZERBAIJAN FORESTS

Akhmedova S.

*Ganja State University, Ganja/ Azerbaijan
Department of Environment and Nature Protection,
Head of Department*

Abstract

Works in the field of protection of forests and planting new forest areas in Azerbaijan is continuing intensively. Reforesting and protective forests is continuing to be increased in lowland areas without forest.

Current state of our forest requires strict reservation, protection, restoration and sustainable use of the green areas. At present, in all natural zones of the country anthropogenic change in forest cover and interference of vegetation zones is observed. A person can accelerate this process only with active interference to the life of the nature with his own intelligence and labor.

Keywords: Wood protective strips, coniferous forests, the tundra flora of Azerbaijan, restoration, mountain forests.

Introduction. Forests have unparalleled significance in natural metabolism and biological energy turnover.

Forests prevent the soil from the spread of soil erosion by wind and by water, prevent the water amounts effectively of chemical, biological, organic and heat pollution, fulfill sanitary- hygienic function of the rapid development of industrial cities and the increase in the urban population and mainly, being supply of the Earth enriches the environment with oxygen. For the past 200 years, the world's forest area has increased more than twice. Currently, world forests are 3 billion and 30 million hectares and it arranges 29% of total of the total area.

In the past (XVIII - XIX centuries) 35% of Azerbaijan territory was covered by forest. Right- now the figure is 11.8% of the territory of Azerbaijan. The total area of Azerbaijan forests is 1213.7 thousand hectares. Rooty timber reserve is 148.8 million m³. The area covered with forest is 1021 hectares and about 0.12 hectares of forest area is falling per capita of population. This figure is 4 times (0.48 ha) less than the accepted worldwide average figure. According to international standards each residents should be fall per 0.25- 0.26 hectare forest area, it means about 20% of our lands to be covered with forests [2; 3].

Forests in the Republic of Azerbaijan territorially distributed non- evenly. Thus, 58.7% of forest is in the Caucasus, 34.2% in the Lesser Caucasus, 14.6% in Lankaran- Talish region, and 20% is in low- lying area (including the Nakhchivan Autonomous Republic). The forest areas of our country is distinguished by the richness of species of trees and shrubs. Both economic and scientific significance of these species is high. 270 of endemic and 70 of relict species growing in Azerbaijan spread in forests. 150 species of wild fruit plants belonging to 1536 breeds are available in our forests. There are hundreds of tons wild fruit crop on these trees. In our country distribution of forests according to the age is different. Thus, young forests arrange 11.2% of the area covered by forest, middle aged trees arrange 63.3%, younger trees arrange 13.4%, mature and old

forests area 12.1%. Distribution of forests according to the density is also different. 13.7% of the forests of the Republic is of low (0.3- 0.4) density, 2.62% is of the average (0.5- 0.6), 18,3% is of normal (0,7-0,8), and 2,62% is of high (0,9 -1,0) density. The average density of the forests was set in 0.56 [1,3].

At the time, Hirkan type forests had been widespread in all the mountains of the Republic, and then due to the change in physical- geographical condition they were replaced by modern forests. At present, Hirkan- type forests mainly remained in the territory of Lankaran [4].

On the southern slope of the Greater Caucasus in all mountain forest zones forest cover has been more intensively subjected to anthropogenic changes. So, in Pirsaaatchay basin upper mountain forest zone had been destroyed completely and middle mountain forest zone stayed only on the right beach slope.

In the subalpine zone of the Lesser Caucasus Mountains (Gadabay, Dashkasan, Kelbajar, Lachin) and in mid- mountain- forest zone due to the topography of the area is relatively quiet, settlements are mainly concentrated in this area. In this regard, unlike the Greater Caucasus, together with cattle- breeding the development of agriculture also played a major role in descending of the lower border of the forest climate. Therefore, the upper border of the forest in the Lesser Caucasus Mountains has been undergone a tremendous change in anthropogenic. As a result of the combined effects of long-term agricultural and livestock forest is almost nowhere remained in its natural border. Sub-alpine type forests are completely broken in many place, they were replaced by the mountain grass, bushes or rocks and stony places. Thus, the percentage of forest in this area fell sharply [1.3].

In Lankaran - Astara region the upper boundary of the forest passes mainly 1500-1800 m above sea level. Lankaran eco- geographical region is characterized by very favorable natural environmental indications. Its reproductive resource according to oxygen is behind

only from the Greater Caucasus. 40% of the forests belongs in the area belong of the forest fund. This is equivalent to 14.5% of the forest fund.

In any case, the most alarming is the current situation of rare forests. In our Republic only 30% of the 34 rivers that are under the fear of flooding covered with forest [1,3,5].

At present, the condition of high mountain forests and the withdrawal of the upper border of the forest are of great concern. This case also threatens forests and agricultural areas that situated in the lower places. Thus, surface water flows, clefts arising on the upper boundary of the forest, damages forests that located below them, as a result, water regime violated in the mountains and condition appear for restraining of devastating floods. Therefore, the restoration of the upper border of the forest is an important measure in environmental protection.

In addition to mountain forests, the importance of arid and plain forests is also extremely high in the ecological environment of the country. Though arid-type forests less in area, the area they spread is very wide. This shows that, such kind of forests had spread in large areas in former times. In the foothill zones of the Republic that arid forests sprawling, the population was intensively engaged in farming and cattle-breeding since ancient times. In this regard, primary arid type forest cover had undergone a radical change here. Arid type forests are mainly consists of juniper sparse woods [3].

Depending on the landscape, soil producer rocks and intensity of economic activity anthropogenic degradation and change of juniper forest going in different directions. Though juniper spread area is wide in Azerbaijan, its area covered by forests is 12,000 hectares. This forms 1.5% of the total forest area of the country.

In comparison with arid forests the fate of the lowland forests of Azerbaijan had been more miserable. These forests had intensively been broken during the XIX and XX centuries. The process continues, even a little, at this and other reasons. The great scientist, academician Hasan Aliyev had major role in establishment of forest belts. Hasan Aliyev was one of the scientists who came to the call of the nature. Heydar Aliyev walked every inch of our homeland and said about our forests: "Forest is our wealth, forest is our being and is a part of our daily life."

Or "it is a clear reality that, if forest, the green belt of the Earth is not exist for a moment, it means, the mankind is also not exist."

Low-lying forest scrubs are highly developed in all plain forests, but in sparse forest areas shrub species are not more common. The condition of forests in Azerbaijan is still continues to be miserable though several measures and a forestation work have been implemented in recent years. Currently, 18 thousand hectares area along the Kura, which is covered with forest stretches only in 90- 100 km distance. It means that 700-800 km area along the Kura River deprived of the forest and the main focus should be directed to protection and restoration of existing forests.

Current state of forests demands strict protection of green areas, rehabilitation and rational use.

At present, anthropogenic changes in forest cover and mixing of the vegetation zones are observed in all natural zones of the country. As a result of Armenian aggression against our country considerable forest territories seriously damaged (246 thousand hectares of forest have been cut down and looted), cutting of valuable tree species in areas brought the protection of biodiversity to critic situation.

In different regions of Azerbaijan where cattle grazing is continuous, there retreating of the current upper boundary of the forest is also continuous. In the areas where human activity is ceased although the forest trying to find their past limits, this process is going very slowly in many places. In "Eller oyugu" reservation pine has increased the number of its population as a result of the recent natural regeneration [5].

Long-term acute struggle is required for the "victory" of the forest over the meadow plant. A person can accelerate this process only with active interference to the life of the nature with his own intelligence and labor. From this point of view, creating artificial forests is one of the most important issues.

During 2010th "Year of Ecology" 2 million trees have been planted throughout the country. Partial assistance to the natural restoration was provided with this.

Intensive works is continuous on the direction of planting new forests and protection of forests in our country. According to the information of the Ministry of Ecology and Natural Resources, the amount of reforestation and protective forests is expected to be increased over and again. In this direction, large-scale studies are planning to be carried out for restoration of riparian forests which located in the valley of the Kura and Araz rivers.

One of the vast areas of the forests is the slopes of the Lesser Caucasus Mountains. Here forests cover the north, north-eastern and eastern slopes of the main mountain branches. Only in the South-Karabakh region the forest tract breaks and does not reach to the Iranian border. Besides that, forests are found in the Nakhchivan Autonomous Republic and in Shahbuz region mountain slopes in the form of islet.

One of the vast forest tracts covers Talish mountain slopes. Here forests are spread in Astara, Lankaran, Lerik, Masalli, Yardimli, Jalilabad and partially Bilasvar regions. A small part of forests stretches along the Kura-Araz rivers and covers the area in the form of Tugay type tract.

Despite of the rich structure of the Azerbaijan tundra flora, the main a forestation species are in decline. The forests of Azerbaijan mainly consist of broad-leaved species [6].

Coniferous forests (juniper and pine) form only 1.6% of the territory of Republic which is covered by forest.

The area covered with forest distributed approximately as following according to the dominion species: 0.4% pine-juniper-2.37%, beech-31.68% 223.4% oak, hornbeam, 26.01% ash, 0.01%, 0.22% birch, poplar - 3.58%, 1.8% alder, linden, 1.71%, 1.1% elm and other species have been found to be 7.95%. Despite the different composition of forests, broad-leaved forests are mainly formed by beech, oak and

hornbeam species. 85.5% of the territory covered by forests accounts for these three species. Most of the forests (85%) of Azerbaijan are indispensable for soil protection, water purification and climate purifying significance.

According to the results of our research we can say that, Azerbaijan forests have specific regulations for the distribution of the forests according to heights. Thus, the northern slopes of the mountain are dominated by forests of oak-hornbeam. In low mountain altitude less productive oak, elm, ironwood forests, in high mountain altitude relatively productive forests of oak-hornbeam and in the upper mountain forest zone there is a higher productive oak-hornbeam forest. In the area where forest belts unite with the Subalpine belt, less productive birch and low curved bole beech forests are found. Such objective lows have pertains in Talish, the Greater and Lesser Caucasus Mountains [7].

Although a wide range of issues covering Eco ethical aspect of the use of forest resources, the main focus must be directed to the conservation of the existing forest and restoration work in the current phase. Surely, legal, administrative, economic, etc. measures are also planned for the protection of forests.

Thus, although the protection and restoration of the forest fond, which is an invaluable wealth of the country is a system of concrete measures, the solution of eco ethical problems of its use require to take serious steps [3].

The study of biological and ecological characteristics of species of trees and shrubs which grows in the regional areas of Azerbaijan forests and brought from outside of the country and the use of these species in the forest restoration, landscaping work is considered expedient.

REFERENCES:

1. Aliyev C., Akberova Z., Biodiversity. Baku, 2008
2. Aliyev H.A., Agitation. Baku 2002, 175p.
3. Akhmedova S.Z., Global environmental problems and forecasting. Ganja-2016. 246 p.
4. Memmedov Q.S. Khalilov M.Y., Azerbaijan forests. Baku: Science, 2002, 472p.
5. Yusifov E.T., Hacıyev V.C., Hirkan biosphere reservation. Baku. 2004, 167p
6. Prilipko L.I., Forest plants of Azerbaijan. Baku. 1954, 488 p.

www.com.gov.az

УДК 576.8.078: 663.1

ПРИМЕНЕНИЕ ФРАКТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Носовский А.М.

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

Соловьёва З.О.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ГНЦ РФ- ИМБП РАН, Москва

APPLICATION OF FRACTAL METHODS FOR DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE METHODS OF ESTIMATION OF PARAMETERS OF HOMEOSTASIS OF THE HUMAN ORGANISM

Nosovsky A.

Doctor of Biological Sciens, leading staff scientist, Institute of Biomedical Problems, Moscow

Solovieva Z.

Candidate of Biological Sciens, senior staff scientist, Institute of Biomedical Problems, Moscow

Аннотация

Работа посвящена разработке эффективных методов анализа физиологических экспериментальных данных, а также подходов к вычислению стохастических характеристик в нелинейных диссипативных динамических системах.

Abstract

The work is devoted to the development of effective methods for analyzing physiological experimental data, as well as approaches to calculating stochastic characteristics in nonlinear dissipative dynamical systems.

Ключевые слова: фрактальная размерность, корреляционная размерность, энтропия, иммунологические показатели.

Keywords: fractal dimension, correlation dimension, entropy, immunological parameters.

Введение

Анализ результатов различных экспериментов с участием здорового человека [1] приводит к пониманию важности "принципа инвариантных отношений", как одного из основных законов биологии, заключающегося в том, что отдельно взятые физио-

логические, биохимические, морфологические показатели организма, изменяясь под действием различных факторов, вступают в многомерные взаимодействия, но формируемая ими геометрия (метрика) пространства остаётся постоянной на всем протяжении постнатального онтогенеза [2]. Оче-

видно, что по степени деформирования этого пространства можно количественно судить о чувствительности физиологической системы, её способности сохранять паттерн многомерных взаимоотношений или изменять свою реакцию в ответ на воздействующие факторы. Этот принцип основывается на представлениях о целостности организма, его пространственно-временной определённости и многофакторности его взаимодействия с окружающей средой. По-видимому, преимуществом такого подхода является возможность количественного сопоставления реакции различных систем организма на те или иные воздействия в единой системе координат.

Настоящая работа посвящена разработке эффективных методов анализа физиологических экспериментальных данных, а также подходов к вычислению стохастических характеристик в нелинейных диссипативных динамических системах. В работе рассматриваются основные типы вычисляемых характеристик: фрактальная размерность, корреляционная размерность и энтропия. Известно, что каждый из них позволяет установить общий характер изменений (движения) в системе, как-то: периодическое ли это движение, квазипериодическое, динамический хаос или просто шум. В основу разработки положен ряд ставших уже классическими методов. Однако следует признать, что большинство из существующих алгоритмов дают надежные результаты только в случае, когда известна математическая модель динамической системы (в частности при анализе модельных данных).

Целью работы являлась адаптация алгоритмов к реальным экспериментальным данным для повышения скорости выполнения вычислений, увеличения максимального объема обрабатываемых данных, повышения помехоустойчивости алгоритмов.

Задачей данной работы была оптимизация алгоритмов (в том числе известных) для получения устойчивых результатов при анализе экспериментальных данных.

Экспериментальная часть

Для решения этой задачи, во-первых, необходимо введение определения фрактальной размерности DF произвольного аттрактора в n -мерном фазовом пространстве по Колмогорову-Хаусдорфу [3, 4]:

$$K_1 = -\lim_{\tau \rightarrow \infty} \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{m\tau} \sum P(s_1, \dots, s_m) \ln P(s_1, \dots, s_m) \right] \quad (4)$$

Характерное время, на которое может быть предсказано поведение системы, обратно пропорционально энтропии Колмогорова. Если энтропия достигает нуля, то система становится полностью предсказуемой. Так будет в случае регулярных процессов. Для истинно случайных процессов энтропия неограниченно велика. Энтропия системы в режиме странного аттрактора положительна, но

$$D_F = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} [\ln M\{\varepsilon\} / \ln \{1/\varepsilon\}] \quad (1)$$

где $M\{\varepsilon\}$ (минимальное число n -мерных кубиков с ребром - ε , необходимых для покрытия аттрактора). Применив это определение для вычисления размерности точки, линии и поверхности, легко убедиться в привычных значениях 0, 1 и 2 соответственно.

Еще одним представителем класса вероятностных размерностей является корреляционная размерность D_C , определяемая следующим соотношением [5, 6, 7]:

$$D_C = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} \left[\frac{\ln \sum_{i=1}^{M\{\varepsilon\}} p_i^2}{\ln \varepsilon} \right] \quad (2)$$

где p_i^2 - вероятность того, что пара точек аттрактора принадлежит i -му кубику. Корреляционную размерность можно представить в виде:

$$D_C = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} [\ln C\{\varepsilon\} / \ln \varepsilon] \quad (3)$$

Таким образом, размерность D_C определяется значением корреляционного интеграла $C\{\varepsilon\}$, характеризующим относительное число пар точек x_i, x_j , удаленных на расстояния

$$r_{ij} = \rho(x_i, x_j) \leq \varepsilon.$$

Далее следует произвести разбиение фазового пространства, включающего в себя аттрактор, на $M\{\varepsilon\}$ непересекающихся n -мерных кубиков с ребром $\{\varepsilon\}$. Проведем m последовательных измерений, следя за фазовой траекторией и через равные промежутки времени ε отмечая кубики s_i , в которых побывала траектория. При каждом независимом испытании получим конкретную реализацию в виде последовательности кубиков $s_1, \dots, s_m$. Пусть нам известны вероятности $P(s_1, \dots, s_m)$ появления всех возможных последовательностей кубиков. Тогда энтропия Колмогорова определяется следующим образом [3, 8, 9]:

имеет конечное значение. Числовое значение энтропии является количественной характеристикой степени хаотичности системы.

Можно ввести понятие обобщенной энтропии Реньи как динамического аналога обобщенной размерности Реньи [6]:

$$K_1 = -\lim_{\tau \rightarrow \infty} \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{m\tau} \sum_{s_1, \dots, s_m} P^q(s_1, \dots, s_m) \ln \sum_{s_1, \dots, s_m} P^q(s_1, \dots, s_m) \right] \quad (5)$$

В частных случаях, при $q=0$ получаем определение топологической энтропии K_0 , при $q=1$ - энтропии Колмогорова K_1 , при $q=2$ - корреляционной энтропии K_2 .

Экспериментальные данные представлены содержанием иммунологических показателей в десневой жидкости участников 5 экспедиций на МКС и 14 добровольцев, находившихся в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии. При проведении исследований забор проб десневой жидкости осуществлялся в следующих местах: снаружи между 1 и 2 резцами справа, слева, на верхней и нижней челюсти. Пробы отбирались стерильным тампоном, который прикладывался к месту отбора на 2 минуты.

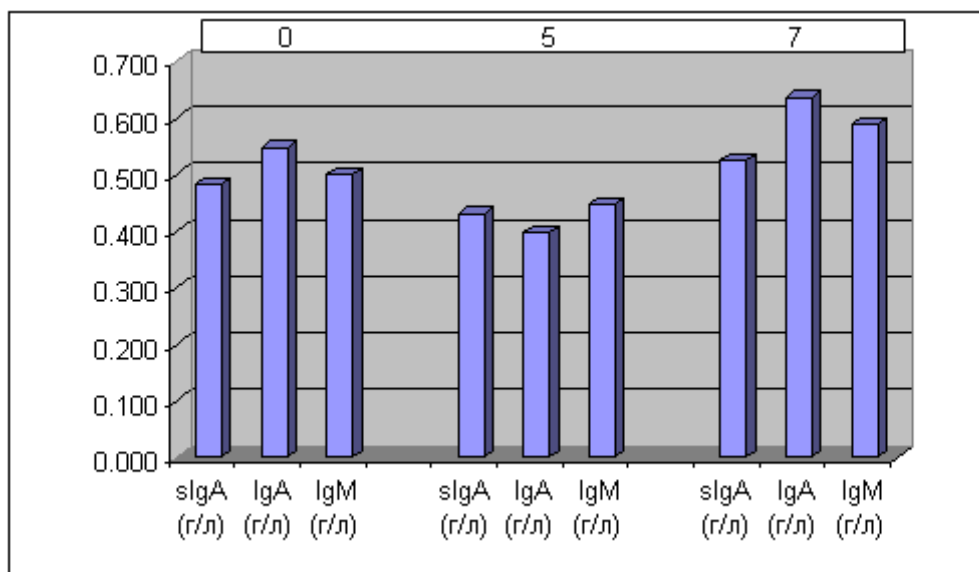
В рамках клинико-физиологических обследований исследования иммунологических показателей в десневой жидкости проводили на 60-е, 14-е сутки до старта, единожды в период полета за 1-2 суток до отправления проб на Землю, на 1-е, 7-е сутки после посадки. При проведении «сухой» иммерсии эти же пробы брались на 1-е, 5-е и на 7-е сутки по окончании иммерсии. При изучении иммунологических показателей обследуемых учитывалось содержание иммуноглобулинов классов sIgA, IgA и IgM в десневой жидкости. Для определения иммуноглобулинов использовался иммуноферментный метод анализа (ИФА). Применялись наборы реагентов «IgA общий-ИФА-Бест», «IgM общий-ИФА-Бест», «IgA секреторный-ИФА-Бест»

(ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Все исследования проводились натошак, перед чисткой зубов.

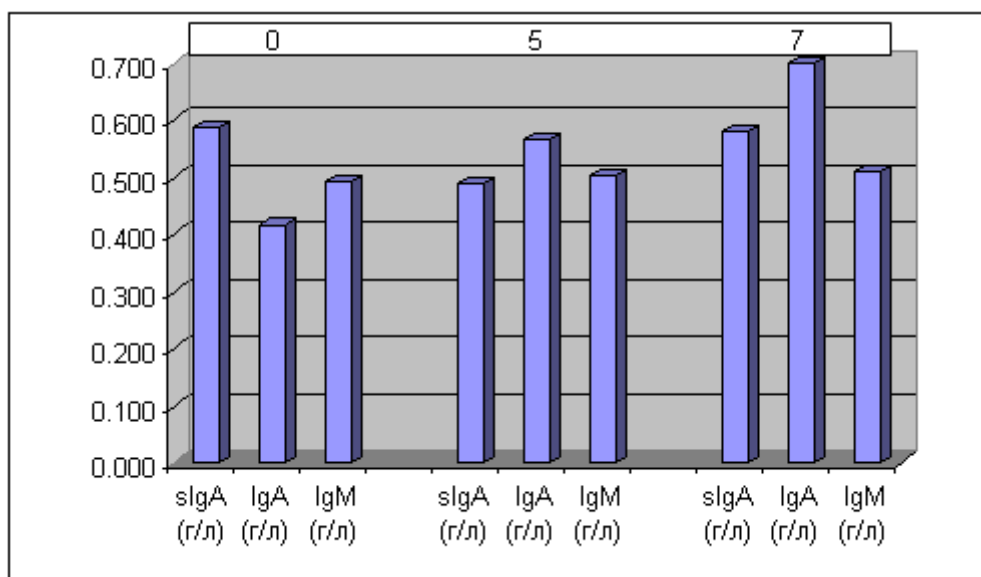
Результаты и их обсуждение

Можно с осторожностью предположить, что по мере нашего понимания роли фрактальных свойств биологических структур мы будем иметь дело, по существу, с новым видом взаимодействия в природе - фрактальным взаимодействием. Под этим взаимодействием можно понимать явление передачи биологически значимой информации между процессами разных временных и пространственных масштабных уровней, целиком определяемое их взаимным подобием. Отметим, что метод анализа физиологических экспериментальных данных может считаться эффективным, если он дает не только устойчивые результаты анализа, но предоставляет физиологу возможность сформулировать новое представление о характере изменений в нелинейных диссипативных динамических системах, которыми являются физиологические системы организма человека.

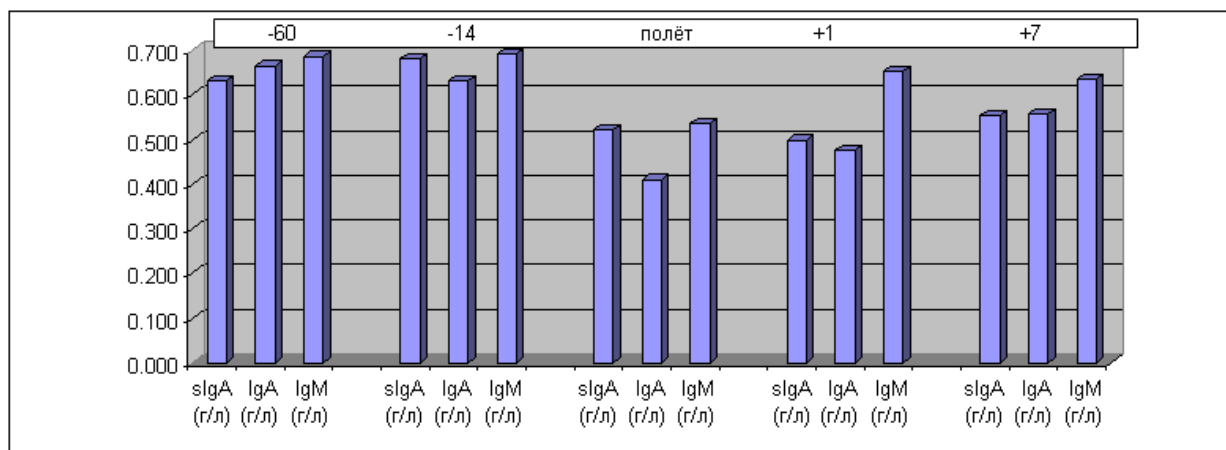
Для выявления значимости новых подходов к анализу результатов медико-биологического космического эксперимента и модельных экспериментов «сухая» иммерсия были проанализированы данные по содержанию иммунологических показателей в десневой жидкости обследуемых. Характер изменений значений иммуноглобулинов в исследованиях представлен на рис. 1.



А. «Сухая» иммерсия 1
Количество обследуемых $n=8$



Б. «Сухая» иммерсия 2
Количество обследуемых $n=6$



В. Космический эксперимент
Количество обследуемых $n=5$

Рис. 1. Содержание иммуноглобулина класса IgA в десневой жидкости космонавтов (В) и обследуемых в условиях «сухой» иммерсии (А, Б)

*По горизонтальной оси – сроки отбора проб;
По вертикальной оси - уровень содержания IgA [г/л].*

В условиях космического полета и иммерсии 1 результаты исследований за 1-2 суток до приземления и по окончании эксперимента на 5 сутки показали снижение содержания иммунологических показателей по сравнению с фоновыми исследованиями с последующим их восстановлением по окончании воздействия факторов космического полета и условий иммерсии. При проведении иммерсии 2 наблюдалось плавное увеличение содержания иммунологических показателей в период всего эксперимента.

Применение фрактальных методов для анализа изменений содержания иммунологических показателей в десневой жидкости космонавтов и обследуемых в условиях «сухой» иммерсии дает возмож-

ность более полно выявить направленность изменений исследуемых показателей по сравнению с проведенным ранее дисперсионным анализом [10].

Выводы

1. Проведена адаптация алгоритмов к реальным экспериментальным данным.

2. Получены ранее неизвестные результаты изменений содержания иммунологических показателей в десневой жидкости космонавтов и обследуемых в условиях «сухой» иммерсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Наточин Ю.В., Лич-Хантун К., Григорьев А.И. Константы сыворотки крови здорового человека: реакция на полет в космос // Физиология человека, т.21, № 5, с.121-130, 1995.

2. Носовский А.М. Сравнительная оценка адаптационных возможностей костной системы животных в условиях гипокинезии и микрогравитации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. М. 2005 г.
3. Колмогоров А.Н. Об энтропии на единицу времени как метрическом инварианте автоморфизмов. ДАН СССР, т.124, с.754-755, 1959.
4. Hausdorff G. Dimension und auheres Mab. Math. Ann. 79, 157-179, 1919.
5. Grassberger P., Procaccia I. Characterization of strange attractors. Phys. Rev. Lett. 50, 346-349, 1983.
6. Grassberger P., Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. Phys. Rev. A 28, 2591-2593, 1983.
7. Grassberger P., Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. Physica D 9, 189-208, 1983.
8. Колмогоров А.Н. Новый метрический инвариант транзитивных динамических систем и автоморфизмов пространства Лебега. ДАН СССР, т.119, с.861-864, 1958.
9. Синай Я.Г. О понятии энтропии динамической системы. ДАН СССР, т.124, с.768-771, 1959.
10. Носовский А.М., Соловьева З.О., Ильин В.К. Применение дисперсионного анализа для оценки изменения иммунологических показателей в десневой жидкости космонавтов при длительных космических полетах и обследуемых в условиях «сухой» иммерсии. // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – № 1– С. 117-122; URL: <http://biology.science-review.ru/ru/article/view?id=1044>

CHEMICAL SCIENCES

MODELLING THE GAS ADSORPTION OVER NATURAL AND MODIFIED ZEOLITE

Beznosyk Yu.

Ph.D., Associate Professor

Department of Cybernetics of Chemical Technology Processes

National Technical University of Ukraine

"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

Kyiv, Ukraine

Abstract

In this work, the adsorption process of CO₂ on the clinoptilolite (Skorynskoho field, Transcarpathian region, Ukraine) and SO₂, NO, and CO₂ adsorption on K₂CO₃-modified – γ -alumina in a fixed-bed reactor were theoretical studied and simulated by computer-mathematic methods. The developed mathematical model based on the mass balance in gas and solid phase, the experimental saturation capacities, considering the activity of the adsorbent with respect to the gas by variable coefficients.

Keywords: adsorption, natural zeolite, modified zeolite, simulation

Introduction

Adsorption is of great importance. The unique advantage of adsorption over other separation methods is the higher selectivity that can be achieved by adsorbents. In addition, adsorption phenomena play a vital role in many solid state reactions and biological mechanisms. There are different adsorbents being used in industry such as Active Carbon, silica gel, silicalites, activated clays, synthetic zeolites, natural zeolites (Clinoptilolite, Erionite, Mordenite), 4A, 5A, 13X molecular sieves, activated aluminas. For an adsorption process to be developed on a commercial scale requires the availability of a suitable adsorbent in tonnage quantities at economic cost. Actually Trans Carpathian region, Ukraine rich in natural zeolites such as Clinoptilolite [1]. The purpose of this work is theoretical study of the adsorption of harmful gases on different adsorbents and simulation these processes in order to conduct further experiments and to reach the industrial level.

Analysis of published data and problem statement

Recently, there has been intense interest in linking engineering models with rigorous simulation tools. Simulation approaches potentially provides an attractive alternative to costly and time-consuming experimentation. In order to know just how well the chosen adsorbent will perform, the adsorbent must be tested with the mix of pollutants that are to be adsorbed, and at the concentrations that are expected. Various multi-space adsorption models can predict how a combination of gas will adsorb, but these are all based on assumptions that fit the results to the individual experiment. In general, an adsorption isotherm is an invaluable curve describing the phenomenon governing the retention. Adsorption equilibrium (the ratio between the adsorbed amount with the remaining in the solution) is established when an adsorbate containing phase has been contacted with the adsorbent for sufficient time, with its adsorbate concentration in the bulk solution is in a dynamic balance with the interface concentration.

In article [2] the mathematical description of the dynamics behavior of the fixed-bed adsorption column was made using the integrated CFD model. The most significant disadvantage of the model is the definition of mass transfer coefficient only by macropore diffusion without taking into account the diffusion in micropores, which leads to considerable error in the calculation. In work [3] for modeling the adsorption of pure components was used the double Langmuir (DL) model. The DL model was combined with the ideal adsorbed solution theory, provides an effective method to predict adsorption equilibrium of gas mixtures from the isotherms of the pure components. A major disadvantage of the DL model is that it assumes that there are only two different adsorbate locations in zeolites and all the components in the mixture conform to the rule analogous to Raoult's law. The chemical potential of the adsorbed solution is considered equal to that of the gas phase at equilibrium, these characteristics often do not meet the normal course of the process, is a significant limitation of the applicability of the model in practice. The model developed here [4] is analogous to the bipore model developed in references [5]. The analytical solutions of the proposed model can be obtained using the Laplace integral transformation and the Cauchy function methods. However, equations of the processes having feedback loops and processes partly or absolutely provided with means of automatic control, can be solved by this method with only a relatively low degree of complexity. When dealing with complex systems, Laplace transform method requires a huge number of algebraic operations and becomes almost unusable.

Material for the adsorption. The adsorption process

Clinoptilolite is the most common natural zeolite found mainly in sedimentary rocks of volcanic origin. Such deposits aroused strong commercial interest because clinoptilolite tuffs are often rather pure and can be mined with simple techniques [6,7]. γ -Alumina is

one of the most frequently used versatile adsorbents because of its low cost, high mechanical strength, and good adsorption ability. Although γ -alumina is a kind of neutral adsorbent, there are both acidic and alkaline active sites on its surface. Furthermore, after specific modifications, the surface chemistry of γ -alumina can be manipulated and controlled; thus, it can be tailored for many special applications [8]. Adsorption of a gas on a solid is the enrichment of molecules in an interfacial layer adjacent to a solid wall. Here is two kind of adsorption: physical adsorption caused by van der Waals forces without a charge redistribution in the molecule and on the pore surface and chemical adsorption implies the creation of bonds and a change in the electron density between the adsorbent and the adsorbate. Furthermore, NO and O₂ interact with SO₂. Normally, chemical adsorption of SO₂ is an oxidation process in which the adsorbed SO₂ molecules are oxidized by O₂ to SO₃, or react with active components to form sulfates and sulfites. On the surface of γ -alumina, NO and SO₂ can form unstable intermediates with the assistance of O₂ [9]. At low temperature, physical adsorption is predominant; the adsorption capacity first decreases as the

temperature rises. At higher temperature, chemical adsorption is enhanced and becomes the main adsorption type, so that the adsorption capacity increases.

Simulation the dynamics adsorption of gases over zeolites

In isothermal adsorption systems, the equilibrium relationship between the adsorbent and adsorbate can be characterized by single curve or isotherm, where the solid phase solute concentration is a function of the gaseous phase solute concentration characterized by the mass balance in the gas and solid phase [10]. The fixed bed model is derived from the mass balance in gas and solid phase and from the experimental saturation capacities, with the following assumptions: no temperature gradients and no concentration gradients in a bed section perpendicular to gas flow direction, the regime is isothermal; the temperature gradients are absent; the diffusion of species is negligible, there is no deactivation of the adsorbent during the experiments [11] considering the activity of the adsorbent with respect to the gas by variable coefficients.

$$\begin{aligned} \frac{dy_{out,i}^{NO}}{dt} &= \frac{2RT}{\varepsilon V_i P_t} \left[\frac{FP_t}{RT} (y_{in,i}^{NO} - y_{out,i}^{NO}) - k^{NO} \cdot \bar{y}_i \cdot \theta_{V,i} \cdot q_{0\lambda} \cdot w_i \right], \\ \frac{dy_{out,i}^{SO_2}}{dt} &= \frac{2RT}{\varepsilon V_i P_t} \left[\frac{FP_t}{RT} (y_{in,i}^{SO_2} - y_{out,i}^{SO_2}) - k^{SO_2} \cdot \bar{y}_i \cdot \theta_{V,i} \cdot q_{0\gamma} \cdot w_i \right], \\ \frac{dy_{out,i}^{CO_2}}{dt} &= \frac{2RT}{\varepsilon V_i P_t} \left[\frac{FP_t}{RT} (y_{in,i}^{CO_2} - y_{out,i}^{CO_2}) - k^{CO_2} \cdot \bar{y}_i \cdot \theta_{V,i} \cdot q_{0\beta} \cdot w_i \right], \\ \theta_{V,i} &= \frac{FP_t}{m_{ad} RT} (M^{NO} \cdot y_{in,i}^{NO} \cdot t_s + M^{SO_2} \cdot y_{in,i}^{SO_2} \cdot t_s + M^{CO_2} \cdot y_{in,i}^{CO_2} \cdot t_s - \\ &\quad - M^{NO} \cdot \sum_0^{t_s} \frac{\bar{y}_i}{y_{in,i}^{NO}} dt - M^{SO_2} \cdot \sum_0^{t_s} \frac{\bar{y}_i}{y_{in,i}^{SO_2}} dt - M^{CO_2} \cdot \sum_0^{t_s} \frac{\bar{y}_i}{y_{in,i}^{CO_2}} dt), \\ i &= \overline{1, k}, \end{aligned}$$

Symbols

- F gas flow rate, [l/h];
 y_{in}, y_{out} inlet and outlet mole fractions of adsorbate,
 [-];
 $\bar{y}_i$ the average gas mole fraction in the i layer,
 [-];
 P_t total pressure, [Pa];
 R ideal gas constant, [Pa·m³/(kmol·K)];
 T temperature, [K];
 V_i, w_i volume and weight of the layer, [l, kg];
 k rate constant, [s⁻¹];
 α, β, γ species coefficients, [-];
 q_0 saturation amount of gas per kg, [kmol/kg];
 i – property at i layer of an adsorbent bed in equation;
 in – property at inlet of an adsorbent bed;
 out – property at outlet of an adsorbent bed;
 NO, SO₂, CO₂ – nitrogen monoxide, sulfur dioxide, carbon dioxide.

A normal linear system of differential equations with variable coefficients was solved by Taylor collocation method. Using the Taylor collocation points, this method transforms the ODE system and the given conditions to matrix equations with unknown Taylor coefficients. By means of the obtained matrix equation, a new system of equations corresponding to the system of linear algebraic equations is gained.

Verification of the adequacy of the mathematical model

In a result of the calculation of the model obtained concentrations of nitrogen monoxide, sulfur dioxide, carbon dioxide in the adsorbent in time for each new calculation, mass adsorbed oxides and the saturation capacity of the adsorbent. The calculation performed under the same conditions as in theoretical studies.

Table 1

The data of calculated points adsorption isotherm*

CO ₂			NO			SO ₂		
c, %	c/c ₀	m, g	c, %	c/c ₀	m, g	c, %	c/c ₀	m, g
0,5	0,1	11,6	0,5	0,1	8,74	0,5	0,1	21,95
1,0	0,2	12,01	1,0	0,2	9,18	1,0	0,2	22,18
1,5	0,3	12,94	1,5	0,3	9,86	1,5	0,3	23,21
2,0	0,4	13,32	2,0	0,4	10,44	2,0	0,4	24,05
2,5	0,5	13,78	2,5	0,5	10,78	2,5	0,5	24,38
3,0	0,75	13,89	3,0	0,75	11,24	3,0	0,75	25,11
4,0	1	14,01	4,0	1	11,32	4,0	1	25,80

* Subject to: gas flow rate 0,5 l/min, SO₂ concentration at the inlet 2000 ppm, NO concentration at the inlet 1000 ppm, CO₂ concentration at the inlet 12 000 ppm, temperature 373 K.

The adequacy of the data obtained as a result of the simulation is verified by the Fisher test. As a result, the model is adequate in 90% of cases for the modified zeolite and in 75 % of cases for the natural zeolite. Since the natural zeolite has not ordered structures such as modified, the adsorption process more difficult to predict.

Conclusion

The adsorption process of CO₂ on the natural zeolite and SO₂, NO, and CO₂ adsorption modified zeolite were theoretical studied and simulated by computer-mathematic methods. The developed mathematical model based on the mass balance in gas and solid phase, the experimental saturation capacities, considering the activity of the adsorbent with respect to the gas by variable coefficients. The model presented by a normal linear system of differential equations with variable coefficients, it was solved by Taylor collocation method. The breakthrough curves of SO₂, NO, CO₂ adsorbed on alkalized alumina and CO₂ on natural zeolite were reasonably well reproduced by the model (the adequacy of the model to the experiments result was carried out by Fisher Criterion, the expected value of which appeared far fewer theoretical). As a result, the model is adequate in 90% of cases for the modified zeolite and in 75 % of cases for the natural zeolite. Thus, there is great sense to conduct further researches and simulations to reach the industrial level.

REFERENCES:

1. Prymyska, S. Numerical study of the nitrogen oxides adsorption and storage / S. Prymyska, Yu. O. Beznosyk, W. Reshetilowski // East European Journal of advanced technologies. – 2014. – № 2 (6). – P. 46-49.
2. Nouh, S. A. Modeling and simulation of fixed bed adsorption column using Integrated CFD Approach / S. A. Nouh, K. K. Lau, A. M. Shariff // Journal of Applied Sciences. – 2010. – 10(24). – P. 3229-3235.
3. Wang, F. Experiment and Modeling of Pure and Binary Adsorption of n-Butane and Butene-1 on ZSM-5 Zeolites with Different Si/Al Ratios / F. Wang, S. Huang, J. Teng // Chin. J. Chem. Eng. – 2007. – 15(3). – P. 376-386.
4. Petryk, M. Mathematical modeling and visualization of gas transport in a zeolite bed using a slice selection procedure / M. Petryk, S. Leclerc, D. Canet, J. Fraissard // The Open-Access Journal for the Basic Principles of Diffusion Theory, Experiment and Application Diffusion Fundamentals. – 2007. – 4/11. – P. 1-23.
5. Petryk, M. Mathematical Modeling and Research for Diffusion Process in Multilayer and Nanoporous Media / Petryk M., Shabliy O., Leniyk M., Vasylyuk P. // Diffusion Process in Multilayer and Nanoporous Media. Fluid Transport in Nanoporous Materials. NATO Science Series, Series II: Mathematics, Physics and Chemistry. – 2006. – v. 219. – P. 685-655.
6. Bowman, R. S. Applications of surfactant-modified zeolites to environmental remediation / R. S. Bowman // Microporous and Mesoporous Materials. – 2003. – v. 61. – P. 43-56.
7. Brathwaite, R. L. Geological and mineralogical characterization of zeolites in lacustrine tuffs, Ngakuru, Taupo Volcanic Zone, New Zealand / R. L. Brathwaite // Clays and Clay Minerals. – 2003. – v. 51. – P. 589-598.
8. Honghong, Yi. Simultaneous Adsorption of SO₂, NO, and CO₂ by K₂CO₃-Modified γ -Alumina / Honghong Yi, Bin Huang, Xiaolong Tang, Kai Li, Qin Yuan, Ruiyun Lai and Pan Wang // Chemical Engineering & Technology. – 2014. – 37/6. – P.1049-1054.
9. Bensitle, M. Comparative study of SO₂ adsorption on metal oxides / M. Bensitle // Journal of the Chemical Society Faraday Transactions. – 2012. – 88(19). – P. 2931-2936.
10. Statyukha G. Studies of carbon dioxide and nitrogen monoxide removal from exhaust gas through adsorption on molecular sieves / G. Statyukha, S. Prymyska, Yu. Beznosyk, W. Reshetilowski // CHISA2010. – Prague, Czech Republic, 28 August – 1 September 2010.
11. Prymyska S., Mathematical modeling of the dynamics of homogeneous reactions in ideal mixing reactors / S. Prymyska, Yu. Beznosyk, W. Reshetilowski // Eastern European journal of Enterprise Technologies. – 2017. – № 2/6 (86) – c. 27-32.

MATHEMATICAL SCIENCES

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАЕКТОРИЙ ШИРОКОГО СЕМЕЙСТВА ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ В КРУГЕ ПУАНКАРЕ

Андреева И.А.

*Кандидат физ.-мат. наук, доцент кафедры Высшая математика
Санкт-Петербургского Политехнического университета Петра Великого*

Андреев А.Ф.

*Доктор физ.-мат. наук, профессор кафедры Дифференциальных уравнений
Санкт-Петербургского государственного университета*

STUDY OF TRAJECTORIES OF A BROAD FAMILY OF DYNAMICAL SYSTEMS IN A POINCARÉ CIRCLE

Andreeva I.

Docent, St.Petersburg Polytechnical University

Andreev A.

Professor, St.Petersburg State University

Аннотация

Рассматривается на вещественной плоскости семейство динамических систем вида

$$\frac{dx}{dt} = X(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = Y(x, y), \quad (0.1)$$

где $X(x, y)$, $Y(x, y)$ – взаимно простые формы от x и y , причем X представляет собой кубическую, а Y – квадратичную форму, для которых $X(0,1) Y(0,1) \neq 0$. Решается задача определения всех возможных для подобных систем фазовых портретов в круге Пуанкаре с коэффициентными критериями реализации каждого портрета. Используется метод Пуанкаре последовательных отображений, центральных и ортогональных. Описываются все стадии процесса решения. Указаны как качественные, так и количественные результаты.

Abstract

A family of dynamical systems on a real plane x, y is considered

$$\frac{dx}{dt} = X(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = Y(x, y), \quad (0.1)$$

where $X(x, y)$, $Y(x, y)$ are reciprocal forms of x and y , X is a cubic, and Y is a square form, such as $X(0,1) Y(0,1) \neq 0$. A problem is solved to find all different phase portraits possible for (0.1)-systems in a Poincaré circle with coefficient criteria of every portrait's realization. A Poincaré method of serial displays – central and orthogonal is used. All stages of a solution process are described. Qualitative and quantitative results for phase portraits are given.

Ключевые слова. Динамическая система, фазовый портрет, сфера Пуанкаре, круг Пуанкаре, особые точки, траектории.

Keywords. Dynamical system, phase portrait, Poincaré sphere, Poincaré circle, singular points, trajectories.

Исследуется семейство динамических систем, заданных на вещественной плоскости x, y ,

$$\frac{dx}{dt} = X(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = Y(x, y), \quad (0.1)$$

где $X(x, y)$, $Y(x, y)$ – взаимно простые формы от x и y , X – кубическая, Y – квадратичная, $X(0,1) > 0$, $Y(0,1) > 0$. Задача исследования состоит в том, чтобы установить все различные фазовые портреты (ФП) (0.1) – систем в круге Пуанкаре (см. [1], стр. 241 – 249) и указать критерии их реализации, близкие к коэффициентным. Вводится понятие (m, n) – семейства (0.1) – систем, этим термином обозначается совокупность всех (0.1) – систем, для каждой из которых её формы $X(x, y)$ и $Y(x, y)$ при разложении на вещественные же формы самых низких степеней содержат соответственно m и n сомножителей. Исходное семейство (0.1) – систем разбивается

на (m, n) – семейства, и поставленная задача решается поочередно для всех этих семейств.

В настоящей статье мы решаем задачу для систем вида (будем обозначать их указателем $(0.1)_3$)

$$\frac{dx}{dt} = p_3(y - u_1 x)(y - u_2 x)(y - u_3 x), \quad \frac{dy}{dt} = c(y - q_1 x)^2, \quad (0.1)_3$$

где $p_3 > 0, c > 0, u_1 < u_2 < u_3, q_i \in \mathbb{R} \neq u_i$
 $i = \overline{1,3}$.

Процесс решения состоит из следующих шагов. При его описании мы используем понятия и обозначения, введенные в монографии [6].

1. Разбиваем $(3, 1)$ – семейство $(0.1)_3$ – систем на $(3.1)_r$ – семейства, $r = \overline{1,4}$. Каждое из последних есть совокупность всех $(0.1)_3$ – систем, имеющих

2. $ПКРQ = (ПКРQ)_r$, где r – её номер в перечне (1_1) всех различных $ПКРQ$ $(3, 1)$ - систем :
 1. u_1, u_2, u_3, q ,
 2. $u_1, u_2, q, u_3, (1_1)$
 3. u_1, q, u_2, u_3 ,
 4. q, u_1, u_2, u_3 .

Применяем к $(0.1)_3$ - системам ДЗ-преобразование (двойную замену) : $(t, y) \rightarrow (-t, -y)$. Убеждаемся в том, что оно преобразует $(3.1)_r$ - семейства этих систем, $r = 1, 2, 3, 4$, в их $(3.1)_r$ - семейства, $r = 4, 3, 2, 1$ соответственно, и наоборот. Отмечаем: из этого следует, что семейства $(0.1)_3$ - систем $(3.1)_1$ и $(3.1)_2$ не связаны преобразованием ДЗ, а семейства $(3.1)_3$ и $(3.1)_4$ взаимно обратны относительно ДЗ семействам $(3.1)_2$ и $(3.1)_1$ соответственно.

3. Изучаем поочередно $(3.1)_r$ – семейства $(0.1)_3$ - систем, $r = 1, 2$, по общей программе О.2 изучения (0.1) – систем (см. [5]), т.е. по следующей программе.

2₁. Фиксируем $r \in \{1, 2\}$. Разбиваем $(3.1)_r$ - семейство на $(3.1)_{r,s}$ – семейства (см. [4]), $s = \overline{1, 9}$, и находим топодинамические типы (ТД-типы) особых точек $(3.1)_{r,s}$ – систем.

2₂. $\forall s \in \{1, \dots, 9\}$ строим БД – карту $(3.1)_{r,s}$ – систем (см. [5]) и находим по ней $\alpha(\omega)$ – предельное множество каждой $\alpha(\omega)$ – сепаратрисы этих систем, выясняем взаимное расположение (ВР) всех этих сепаратрис в круге Пуанкаре Ω .

2₃. Строим все различные ФП $(3.1)_r$ - систем.

4. Изучаем поочередно $(3.1)_r$ – семейства $(0.1)_3$ - систем, $r = 3, 4$. Действуем методом ДЗ-преобразования результатов исследования $(3.1)_r$ – семейств, $r = 2, 1$. Строим все различные ФП $(3.1)_3$ и $(3.1)_4$ - систем.

5. Подводим итог этих исследований. Для $(0.1)_3$ - систем $(3.1)_r$ – семейств, $r = \overline{1, 4}$, возможны $15 + 11 + 11 + 15 = 52$ различных ФП в круге Пуанкаре $\overline{\Omega}$.

Подробное изложение процесса исследования и его результатов дано в монографии [6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Андронов А.А., Леонтович Е.А., Гордон И.И., Майер А.Г. Качественная теория динамических систем второго порядка.- Москва: Наука, 1966.-586 с.
2. Андреев А.Ф., Андреева И.А. Фазовые потоки одного семейства кубических систем в круге Пуанкаре. I. Дифференциальные уравнения и процессы управления. [Электронный журнал]. 2007. № 4. С. 17-26. [Http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal](http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal).
3. Андреев А.Ф., Андреева И.А. Фазовые потоки одного семейства кубических систем в круге Пуанкаре. II. Дифференциальные уравнения и процессы управления. [Электронный журнал]. 2008. № 1. С. 1-13. [Http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal](http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal).
4. Андреев А.Ф., Андреева И.А. Фазовые потоки одного семейства кубических систем в круге Пуанкаре. III. Дифференциальные уравнения и процессы управления. [Электронный журнал]. 2008. № 3. С. 39-54. [Http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal](http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal).
5. Андреев А.Ф., Андреева И.А. Фазовые потоки одного семейства кубических систем в круге Пуанкаре. IV₁. Дифференциальные уравнения и процессы управления. [Электронный журнал]. 2009. № 4. С. 181-213. [Http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal](http://www.math.spbu.ru/user/diffjournal).
6. Фазовые портреты одного семейства кубических систем в круге Пуанкаре. [Text]. Lambert Academic Publishing, Germany, 2017. – 70 с.

MEDICAL SCIENCES

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ У ПОДРОСТКОВ

Матвиенко. Е.В.

*К.м.н., ассистент кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета,
Курск, Россия*

Хмелевская И.Г.

*Д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии Курского государственного медицинского университета,
Курск, Россия*

Разинькова Н.С.

*К.м.н., доцент кафедрой педиатрии Курского государственного медицинского университета,
Курск, Россия*

Двойных Н.Д.

*Ассистент кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, Курск,
Россия*

LIVER DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AT TEENAGERS

Matvienko E.

Assistant of the Pediatric of the Kursk state Medical University, Kursk, Russia.

Khmelevskaya I.

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Pediatric of the Kursk state Medical University, Kursk, Russia

Razyinkova N.

*Assistant Professor of the Pediatric of the Kursk state Medical University,
Russia*

Dvoynih N.

Assistant of the Pediatric of the Kursk state Medical University, Kursk, Russia.

Аннотация

В статье представлены поражения печени при системной красной волчанке, а также взаимосвязь развития цитолиза от степени активности и клинических проявлений заболевания, возникновение риска развития фиброза.

Abstract

Damages of a liver at a systemic lupus erythematosus are presented in article, and also interrelation of development of cytolysis from a degree of activity and clinical displays of a disease, emergence of risk of development of a fibrosis.

Ключевые слова: системная красная волчанка, подростки, печень, фиброгенез, фиброз.

Keywords: systemic lupus erythematosus, teenagers, liver, fibrogenesis, fibrosis.

На современном этапе развития кинической педиатрической ревматологии одной из основных ее проблем являются системные болезни соединительной ткани, основным представителем которых остается СКВ [1]. Благодаря эволюции диагностических возможностей, средств и методов лечения, в настоящее время детские ревматологи обладают широким терапевтическим арсеналом для прерывания каскада аутоиммунных реакций и купирования активности болезни. Поэтому на первый план выступает задача сохранения структуры и функции жизненно важных органов и систем, предотвращения их необратимых изменений при развитии заболевания.

Одним из таких органов является печень, выполняющая около 500 различных функций, в связи с чем наши предки считали ее центром души иместилищем жизни. Печеночные клетки участвуют во всех обменных процессах (углеводном, жировом, белковом, водном, минеральном, пигментном, ви-

таминном, гормональном), синтезе основных веществ (холестерин, жирные и желчные кислоты, белки, факторы свертывания крови), сохраняют энергетические ресурсы (гликоген, витамины А, D, Е, К, В6 и В12, фолиевая кислота) [1].

Поражение печени, как правило, не является частью диагностического спектра при СКВ, однако выявляется у 60% больных. Примерно у 25% больных с СКВ отмечается субклиническое повреждение печени, о котором говорит повышенная активность печеночных ферментов. Лишь у 8% пациентов выявляется повреждение печени, связанное непосредственно с самим заболеванием и возникающее, как правило, на высоте активности болезни, – собственно волчаночный гепатит [2]. При этом ряд авторов придерживаются мнения, что наиболее частыми описанными причинами повышения трансаминаз и гепатомегалии у взрослых при СКВ являются ожирение и лекарственная терапия (гепатотоксические препараты) [4].

Медикаментозное поражение печени особенно актуально для больных СКВ поскольку большинство из них получают агрессивную иммуносупрессивную и цитостатическую терапию длительный период времени. Имеет значение возраст пациентов, обуславливающий наличие «багажа» сопутствующей патологии и возрастание частоты побочных реакций со стороны печени в старших возрастных категориях больных. Определенную роль играет генетическая предрасположенность к возникновению гепатотоксических эффектов медицинских препаратов, которая определяется дефектами структуры или количества генов, участвующих в метаболизме лекарств, что приводит к особой биотрансформации медицинских препаратов у индивидуально чувствительных лиц [5].

До настоящего времени фиброз печени рассматривался как необратимый процесс, представляющий собой деградацию печеночной паренхимы с замещением ее богатой коллагеновой тканью. Однако, в последнее время большинство исследователей рассматривают фиброобразование как результат повторяющегося во времени процесса повреждения-восстановления печеночных клеток, а замещение их соединительной тканью рассматривают как репаративный процесс, развивающийся в ответ на повреждение гепатоцитов [6]. На обратимость фиброза влияют степень выраженности заболевания, активность макрофагов и тип соединительнотканых образований, расположенных в очагах фиброза. Аутовоспаление является фактором, ускоряющим развитие фиброза, и сроки его формирования при СКВ могут исчисляться в месяцах.

Несмотря на постоянно расширяющийся объем знаний о причинах, механизмах возникновения и прогрессирования заболеваний печени, многие вопросы диагностики данной патологии остаются открытыми. Печень – сложно функционирующий орган, и интегрально оценить степень тяжести поражения (декомпенсации) ее функции непросто, особенно у детей и подростков в связи с незрелостью их функциональных структур. В последнее время для этого предлагается использование многочисленных показателей и их комбинаций, составляющих различные шкалы и индексы [7]. Учитываются активность трансаминаз, количество тромбоцитов, протромбиновое время, коэффициент отношения АСТ/АЛТ, которые косвенно отражают глубину поражения гепатоцита. Широкое распространение получила оценка степени фиброза печени с использованием комбинации показателей острофазной воспалительной реакции печени и печеночной недостаточности (Fibrotest, BioPredictive, Франция), а именно: АЛТ, общего билирубина, α_1 —макроглобулина, апопротеина А1 и γ -глутаминтрансферазы, а также индекса APRI (отношение АСТ к количеству тромбоцитов). Как было показано в нескольких исследованиях, результаты данных тестов достоверно коррелируют с клинической стадией печеночного фиброза. Данные вопросы подвергаются дальнейшему изучению, поскольку диагностика развития фиброза и установление его степени определяет своевременное

установление уменьшения массы функционирующих клеток, недостаточности их функциональной способности, перестройки архитектоники и изменения давления в синусоидах, портальных трактах, что приводит к портальной гипертензии, а в последующем – к циррозу [8].

Вместе с тем, анализ литературных данных указывает на недостаточную освещенность вопросов патологии печени при СКВ, особенно в детском и подростковом возрасте. Как в диагностические критерии болезни, так и в индекс повреждения (SLICC/ACR DAMAGE INDEX) клинические и лабораторно-инструментальные признаки ее повреждения не включены [3]. Однако, именно печень, в силу своей компенсаторной способности, является тем «скрытым» органом-мишенью, где патологические изменения диагностируются на стадии биохимических и морфологических нарушений, зачастую уже с формированием фиброза. Раннее выявление и оценка характера патологического процесса в печени с выделением ряда лабораторных синдромов, отражающих повреждение гепатоцитов, нарушение поглотительно-экскреторной и синтетической функции печени, степень иммунопатологических расстройств, а также своевременное адекватное назначение терапевтических мероприятий, будет способствовать не только снижению выраженности воспаления, но и уменьшению необратимых изменений в организме больных.

Целью исследования явилось изучение состояния печени у детей с СКВ на начальных этапах болезни.

Материалы и методы. Были обследованы 58 больных с СКВ (преимущественно лиц женского пола (92,00%)), находившихся в клинике, средний возраст которых составил $13,9$ лет ($168,9 \pm 4,62$ мес.). Диагноз установлен в соответствии с классификационными критериями (SLICC, 2012) при наличии не менее 4 из 11 признаков [9].

Для оценки функционального состояния печени у подростков использовали комплекс клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования (объективный осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и желчного пузыря, определение уровней билирубина и его фракций, общего холестерина, активности аланинтрансферазы (АЛТ), аспартаттрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). Рассчитывался коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), индекс APRI (Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Radio Index) – отношение АСТ/верхняя граница нормы/число тромбоцитов $\cdot 100$.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ (MS Excel, SPSS). Для оценки достоверности отличий использовался *t*-критерий Стьюдента (*p*), наличия взаимосвязей – корреляционный анализ. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении групп принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В дебюте СКВ признаки вовлечения печени в патологический процесс отмечены у 22,9% больных, что проявлялось увеличением размеров органа и повышением активности трансаминаз. Данную группу составили больные с возрастом дебюта заболевания 14,1 лет ($163,07 \pm 4,92$ мес.), средней длительностью СКВ $3,69 \pm 1,80$ мес., подострым вариантом начала (55,5%) и выраженной активностью патологического процесса (73,4%).

В клинической симптоматике отмечено наличие кожного (89,9%) и суставного (79,8%) синдромов, кардита (58,4%), люпус-нефрита (28,4%), перикардита (42,1%), поражения центральной нервной системы (20,1%), пневмонита (8,9%), гемопатии (38,4%) и трофических нарушений (39,5%). Большинство пациентов имели высокую степень активности заболевания, у всех больных отмечены повышенные уровни острофазовых показателей. Средние значения СОЭ составили $39,87 \pm 2,17$ мм/час, СРБ $-54,8 \pm 1,0$ г/л, серомукоида $-0,223 \pm 0,16$, сиаловых кислот $-121,38 \pm 0,15$ и гликопротеидов $-0,408 \pm 0,14$ ед.. Уровни всех изучаемых маркеров воспаления были достоверно выше ($p < 0,01$) у больных с наличием изменений со стороны печени, что свидетельствует о их значении в возникновении печеночной дисфункции. Среди иммунологических показателей установлено наличие у всех больных повышенного титра антител к нативной ДНК, что сопровождалось снижением уровня комплемента (у 69,7% подростков). У 38,0% детей при СКВ с поражением печени выявлена анемия – нормохромная, нормоцитарная с малым количеством ретикулоцитов и низким содержанием железа.

Всем пациентам после установления диагноза была назначена иммуносупрессивная терапия, направленная на подавление активности патологического процесса и достижение ремиссии. Среднесуточная доза глюкокортикоидов (ГК) по преднизолону к моменту обследования была $42,43 \pm 1,82$ мг (min -24 мг, max- 58 мг в сутки), а средняя кумулятивная доза составила $2,03 \pm 1,40$ грамма. В 65,3% случаев в первые месяцы болезни в лечение были включены цитостатические препараты. Пациентам с тяжелыми вариантами волчаночного процесса (19,2%) проводилась пульс-терапия (внутривенные инфузии сверхвысоких доз метилпреднизолона и циклофосфана).

При исследовании функционального состояния печени явления цитолиза выявлены у 80,8% больных СКВ и сопровождались умеренным повышением АЛТ ($116,64 \pm 4,42$ МЕ/л) и АСТ ($61,6 \pm 2,47$ МЕ/л), а также выраженным снижением коэффициента де Ритиса (до 0,78 при нормальных его значениях в пределах 1,3-1,4). Изменение данного индекса как в сторону снижения (при значительной цитолитической активности с преобладанием повышения АЛТ), так и в сторону повышения (более значительное повышение активности АСТ) может косвенно свидетельствовать о поражении паренхимы печени. Значительные колебания коэф-

фициента де Ритиса (от 0,57 до 2,0) свидетельствуют о цитолизе, сопровождающем не только повреждение печеночной ткани, но и миокарда. Так, сочетание повреждения печени и кардиальной патологии имело место у 55,5% исследуемых пациентов.

Исследование такого маркера холестаза как щелочная фосфатаза (экскреторная функция) показало, что в группе больных с вовлечением в патологический процесс печени содержание данного фермента в крови оставались в пределах физиологической нормы.

Анализ показателей пигментного обмена свидетельствовал об отсутствии его нарушений. Значения билирубина и его фракций у всех пациентов были в пределах нормальных значений, что свидетельствовало о эффективной детоксикационной функции печени.

Определение концентрации холестерина крови выявило снижение его уровня у 29,3% исследуемых, что подтверждало наличие паренхиматозного поражения печени и снижение ее синтетической активности.

Данные УЗИ печени подтвердили ее увеличение у 83,85% пациентов (чаще переднезадних параметров), повышение эхогенности паренхимы органа и ослабление ультразвукового сигнала в глубоких слоях печени.

Для выявления взаимосвязи активности основного патологического процесса с показателями функции печени проведен корреляционный анализ, который показал наличие достоверных связей между уровнями маркеров воспаления и цитолиза. Выявлены положительные ассоциации АСТ с уровнем СРБ ($r = 0,67$, $p < 0,05$), сиаловыми кислотами ($r = 0,66$, $p < 0,05$), гликопротеидами ($r = 0,62$, $p < 0,05$) и АЛТ с уровнем циркулирующих иммунных комплексов ($r = 0,81$, $p < 0,001$), что доказывают участие воспаления в повреждении клеток печени.

Использование тестов для выявления формирования фиброза позволило установить наличие высокого риска его развития у 28,4% больных уже в дебюте заболевания при вовлечении печени в патологический процесс при СКВ, значения индекса APRI достигали 0,69 - 0,97 (при нормативном уровне до 0,5). У 10,1% больных отмечается достоверная вероятность его наличия (индекс APRI составляет 1,1). Это были дети с высокой иммунологической активностью заболевания, острым течением патологического процесса, требующие назначения высоких доз ГК (свыше 40 мг/сут). Необходимо отметить, что в группе пациентов с СКВ без признаков вовлечения печени в патологический процесс указанный индекс у всех больных оставался в пределах нормы.

Вместе с тем, среди всех больных СКВ, независимо от наличия клинических признаков поражения печени в дебюте заболевания, при проведении Fibrotest на последующих этапах (до 6 лет течения СКВ) получены данные о наличии признаков формирования фиброза у 39,5% пациентов. Эту группу составили преимущественно девушки старше 15 лет с вовлечением в патологический процесс почек

и более высокими титрами антител к нативной ДНК. Данные результаты свидетельствуют о необходимости глубокого изучения функции печени на всех этапах течения СКВ, независимо от наличия или отсутствия клинических признаков ее поражения при увеличении длительности заболевания.

Таким образом, проведенный анализ вовлечения печени в волчаночный процесс подтверждает достаточно высокую частоту поражения гепатоцитов с развитием их цитолиза, снижением синтетической активности, признаками активации фиброгенеза и наличием начальной стадии фиброза у отдельной части больных уже в подростковом возрасте. Выраженность данных изменений зависит от степени активности СКВ, наличия кардиального и почечного синдромов. В ходе наблюдения данной категории пациентов необходимо определение маркеров функционального состояния печени с учетом воспалительной активности и формирования фиброза. Ранее выявление их изменений позволит своевременно диагностировать нарушение функции печени у детей на фоне хронической аутоиммунной патологии и включать в лечебные комплексы терапию, направленную на уменьшение темпов прогрессирования этих изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Orbai A.M., Alarcon G.S., Gordon C. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria

for systemic lupus erythematosus /Arthr. Rheum. – 2012. – N 64. –P. 2677–2686.

2. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Матвиенко Е.В. Поражение печени при системной красной волчанке у подростков /Здоровье ребенка. – 2015. - №4. - С.36-40.

3. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Матвиенко Е.В. Индекс повреждения у подростков с системной красной волчанкой /Украинский ревматологический журнал. – 2015. - №60. – С.42-45.

4. Ревматические болезни /Руководство для врачей/ Под ред. В.А.Насоновой, Н.В. Бунчука. – М., Медицина, 1997. – 520 с.

5. Шульпенкова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Врач (спец. выпуск). 2010, (4-8).

6. Huang G., Brigstock D.R. regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor /Front Biosci. –2012. –Vol.17. –P.2495-2507.

7. Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers /Scand. J. Clin. Lab. Invest. –2008. –V.68. –N4. –P.260-269.

8. Poynard T., Morra R., Ingiliz P. Biomarkers of liver fibrosis /Adv. Clin. Chem. –2008. –V.46. –N1. –P.131-160.

9. Petri M. et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. /Arthr. Rheum. – 2012. – N64. –P. 2677-2686.

СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПОЗИТИВНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ОНКОМАРКЕРА p16ink4a

Михельсон А.Ф.

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кузьмицкая Е.В.

кандидат медицинских наук, главный врач ООО «Логос - Лаб»

Лебеденко Е.Ю.

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Сазонова В.А.

Учебный ординатор кафедры акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Карнушин Т.Е.

Студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

SOMATOTYPEOLOGICAL FEATURES OF WOMEN WITH POSITIVE RESULT OF IMMUNOCYTOCHEMICAL DETERMINATION OF THE EXPRESSION OF ROCKSNER p16ink4a**Michelson A.***Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 3 of the Faculty of Advanced Training of the State Pedagogical University «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation***Kuz'mickaya E.***Candidate of Medical Sciences, Chief Physician ООО «Logos-Lab»***Lebedenko E.***Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 3 of the Faculty of Advanced Studies of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation***Sazonova V.***Educational resident of the Department of Obstetrics and Gynecology № 3 of the Advanced Training Faculty of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation***Karnushin T.***A student of the 6th year of the preventive and preventive faculty of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation***Аннотация**

С целью выявления взаимосвязи между персистирующей папилломавирусной инфекцией и соматотипом женщины проведено комплексное обследование 600 пациенток в возрасте от 17 до 23 лет. Выполнены: видеоскопоскопия, цитологическое исследование цервикальных мазков, ВПЧ-тестирование, антропометрия, соматотипирование, определение экспрессии молекулярного онкомаркера p16ink4a.

Установлено, что у 62,8% женщин основной ВПЧ-положительной группы со слабой и умеренной очаговой экспрессией онкомаркера p16ink4a по результатам соматотипирования были отнесены к микросомному соматотипу, в то время как женщины контрольной ВПЧ-отрицательной группы в 72,5% имели мезосомный соматотип. Полученные результаты свидетельствуют, что при инфицированности ВПЧ пациенток с микросомным соматотипом вероятность развития диспластических процессов шейки матки выше в сравнении с женщинами с другими соматотипами. Проведение соматометрического анализа морфотипа женщины и определение экспрессии белка p16ink4a может быть использовано для триажа пациенток для выделения групп риска и амбулаторной диспансеризации молодых девушек с персистирующей ПВИ.

Abstract

In order to reveal the relationship between the persistent papilloma virus infection and the female somatotype, a comprehensive study of 600 patients aged 17 to 23 years was conducted. The following were performed: videocolposcopy, cytological examination of cervical smears, HPV testing, anthropometry, somatotyping, determination of the expression of molecular marker p16ink4a.

It was found that in 62.8% of the women of the main HPV-positive group with weak and moderate focal expression of the p16ink4a oncomarker, according to somatotyping results, were attributed to microsomal somato type, while the women of the control HPV-negative group in 72.5% had a mesosomal Somatotype. The obtained results show that when HPV infection of patients with microsomatic somatotype is concerned, the probability of cervical dysplastic processes development is higher in comparison with women with other somatotypes. Carrying out a somatometric analysis of a woman's morphotype and determining the expression of the protein p16ink4a can be used for triage of patients for the allocation of risk groups and outpatient medical examination of young girls with persistent PVI.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, соматотип, иммуноцитохимическое исследование.**Keywords:** human papilloma virus, somatotype, immunocytochemical study.

Введение. Результаты современных эпидемиологических исследований указывают на рост инфицированности населения вирусом папилломы человека [1;3]. Отдельные его штаммы являются важнейшим фактором развития различной тяжелой генитальной патологии, в частности, предрака и рака шейки матки [2, 6, 9, 14]. В настоящее время доказано, что предрасположенность к заболеваниям, в том числе гинекологическим, зависит от соматотипологических особенностей женщины [4, 7]. В частности, показана связь с соматотипом такой акушерско-гинекологической патологии, как гестоз [8] и синдром поликистозных яичников [12].

Соматотип является клиническим проявлением конституции и генетически детерминированным признаком, определяющим схожесть биохимических процессов. Возникающие нарушения иммунной системы, по данным многих авторов [5], могут быть связаны не только с возможным повреждающим действием внешних факторов, таких как ВПЧ, ВИЧ и другие, но и с наследственной предрасположенностью и дефектами биохимических реакций. Обращает внимание тот факт, что в ряде случаев вирус, попав в организм женщины, элиминируется самостоятельно без применения терапии

и не приводит к каким-либо изменениям в организме [1, 3]. У других женщин отмечается его репликация, сопровождающаяся проявлением поражения различных органов, в частности, шейки матки.

Цель исследования: выявление соматотипов женского организма, которые в наибольшей степени подвержены персистенции ВПЧ (вирусом папилломы человека) или его элиминации.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета за период с ноября 2010 по январь 2014 г. были обследованы 600 женщин в возрасте от 17 до 23 лет.

Из 600 женщин, принимавших участие в первом этапе исследования, 400 (66,7%) по результатам обследования имели ВПЧ-ассоциированную патологию шейки матки (основная группа). Соответственно, 200 женщин (33,3%) с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования составили контрольную группу исследуемых.

Второй и третий этапы исследования проводились для всех женщин в соответствии с принадлежностью их к одной из групп.

Соматометрия и соматотипирование по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989) проводены с учетом трех уровней варьирования морфометрических показателей: габаритного (ГУВ), компонентного (КУВ) и пропорционного (ПУВ), но для установления взаимосвязи с результатами иммуноцитохимии как наиболее показательный был использован ГУВ [5].

Оценку по ГУВ проводили на основе цифровых значений ДТ и МТ, выделяя пять основных соматотипов: наносомный (Нас), микросомный (МиС), мезосомный (МеС), макросомный (МаС) и мегалосомный (МеГС), а также дополнительные переходные соматотипы: микромегасомный (Ми-МеС) и мезомакросомный (МеМаС). Для иммуноцитохимического выявления онкомаркера 16INK4a использовался метод жидкостной цитологии. Оценивалась ядерная реакция: отрицательная, слабая очаговая, умеренная очаговая.

Результаты и обсуждение. Женщины обеих групп после проведения антропометрии, соматометрии и соматотипирования были распределены на группы. Результаты соматотипирования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Варианты соматотипов в основной и контрольной группах (абс., %), (p<0,05)

Соматотипы	Основная группа (ВПЧ+)				Контрольная группа			
	Абс.	%	M±m	σ	Абс.	%	M±m	σ
Микросомный	202	50,5	18,9±0,09	1,4	4	2	19,25±0,9	1,8
Микромегасомный	74	18,5	20,7±0,15	1,3	29	14,5	21,2±0,3	1,5
Мезосомный	95	23,75	23,2±0,13	1,3	145	72,5	22,8±0,09	1,12
Мезомакросомный	21	5,25	24,3±0,37	1,7	19	9,5	24,16±0,4	1,7
Макросомный	8	2	26,13±0,46	1,3	3	1,5	28±0,5	0,84
Всего	400	100			200	100		

Полученные результаты указывают на то, что ВПЧ чаще встречается у пациенток микросомного соматотипа, в то время как у женщин мезосомного соматотипа ее отсутствие наблюдалось значительно чаще, по сравнению с другими типами. Следующий этап заключался в проведении иммуноцитохимического определения наличия онкомаркера p16INK4a с помощью метода жидкостной цитологии у женщин с верифицированной ВПЧ.

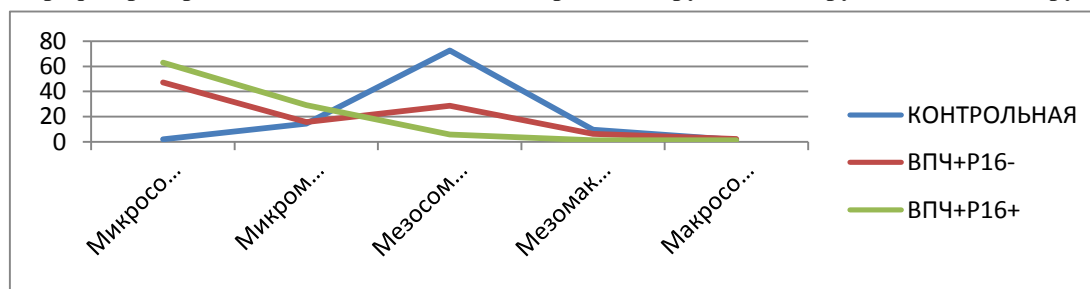
По результатам данного этапа основная группа была разделена на две подгруппы. Первую составили 314 женщин (78,5%) с ВПЧ, но отсутствием белка 16INK4a, вторую – 86 человек (21,5%) с наличием ВПЧ и определяемого маркера. Результаты проведенного соматотипирования в этих подгруппах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Варианты соматотипов в подгруппах основной группы (абс., %), (p<0,05)

Соматотипы	ВПЧ+p16-				ВПЧ+p16+			
	Абс.	%	M±m	σ	Абс.	%	M±m	σ
Микросомный	148	47,13	17,6±0,14	1,75	54	62,8	19,5±0,26	1,9
Микромегасомный	49	15,6	20±0,2	1,4	25	29,08	20,76±0,3	1,7
Мезосомный	90	28,67	23,3±0,13	1,25	5	5,8	21,8±0,4	0,97
Мезомакросомный	20	6,37	24,45±0,4	1,7	1	1,16	22	0
Макросомный	7	2,23	26±0,43	1,13	1	1,16	26	0
Всего	314		100		86		100	

График распределения соматотипов в контрольной группе и подгруппах основной группы (%)



На рисунке графически отображены варианты распределения соматотипов среди женщин контрольной группы и в подгруппах основной группы.

Полученные результаты убедительно доказывают, что у женщин в раннем репродуктивном возрасте персистирующая папилломавирусная инфекция в совокупности с наличием экспрессии молекулярного маркера p16INK4a наиболее часто встречается при микросомном типе конституции (62,8%).

Заключение. Женщины с персистирующим ВПЧ и положительным результатом иммуноцитохимического исследования по частоте встречаемости могут быть отнесены к следующим соматическим типам: МиС – 62,8%, МиМеС – 29,08%, МеС – 5,8%, МеМаС – 1,16%, МаС – 1,16% (НаС и МеГС типы не выявлены). У ВПЧ-инфицированных женщин с отрицательным результатом иммуноцитохимии по габаритному уровню варьирования признаков меньший процент (47,13%) микросомного соматотипа.

Полученные данные говорят о том, что при ПВИ (папилломавирусной инфекции) у пациенток с микросомным соматотипом вероятность развития диспластических процессов шейки матки выше в сравнении с женщинами с другими соматотипами, поэтому им необходимо проводить системное оздоровление. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что комплексное проведение соматометрического анализа морфотипа женщины и определение экспрессии белка p16ink4a может быть использовано для триажа пациенток для выделения групп риска и амбулаторной диспансеризации молодых девушек с персистирующей ПВИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аكوпова, Е.С. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Е.С. Аكوпова, С.И. Роговская // Вестник новых медицинских технологий. Тула. – 2010. – Т. 17, No 4. – С. 208–210.
2. Аполихина, И.А. Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин : учебное пособие / И.А. Аполихина. – М., 2010. – 56 с.
3. Ахматова, А.Н. Клинические особенности хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией / А.Н. Ахматова, И. Бойко, О.С. Абрамовских // Урал. мед. журн. – 2008. – No 2. – С. 20–23.

4. Ермашова, С.В. Варианты соматотипов при гиперандрогенных состояниях у девушек 16–18 лет / С.В. Ермашова, В.В. Соколов, Ю.Ю. Чеботарева //

5. Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2007. – No 9. – С. 44–47.

6. Кондрашев, А.В. Алгоритм оценки соматических типов: учебное пособие / А.В. Кондрашев [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2007. – 40с.

7. Мингалёва, Н.В. Оптимизация комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки / Н.В. Мингалёва, Т.В. Галдина, А.Н. Григорова // Вводные лекции и тез. докл. 2-й Рос. конф. «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты». – Сочи, 2007. – С. 148–149.

8. Николаев, В.Г. Интегративная антропология – методические подходы и результаты научных исследований / В.Г. Николаев, В.В. Гребенникова, В.П. Ефремова // Актуальн. проблемы морфологии. – Красноярск, 2003. – С. 149–152.

9. Nor-Arevjan, K.A. Tipovye osobennosti zhenshchin s gestozom / K.A. Nor-Arevjan, S.I Klimova // Biomedicinskaja i biosocial'naja antropologija. – 2007. – No 9. – С. 263–264.

10. Papillomavirusnaja infekcija – klinika-diagnostika-lechenie: posobie dlja vrachej / V.A. Molochkov [i dr.]. – М. : Moskovskij oblastnoy nauchno-issledovatel'skij institut, 2005. – 32 с.

11. Rebrova, O.Yu. Statisticheskij analiz. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA / O.Yu. Rebrova. – М. : Mediasphere Publ., 2002. – 305 с.

12. Rogovskaja, S.I. Prakticheskaja kol'poskopija / S.I. Rogovskaja. – М.: GEOTAR-Media Publ., 2011. – 232 с.

13. Sokolov, V.V. Osobennosti anatomiceskikh komponentov somy u devushek 16–18 let pri sindrome formirovanija polikistoznyh jaichnikov / V.V. Sokolov, Yu.Yu. Chebotareva, S.V. Ermashova // Problemy vozrastnoj i sportivnoj antropologii. – Smolensk, 2005. – С. 132.

14. Shargorodskaja, A.V. Ob osobennostjah peredachi papillomavirusnoj infekcii / A.V. Shargorodskaja, O.Yu. Shipulina, T.N. Romanjuk // Mat' i ditja v Kuzbasse. – 2011. – No 1, specialnyy vypusk. – P. 335–338.

15. Frazer Ian, H. Advances in Prevention of Cervical Cancer and Other Human Papillomavirus-Related Diseases / Ian H. Frazer [et al.] // The Pediatric Infectious Diseases Journal. – 2006. – V. 25, No 2, Suppl. – P. 65–81.

16. Klaes, R. Overexpression of p16 (INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri / R. Klaes [et al.] // Int J Cancer. – 2001. – V. 92 (2). – P. 276.

17. Meyer, J.L. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results / J.L. Meyer [et al.] // Cancer. – 2007. – V. 111 (2). – P. 83–92.

18. Murphy, N. P16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem / N. Murphy [et al.] // Virchows Arch. – 2004. – V. 445. – P. 610–615.

19. P16ink4a et al.: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer // N. Murphy et al. Clin. Pathol. – 2005. – No 58. – P. 525–534.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Ефанова Н.А.

заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ростовский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУ РО ОКБ № 2, г. Ростов на Дону

Михельсон А.Ф.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ростовский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов на Дону

Лебеденко Е.Ю.

д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ростовский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов на Дону

Занка В.Г.

д.м.н., профессор кафедры психиатрии,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ростовский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов на Дону

Ефанов С.Ю.

к.м.н., доцент кафедры общей хирургии,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ростовский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов на Дону

MODIFIED APPROACHES TO ENDOMETRIOSIS TREATMENTS

Efanova N.

Correspondence post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №3 FPK and PPP,
State Budget Educational Institution of Higher Professional Education
«Rostov State Medical University»
Ministry of Health of the Russian Federation, obstetrician-gynecologist of gynecological department of the State Bank of the Russian Federation RO OKB No. 2, Rostov on Don

Michelson A.

Doctor of medical sciences, professor, head. Department of Obstetrics and Gynecology №3 FPK and PPP, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education
«Rostov State Medical University»
Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov on Don

Lebedenko E.

MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №3 FPK and PPS, State-shock budget educational institution of higher professional education «Rostov State Medical University»
Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov on Don

Zaika V.

Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Psychiatry, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Rostov State Medical University»
Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov on Don

Efanov S.

Candidate of medical sciences, associate professor of the department of general surgery, State budget educational institution of higher professional education
«Rostov State Medical University»
Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov on Don

Аннотация

Работа посвящена улучшению качества жизни пациенток с эндометриозом путем использования модифицированного подхода к комплексной терапии данного патологического состояния. Обследованы 92 пациентки, из них 40 человек (I-группа), получали терапию Бусерелин-депо 3,75 мг, 52 женщины (II-группа), принимали Бусерелин-депо 3,75 мг в сочетании с Интелланом. Результаты проведенного исследования выявили высокую эффективность Интеллана в снижении частоты побочных эффектов нейроэндокринного и психоэмоционального характера, связанных с применением Бусерелин-депо.

Abstract

The article deals with improving the quality of patients life with endometriosis by using a modified approach to complex therapy for this pathological condition. The study involved 92 patients 40 of whom (1 group) were treated with Buserelin-depot 3,75 mg, 52 women (2 group) took Buserelin-depot 3,75mg in combination with Intellan. The results of the study revealed high efficiency of Intellan in reducing side effects frequency of neuroendocrine, psychological and emotional nature related to the use of Buserelin-depot.

Ключевые слова: эндометриоз, Бусерелин-депо 3,75 мг, Интеллан.

Keywords: endometriosis, Buserelin-depot 3,75mg, Intellan

Введение. Эндометриоз – патологический процесс, при котором за пределами нормальной локализации слизистой матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Патогенез эндометриоза сложен и до конца не изучен [1,2,3,4].

Различают наружный и внутренний эндометриоз. Наружный генитальный эндометриоз встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления данной патологии при лечебной и диагностической лапароскопии, проводимой, в том числе, с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–55%. Среди обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий для проведения экстракорпорального оплодотворения более чем у 30% пациенток диагностируется наружный генитальный эндометриоз. Трудности ведения больных эндометриозом связаны с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания. Тактика лечения зависит от возраста пациенток, формы/стадии заболевания, характера симптомов, репродуктивных задач, а также от рисков, побочных эффектов и экономической рентабельности лечения. Во всех случаях эндометриоз следует рассматривать как хроническое рецидивирующее заболевание, требующее постоянного внимания и лечения [5,7].

Современные подходы к ведению пациенток с эндометриозом включают в себя комплекс хирургических и консервативных мероприятий. Наиболее эффективными в лечении различных форм генитального эндометриоза, по-прежнему, остаются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), действие которых связано с возникновением гипоестрогенного состояния или искусственной менопаузы. Агонисты ГнРГ по-своему уникальны в своей универсальности воздействия на все гормонозависимые ткани, что делает их незаменимыми, при наличии противопоказаний к применению препаратов других групп (высоком риске тромбозов и тромбоэмболических осложнений, дислипидемиях). Препараты данной группы могут без ограничений назначаться пациенткам с миомой матки, доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочных желез – в тех случаях, когда те-

рапия другими гормональными препаратами нежелательна, не даёт эффекта или противопоказана [2,15]. Базисными препаратами консервативной терапии являются а-ГРГ (Бусерелин-депо 3,75 мг, Диферелин)[3,4].

Прямые сравнительные исследования активности препаратов не проводились, но известно, что их клиническая эффективность сопоставима, в связи с чем, удобство применения, соотношение цена-качество, а также реализация программы импортозамещения, являются решающими факторами в выборе препарата. Отечественный синтетический агонист гонадотропин-рилизинг-гормона – Бусерелин-депо по эффективности и безопасности не уступает зарубежным аналогам, а по цене существенно доступнее. Накоплен многолетний клинический опыт его применения. При выборе эмпирической терапии у пациенток с синдромом ХТБ, а также для послеоперационной терапии у больных с тяжёлой тазовой болью, особенно ассоциированной с глубоким эндометриозом, сегодня, а-ГнРГ являются, вне всякого сомнения, более предпочтительными лекарственными препаратами [10]. В случае рецидива эндометриоза после лапароскопического вмешательства и послеоперационной терапии комбинированными оральными контрацептивами или гестагенами через 6 – 12 месяцев лечения, а-ГнРГ являются, пожалуй, единственно возможной для эффективного медикаментозного лечения группой препаратов.

Терапия бесплодия при эндометриозе и создание оптимальных протоколов предгравидарной подготовки в настоящее время всё ещё являются предметом дискуссии, но уже существует ряд исследований, позволивших систематизировать результаты с доказательных позиций и сделать выводы, что шансы наступления беременности в программах ВРТ в 4 раза выше в случае подготовки а-ГнРГ [15,16]. Установлено, что уже через 1-2 недели после начала применения данных препаратов концентрация эстрадиола падает до уровня, наблюдающегося в постменопаузе и остается пониженной до конца срока терапии. Очевидно, что подобное гипоестрогенное состояние лежит в основе побочных эффектов этих препаратов, проявляющихся

психовегетативными нарушениями. Наиболее заметными из них являются "приливы", головные боли, потливость, подавленное настроение, расстройство сна, внутреннее напряжение, депрессия [6,7,8,11,12,13,14]. Естественно, что медикаментозно вызванное гипоэстрогенное состояние является серьезной проблемой комплаентности к данной терапии, негативно сказывающейся на качестве жизни пациенток. Это и определяет актуальность поиска препаратов, нивелирующих психосоматические нарушения, возникающие при использовании а-ГнРГ [9]. Отсутствие нежелательной системной симптоматики позволит снизить частоту побочных эффектов препаратов данной группы, продлить курс лечения, уменьшить количество случаев отказа от терапии и существенно снизить число рецидивов эндометриоза.

Одним из препаратов, отвечающих этим требованиям является Интеллан.

Интеллан стимулирует умственную деятельность, активирует нейромедиаторные центры, купирует астено-невротические симптомы (повышенная физическая, психическая утомляемость, ухудшение памяти, внимания, повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, расстройство сна) на фоне соматических заболеваний. Препарат влияет на обмен норадреналина, серотонина и дофамина, за счёт чего оказывает антидепрессивное действие, регулирует деятельность NMDA-рецепторов и за счет этого уменьшает психоэмоциональное напряжение, агрессивность и конфликтность; улучшает социальную адаптацию и настроение, облегчает засыпание и нормализует сон; повышает умственную работоспособность. Учитывая особенность Интеллана действовать быстро, а также аккумулировать свой эффект в течение длительного приема, его можно назвать препаратом выбора в лечении нейровегетативных проявлений климактерического синдрома.

Следует полагать, что комбинация двух препаратов (Бусерелин-депо 3,75 мг и Интеллана) может быть использована как альтернатива в терапии тяжёлых форм генитального эндометриоза для коррекции проявлений неблагоприятных симптомов фармакологической менопаузы.

Целью настоящей работы явилось изучение возможности нивелирования психосоматических

осложнений у пациенток с генитальным эндометриозом в период проведения терапии а-ГнРГ.

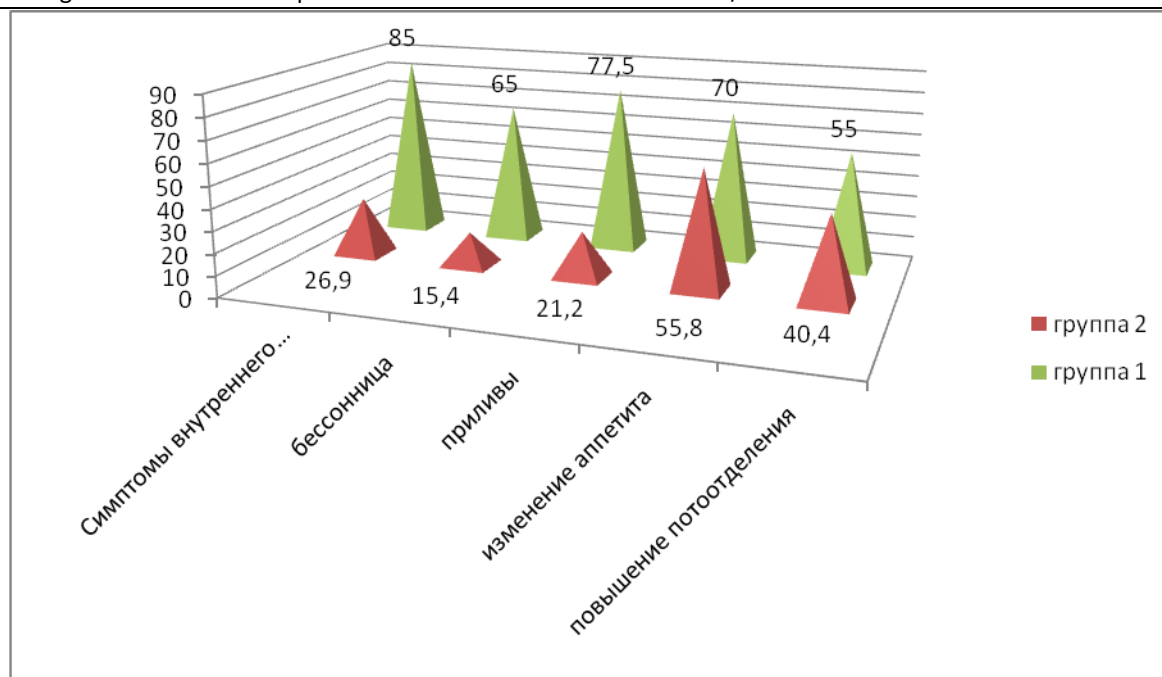
Материалы и методы. Сформированы две группы пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом. В 1-ую группу (контрольную) включены 40 человек. Всем женщинам проводили лечение препаратом Бусерелин-депо 3,75мг. 2-ую клиническую группу составили 52 пациентки, получавшие наряду с Бусерелин-депо 3,75 мг препарат Интеллан (фирма "HerbionPakistan") для купирования психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств. В связи с тем, что побочные эффекты от приема Бусерелин-депо 3,75 мг в наибольшей степени проявляются начиная со 2-го месяца терапии, Интеллан, соответственно, назначали со 2-го месяца лечения. Женщины 2-й клинической группы принимали Интеллан перорально по 1 капсуле 2 раза в день. Выраженность побочных симптомов оценивали на 2, 3 и 6-ом месяце от начала применения Бусерелина.

Длительность терапии эндометриоза в каждой группе составила 6 мес. Группы были сопоставимы по возрасту. В 1 группе средний возраст составил $32 \pm 2,7$ года, во 2-й - $33 \pm 3,5$ года. Критерием исключения пациенток из исследования являлись: суб- и декомпенсированные стадии сердечно-сосудистых заболеваний, нейро-психические и эндокринные заболевания, индивидуальная непереносимость препарата Бусерелин-депо 3,75 мг.

С целью нивелирования побочных эффектов, относящихся к психоэмоциональным и нейровегетативным расстройствам, вызванных действием Бусерелин-депо 3,75 мг, был использован препарат Интеллан.

Для оценки эффективности его применения выделены основные побочные эффекты Бусерелин-депо 3,75 мг: приливы, головные боли, потливость, подавленное настроение, раздражительность, внутреннее напряжение, бессонница и изменение аппетита. После окончания курса терапии пациентки заполняли анкету, в которой отмечали наличие или отсутствие того или иного побочного эффекта во время приема основного препарата в сочетании с интелланом и без него.

Результаты. В результате проведённых исследований было зарегистрировано снижение частоты возникновения всех анализируемых побочных эффектов лечения Бусерелин-депо 3,75 мг при применении Интеллана (рисунки 1).



*статистическая значимость различий $p < 0,05$

Рис. 1. Частота выраженности побочных эффектов лечения Бусерелин-депо 3,75 мг

Обсуждение. Проведенное исследование выявило высокую эффективность интеллана в снижении частоты побочных эффектов нейроэндокринного и психоэмоционального характера, связанных с применением Бусерелина-депо 3,75 мг. Так, симптомы внутреннего напряжения в 1-ой группе встречались с частотой 85% ($n=34$), во 2-ой группе – значительно реже – 26,9% ($n=14$) ($p < 0,05$). Бессонница в группе, где пациентки получали только базовую терапию Бусерелин-депо 3,75 мг, отмечалась чаще, по сравнению с женщинами, принимавшими Бусерелин-депо 3,75 мг в сочетании с Интелланом – 65% ($n=26$) и 15,4% ($n=8$) соответственно ($p < 0,05$). Приливы беспокоили пациенток из 2-ой группы с достоверно меньшей частотой, по сравнению с таковыми из 1-ой группы – 77,5% ($n=31$) и 21,2% ($n=11$) соответственно. Изменение аппетита в несколько меньшем числе случаев отмечено в группе 2, по сравнению с группой 1 – 55,8% ($n=29$) и 70% ($n=28$) соответственно ($p < 0,05$). Соотношение частоты повышенного потоотделения имело такую же тенденцию – 44,4% ($n=23$) и 55% ($n=22$) соответственно. Статистически значимые отличия имела частота раздражительности. Так в группе 1, где пациентки получали только базовую терапию Бусерелин-депо 3,75 мг, это патологическое состояние отмечалось достоверно чаще, по сравнению с женщинами, принимавшими Бусерелин-депо 3,75 мг в сочетании с Интелланом (группа 2) – 72,5% ($n=29$) и 13,5% ($n=7$) соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты лечения а-ГнРГ зависят, в первую очередь, от тяжести течения заболевания, степени распространённости процесса, объёма и радикальности предыдущего оперативного вмешательства, а также полноценности гормональной и реабилитационной терапии, степени нарушений функции репродуктивной системы женщины.

Для достижения эффекта стойкой псевдоменопаузы при лечении генитального эндометриоза, курс терапии а-ГнРГ должен составлять не менее 3 – 6 месяцев, а сама продолжительность лечения должна определяться индивидуально, на основании клинических проявлений. В большинстве случаев, для получения стойкого терапевтического эффекта и профилактики рецидива заболевания курс лечения должен составлять 6 месяцев. Негативное отношение к агонистам-ГнРГ в связи с наличием побочных реакций и переносимостью лечения несколько преувеличены. На самом деле отказ от дальнейшего лечения а-ГнРГ из-за побочных негативных эффектов составляет всего лишь 1 – 8 %, для сравнения, у других гормональных препаратов эти цифры составляют 9,7–20% [2,16,17]. Представленный комплекс консервативной терапии у женщин репродуктивного возраста страдающих генитальным эндометриозом, основанный на дифференцированном подходе к лечению путём оптимизации сочетанного использования гормональной терапии а-ГнРГ–Бусерелин-депо 3,75 и препарата Интеллан по результатам исследования психоэмоционального статуса пациенток, позволяет минимизировать побочные эффекты, вызванные а-ГнРГ и тем самым улучшить непосредственные результаты лечения.

Выводы. Препарат Интеллан является эффективным средством для коррекции побочных эффектов, вызванных применением агонистов ГнРГ, вызывающих гипострогеномию. Применение Интеллана обеспечивает хорошую переносимость 6-месячного курса терапии генитального эндометриоза Бусерелин-депо 3,75 мг, что позволяет избежать отказа от проводимой гормональной терапии в связи со значительно меньшим количеством неблагоприятных побочных эффектов, и не рассматривать вопрос о ее преждевременном завершении. Данный факт, безусловно, положительно отразится

на непосредственных результатах консервативного лечения генитального эндометриоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза//Проблемы репродукции. – Том 21. - 2011. - №6. – С.78-81
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. - М. Медицина. – 2006. – 410 с.
3. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты эндометриоза//Проблемы репродукции. – 2015. - №2. – С.66-77
4. Баскаков В.П., Цвелёв Ю.В., Кира Е.Ф. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе: пособие для врачей.-СПб. - 1998.-33с.
5. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The History of Endometriosis//Gynecol Obstet Invest. -2014.- P. 154-160
6. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И., Байлюк Е.Н. и др. Сравнение эффективности различных схем гормонотерапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза//Проблемы репродукции. – 2015. - №4. – С.89-98
7. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 249с.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Новая клиничко-фармакологическая концепция //Гинекология. – Том 2. - 2015. - №12.-С.1–12.
9. Зайдиева Я.З. Алгоритмы диагностики и лечения. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. Климактерий. <http://www.climax.ru/doctors/articles/article.aspx?id=2446&rid=29>.
10. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Генитальный эндометриоз и хроническая тазовая боль // Гинекология-М.; Медиа Медика №5. 2010. - С.44-51.
11. Немченко О.И. Новые возможности терапии вегетативных проявлений тревоги у гинекологических больных //Гинекология. – 2010.- т.9, № 3. - С. 54-60.
12. Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине.-СПб.- 1999.-27с.
13. Рябцева М.В., Кира Е.Ф. Оценка качества жизни при эндометриозной болезни //Журнал акушерства и женских болезней, № 1, 2008, С.63-65.
14. Сандакова Е.А., Чернышова И.В. Тревожно-депрессивные акцентуации в оценке качества жизни больных генитальным эндометриозом //Лечение и профилактика. – Том 6. – 2013. - №2. – С.54-58
15. Прилепская В.Н., Иванова Е.В., Тагиева А.В., Летуновская А.Б. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии//Гинекология. – 2012.- т.14. - № 4. - С. 4-8.
16. Юренина С.В., Моисеев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах //Клин.фармакология и терапия. – 2010. - №19(2). - С.1-12.

ИСХОДЫ АКУШЕРСКИХ КАТАСТРОФ – МАТЕРИНСКИЕ ПОТЕРИ И «ЕДВА НЕ УМЕРШИЕ» ПАЦИЕНТКИ

Лебеденко Е.Ю.

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Михельсон А.Ф.

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

OUTCOME OF OBSTETRIC DISASTERS - MOTHER'S DEATHS AND «NEAR MISS»

Lebedenko E.

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Faculty of Advanced Studies of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Michelson A.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Faculty of Advanced Training of the State Pedagogical University "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Аннотация

В работе представлены результаты клиничко-статистического анализа медицинской документации 302 женщин, перенесших экстренные акушерские ситуации в период родов или послеродовом периоде, из которых 74 случая составили материнские смерти (МС), а 228 случаев едва не завершились летальным исходом - «maternal near miss cases». Изучение клинических случаев «near miss» в период родов или в послеродовом периоде может использоваться для мониторинга службы родовспоможения, снижения материнской заболеваемости и смертности.

Abstract

The work presents the results of the analysis of clinical-statistical consecutive women admitted as emergency obstetric referrals in labour or puerperium. Of the 302 referrals over 228 were near-misses and 74 maternal died. Studying cases of women who nearly died but survived a complication during pregnancy, childbirth or postpartum (near miss or severe acute maternal morbidity) are increasingly recognized as useful means to examine quality of obstetric care.

Ключевые слова: материнская смертность, «едва не умершие» пациентки, роды и послеродовый период.

Keywords: maternal morbidity, maternal near miss cases, labour, puerperium

Введение. В последнее десятилетие все чаще в зарубежной литературе применяется термин maternal near miss cases «близкие к потере» - пациентки, перенесшие критические акушерские состояния с нарушением жизненно важных функций, потребовавших реанимационно-интенсивной помощи [2;3;5;7]. По данным ряда исследований, число таких тяжелых осложнений, вызывающих утрату здоровья женщины, многократно (в 30 раз) превышает число материнских смертей [4].

Исследованиям проблемы «приобретенной» материнской заболеваемости в настоящее время посвящено большое количество зарубежных научных работ и клинических наблюдений, в которых подчеркивается важность глубокого анализа каждого клинического случая после перенесенной акушерской катастрофы и выработки единых критериев (индикаторов) для идентификации этих нозологических форм [8;9]. В России подобные исследования также получают все большее распространение, хотя и не носят системного характера [1;2;3;4].

Цель исследования: провести сравнительный клинико-статистический анализ и оценить динамику перинатальных факторов риска в случаях материнских смертей и пациенток, переживших тяжелые акушерские осложнения «near miss».

Материал и методы исследования.

В работе проведен комплексный анализ 74 случаев материнских смертей и 228 случаев «near miss», зарегистрированных в Ростовской области за семилетний период. Исследование проведено в соответствии с приказом № 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в Российской Федерации», по утвержденным формам первичной медицинской документации: медицинским картам амбулаторного больного ф.№ 025/у, индивидуальным картам беременной и родильницы ф.№ 111/у, историям родов ф.№ 096/у, медицинским картам стационарного больного ф.№ 003/у, протоколам вскрытия ф.№ 210, заключений ГУЗ РО «Патологоанатомическое бюро» по медицинской документации» формы № 013/у, учетным формам №003/у-МС «Карта донесения о случае материнской смерти», протоколам Областных комиссий по родовспоможению с разборами случаев материнской смерти и тяжелых акушерских осложнений.

Анализ динамики факторов акушерского и перинатального риска проведен у 39 родильниц «near miss», перенесших экстренную гистерэктомию в связи с акушерскими кровотечениями (1 группа). Группу сравнения (2 группа) составили 24 пациентки с благоприятным исходом беременности и родов для матери и плода. Оценку факторов риска проводили по шкале пренатальных факторов риска в модификации В.Е. Радзинского, С.А. Князева (2009)[1]. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2003. Для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t – критерий Стьюдента и непараметрические методы – критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования.

Сравнительный анализ 228 случаев тяжелых акушерских осложнений у БРР, едва не завершившихся летальным исходом («near miss») и 74 материнских смертей, зарегистрированных в учреждениях службы родовспоможения Ростовской области за семилетний период показал следующее.

Подавляющее большинство женщин «near miss» было госпитализировано для родоразрешения или оказания других видов медицинской помощи в акушерские стационары территорий Ростовской области (n=162, 71,0%). При этом в городских и сельских лечебных учреждениях РО доля таковых была относительно равной: 31,5% (n=72,) и 39,4% (n=90) соответственно. Данное распределение было сопоставимо с результатами проведенного анализа случаев материнских смертей - суммарная частота умерших женщин в территориальных акушерских стационарах составляла 81,1% (n=60) - 55,4% случаев летальных исходов произошли в ЦРБ РО (n=41) и 25,7% (n=19) БРР было транспортировано из территорий РО в учреждения родовспоможения II и III уровней.

Возрастной диапазон пациенток «near miss» был представлен 4-мя декадами. Преобладали женщины в возрасте от 21 до 30 лет и от 31 до 40 лет. Наименьшей была доля женщин в возрасте старше 40 лет. Аналогичное распределение по возрасту отмечалось и среди умерших пациенток за весь исследуемый период (табл. 1).

Распределение по возрасту пациенток, составивших случаи материнских смертей и «near miss».

Возраст больных	Случаи «near miss»	Случаи материнских смертей
До 20 лет	25 (11,0%)	10 (13,5%)
21-30 лет	100 (43,8%)	31 (41,9%)
31-40 лет	87(38,2%)	30 (40,5%)
>40 лет	16 (7,0%)	3 (4,1%)
Всего	228 (100,0%)	74 (100,0%)

Из 228 анализируемых случаев «near miss» родильницы составляли 91,2% (n=208), что полностью соответствовало таковым данным в группе женщин, составивших случаи МС – 91,2% (n=68 из 74-х). В основе развития тяжелых состояний у 20 пациенток (8,8%) «near miss» были осложнения самопроизвольных и медицинских аборт, внематочная беременность. В случаях материнских потерь данные причины летальных исходов встречались с сопоставимой частотой (n=6, 8,1%).

При сравнительном анализе первоначальных причин развития критических состояний у пациенток «near miss» и женщин с летальными исходами были получены некоторые отличия. Так, в случаях едва не завершившихся летальным исходом с достоверно более высокой частотой (p<0,001) встречались тяжелые осложнения гестоза – пре- и эклампсия (38,2% против 10,8% при летальных исходах). В группе материнских смертей доля «прочих» составляющих (осложнений анестезии, внематочной беременности, ЭОВ, аборта, технических дефектов оперативных вмешательств) была достоверно выше по сравнению с таковой в группе «near miss» (p<0,001).

Частота акушерских кровотечений, экстрагенитальных заболеваний и различных форм сепсиса в сравниваемых группах достоверных отличий не имела (в случаях с летальным исходом беременности и родов соответственно 28,4%, 12,2%, 21,6%, а в случаях «near miss» - 25,0%, 18,9%, 14,9%).

Ведущими синдромами, определяющими тяжесть больных в критическом состоянии, в обеих сравниваемых группах являлись: 1) недостаточность кровообращения; 2) острая дыхательная недостаточность; 3) острая почечная дисфункция; 4) острая печеночная дисфункция; 5) острое расстройство в системе гемокоагуляции; 6) острая церебральная недостаточность.

Из общего числа исследуемых случаев «near miss» 94,2% (n=196) пациенток состояли на учете по беременности в женской консультации с 9/10-14/15 недель и относительно регулярно наблюдались. Среди женщин, составивших случаи материнских смертей, доля, состоящих на диспансерном учете по беременности была достоверно ниже и составляла 77,7% (n=57) (p<0,001). К моменту родоразрешения доношенной беременностью была у сопоставимого числа женщин – у 165-ти (79,3%) из группы «near miss» и у 56-ти (82,4%) умерших. Частота преждевременных родов также достоверно не отличалась – у 20,7% (n=43) и у 27,9% (n=16) соответственно.

Повторнородящие женщины в группе «near miss» преобладали (62,7%, n=143), что достоверно отличалось от данных в группе материнских потерь (47,1%, n=32). Около ¼ части пациенток «near miss» уже имели в анамнезе кесарево сечение. Первородящей являлась каждая третья женщина в группе «near miss» (37,2%, n=85), а среди пациенток, составивших случаи материнских смертей – каждая вторая (52,9%, n=36) (p<0,05). Доля первобеременных оказалась достоверно более высокой среди случаев с летальным исходом беременности и родов – 36,8% (n=25) по сравнению с группой «near miss» - 11,9% (n=27) (p<0,001).

Анализ способов родоразрешения в группе «near miss» показал более высокую частоту кесаревых сечений (n=133, 63,9%) по сравнению с таковой среди умерших женщин, у которых оперативное родоразрешение встречалось в 50,0% случаев (n=34). При этом в группе «near miss» экстренных кесаревых сечений было достоверно меньше, чем в группе женщин с летальным исходом беременности и родов.

Как показал дальнейший анализ, в результате возникших экстренных акушерских ситуаций удаление матки «едва выжившим» пациенткам было выполнено в 81,5% случаев (n=186), что также достоверно превышало частоту таковых в группе умерших женщин – 58,1% (n=43) (p<0,001). При этом гистерэктомия с придатками была выполнена большей половине женщин в группе «near miss» (n=119, 63,9%), в 2 раза реже осуществляли экстирпацию матки без придатков (n=41, 22,0%). Надвлагалищная ампутация матки была выполнена достоверно более меньшему количеству исследуемых (n=26, 13,9%), чем в группе с летальными исходами - 67,4% (n=29) (p<0,05).

Лидирующее место среди показаний к гистерэктомии среди «near miss» занимали различные виды акушерских кровотечений (n=151, 81,2%). Удаление матки в связи с септическими осложнениями выполнялось 18,8% пациенткам (n=35). Однонаправленные тенденции в показаниях к экстирпации матки отмечались и в группе МС, однако удаление матки, как источника кровотечения (69,8%, n=30) и очага инфекции (30,2% (n=13) встречалось с достоверно более низкой частотой – (p<0,05) по сравнению с группой «near miss» женщин.

Сохранить репродуктивный орган в группе «near miss» пациенток удалось лишь у 42-х (18,4%) из 228 исследуемых случаев: в 19 случаях у родильниц с экстрагенитальной патологией (45,2%) и у 23-

х (54,8%) с различными формами акушерских кровотечений: у 12-ти (52,2%) с гипо- и атоническими маточными кровотечениями и у 11-ти (47,8%) с кровотечением в связи с ПОНРП. В группе женщин, составивших случаи материнских смертей, удаление матки не выполнялось достоверно большей доле пациенток - 41,9% случаев ($p < 0,001$).

Перинатальные потери у женщин, перенесших тяжелые акушерские осложнения, но оставшихся живыми, составили 26,3% ($n=60$), в структуре которых абсолютное большинство было представлено антенатальной гибелью плода. Отмечались сопоставимые доли интранатальных (ИН) и ранних неонатальных потерь (РН). В 7-ми случаях неблагоприятные исходы для плода произошли в сроках от 7 дней до 1 месяца. Сравнительный анализ перинатальных исходов показал достоверное преобладание случаев РН гибели новорожденных в группе пациенток, составивших случаи материнских летальных исходов ($p < 0,05$) при отсутствии отличий в частоте антенатальных (АН) и ИН потерь. Случаев неонатальной гибели (НН) новорожденных в группе материнских смертей не было. У пациенток, переживших критические состояния доля таковых была наименьшей.

При сравнительном анализе динамики факторов акушерского и перинатального риска у рожениц с утратой репродуктивной функции в связи с экстренной гистерэктомией (1 группа) и пациенток с благоприятным исходом беременности и родов для матери и плода (2 группа), были получены сопоставимые результаты по суммарной величине пренатальных факторов и баллов риска. Общее число баллов риска составляло соответственно 201 и 134 балла, среднее число факторов риска в пересчете на 1 пациентку соответственно $5,1 \pm 0,6$ и $5,6 \pm 0,9$, а в пересчете баллов на одну пациентку соответственно $15,3 \pm 1,2$ и $15,7 \pm 1,7$.

К завершению I триместра беременности суммарная величина баллов риска в 1-ой группе составляла 105, а во 2-ой – в 3 раза меньше (36), что закономерно повлияло на 2-кратные различия как в количестве факторов, так и в средней величине баллов на 1 женщину (соответственно по группам $2,7 \pm 0,8$ и $1,5 \pm 0,4$; $7,9 \pm 0,7$ и $3,9 \pm 0,6$). В течение II и III триместров беременности у пациенток 1-ой группы отмечался дальнейший рост факторов риска, что способствовало существенному увеличению суммарных значений (со 105-ти до 254-х), а также их среднего числа (с $3,9 \pm 0,6$ до $5,0 \pm 0,7$) и количества баллов в перерасчете на 1 женщину (с $7,9 \pm 0,7$ до $12,1 \pm 1,8$). Во 2-ой группе отмечалась достоверно значимая ($p < 0,001$) обратная направленность в динамике анализируемых факторов риска. Так, по итогам завершения антенатального периода в данной группе на одну беременную в среднем приходилось $1,3 \pm 0,5$ факторов риска, а средняя сумма баллов у каждой женщины составляла $2,5 \pm 0,8$.

Суммирование пре- и антенатальных факторов риска показало, что в 1-ой группе их общее количество (455) в 2,4 раза превышало таковое во 2-ой

(193) ($p < 0,001$), что определялось существенным антенатальным приростом к исходно сопоставимым суммарным значениям пренатальных факторов риска в обеих группах (201 и 134).

В 1-ой группе суммарная величина интранатальных баллов риска (52 балла) определялась развитием таких осложнений как дородовое излитие вод при отсутствии родовой деятельности в течение 6 часов (30,8%), аномалиями родовой деятельности (25,6%), патологическим прелеминарным периодом (20,5%), а также меконияльной окраской околоплодных вод (25,6%). От общего количества баллов по группе (292) число факторов риска и баллов в пересчете на 1 пациентку составляло соответственно $1,3 \pm 0,04$ и $7,5 \pm 0,2$. Во 2-ой группе (с относительно благоприятным исходом) существенно более низкая частота встречаемости анализируемых интранатальных факторов риска (12,5%, 4,2%, 0%, 4,2%) определяла значительные отличия в общем количестве факторов риска (5), средних значениях факторов риска, а также в уровне баллов в пересчете на 1 роженицу (соответственно $0,2 \pm 0,01$ и $1,5 \pm 0,04$). Закономерными были также полученные данные о высокой частоте амниотомий (25,6%), индукции родов (30,8%), острой гипоксии плода (10,3%), экстренных оперативных родоразрешениях (73,1%), акушерских кровотечениях в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (64,1%), атонии матки (25,6%), а также в связи с задержкой в полости матки частей плаценты (10,3%). Благоприятными исходы беременности для плода в 1-ой группе оказались лишь в 38,9% случаев. В структуре перинатальных потерь преобладали случаи антенатальной гибели (46,7%), ранние неонатальные потери составляли 33,3%, интранатальные – 20,0%. Перевод новорожденных в реанимационное отделение потребовалось 23,1%, в связи с перинатальным поражением ЦНС (15,4%), аспирационным синдромом (12,8%) и синдромом дыхательных расстройств (10,3%).

Во 2-ой группе доля пациенток с доношенной беременностью составляла 95,8% (в 1 группе – 53,9%) ($p < 0,05$), родами через естественные родовые пути беременность завершилась у 83,3% женщин (в 1 группе у 33,3%) ($p < 0,05$), плановые оперативные родоразрешения были выполнены 16,6% пациенток ($p < 0,05$), экстренных кесаревых сечений не было. Разрывы промежности отмечались в 3,3% случаев, разрывы шейки матки – в 12,5%. Послеродовые воспалительные заболевания встречались лишь у одной пациентки (4,2%). Благоприятные исходы для плода отмечены в 95,8% случаев ($p < 0,05$), 91,6% новорожденных родились доношенными. В связи с синдромом дыхательных расстройств 4,2% недоношенных новорожденных были переведены в реанимационное отделение.

Итак, динамика факторов риска в исходно сопоставимых группах по средней величине баллов в пересчете на одну пациентку по анамнестическим данным, оказалась разнонаправленной по мере увеличения сроков беременности. В группе «near miss» пациенток отмечался рост средних значений баллов в 2,3 раза, в то время как в группе с относительно

благоприятным исходом их средние значения сократились в 3,1 раза. Рост числа факторов риска беременности к моменту родоразрешения в группе «едва не умерших» пациенток сопровождался интранатальным приростом факторов риска, который в данной группе составил $7,5 \pm 1,2$ балла, а в группе с благоприятным исходом — $1,5 \pm 0,7$ баллов. Принципиальные отличия по частоте благополучных исходов беременности и родов для матери и плода (95,8% против 38,9%), подчеркивали роль стратегии непрерывного мониторинга беременности и родов при ведении пациенток группы риска, как на амбулаторном этапе, так и в условиях акушерского стационара.

Обсуждение.

При изучении качества родовспоможения отправной точкой традиционно считается уровень материнской смертности. Не требует доказательств, что летальный исход — самое трагическое, чем может завершиться беременность, и изучение обстоятельств, приведших к смерти матери, позволяет выявить не только клинические проблемы, но и управляемые факторы на этапе организации оказания медицинской помощи в конкретном регионе. Отдел Репродуктивного Здоровья ВОЗ в 2009 году предложил сделать инструментом успешного контроля качества деятельности службы охраны материнского здоровья исследование случаев «near miss» в результате тяжёлых акушерских осложнений [7]. С тех пор изучение угрожающих жизни состояний в период беременности, родов или в послеродовом периоде во всех странах рассматривается как возможность эффективного мониторинга службы родовспоможения, альтернатива и дополнение к изучению проблемы МС [1;2;3;5;8].

Представленный в работе сравнительный клинико-статистический анализ «near miss» родильниц в отличие от материнских смертей выявил иной нозологический спектр основных диагнозов: в частности преобладание преэклампсий и экстрагенитальных заболеваний при существенно более низкой доли наиболее тяжёлых акушерских состояний (сепсиса, акушерских эмболий, осложнений анестезии).

При определенном сходстве возрастного диапазона, показаний для экстирпаций матки в группе пациенток «near miss» отмечена статистически более высокая частота ранней постановки на учет по беременности, своевременного применения радикальных методов гемостаза или устранения источника кровотечения и очага инфекции, плановых оперативных родоразрешений, достоверно меньшая доля первобеременных и первородящих, более низкая частота экстренных кесаревых сечений по сравнению со случаями материнских смертей.

Следует отметить, что своевременная постановка беременных на учет в женскую консультацию и достаточная кратность ее посещения, в ряде случаев не предотвращает дефекты амбулаторного и госпитального этапов оказания медицинской помощи. Значимый рост числа антенатальных факторов риска к моменту родоразрешения, выявленный

в группе «near miss» пациенток, может рассматриваться в качестве прогностического маркера дальнейшего интранатального прироста факторов риска, развития неблагоприятных исходов для плода, высокого риска потери репродуктивной функции.

Масштабы случаев «near miss» существенно превышают число летальных исходов, а по характеру повреждений сравнимы с таковыми в случаях наступившей материнской смерти. Репродуктивные потери, сопровождающие критические акушерские состояния, остаются важнейшей причиной приобретенной «материнской заболеваемости», психологических проблем, формирующих высокий уровень тревожности, социальной дезадаптации, которые отражают нерешенные вопросы реабилитации пациенток, перенесших критические акушерские состояния и, так называемого их «туманного будущего».

Систематический анализ случаев «near miss» родильниц, доступных для исследования, а также возможность интервьюирования пациенток, оставшихся в живых, но получивших тяжёлую материнскую заболеваемость, могут быть направлены, в конечном счёте, на снижение материнской смертности и восстановление репродуктивного потенциала в регионе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дис. ...докт. мед. наук / И.Н. Костин. — Москва. — 2012. — 48с.
2. Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Рымашевский А.Н., и др. Едва не погибшие женщины. Что помогло им выжить? Дефиниции и возможности прогноза // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 1. — С. 130.
3. Лебеденко Е.Ю. Пути снижения акушерских потерь / Е.Ю. Лебеденко, А.П. Милованов, А.Ф. Михельсон // Акушерство и гинекология. — 2012. - №4-1. — С. 74-78.
4. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Розенберг И.М. Опасное прошлое, тяжелое настоящее, туманное будущее больных, переживших акушерские катастрофы (near miss) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2015. — No 3. — С. 3–8.
5. Kaye D.K., Kakaire O., Osinde M.O. Maternal morbidity and near-miss mortality among women referred for emergency obstetric care in rural Uganda // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2011. — Vol. 114 (1). — P. 84–85. [PMID: 21570683].
6. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy / S. Donati, S. Senatore, A. Ronconi et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2012. — Vol. 91, No 4. — P. 452-457.
7. Say L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // Lancet Global Health. — 2014. — Vol. 2 (6). — P. e323–33. [PMID: 25103301].
8. Souza J.P., Cecatti J.G., Faundes A. et al. Maternal near miss and maternal death in the World Health Organization's 2005 global survey on maternal and

perinatal health // Bull. World. Health. Organ. — 2010. — Vol. 88 (2). — 113–119. [PMID: 20428368].

9. WHO, UNFPA, UNICEF, Mailman School of Public Health. Averting Maternal Death and Disability

(AMDD). Monitoring emergency obstetric care: a handbook. Geneva: WHO; 2009.

УДК 616.69 – 008.1 – 085

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА В КОМПЛЕКСЕ С БЕТАИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Бондаренко В.А.

доктор медицинских наук, профессор

Заведующий отделением патологии половых желез

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Минухин А.С.

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии

Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Луценко А.Г.

доктор медицинских наук, профессор

кафедры сексологии и медицинской психологии

Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина

Кононенко Н.Н.

доктор медицинских наук, профессор

Заведующий кафедрой патологической физиологии

Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

EXPERIENCE OF THE USE OF L-ARGININ IN COMPLEX WITH BETAIN IN TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

Bondarenko V.

doctor of medicine, professor, head of the department of sex gland pathology SI «V.

Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkov

Minukhin A.

PhD, candidate of medical Sciences, assistant of department of pathophysiology,

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Lutsenko A.

doctor of medicine, professor of the department of sexology and medical psychology Kharkov

Medical Academy of Post-graduate Education, Ukraine

Kononenko N.

doctor of medicine, professor, head of the department of pathophysiology,

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Аннотация

Показан позитивный опыт использования препарата Бетаргин, в состав которого входят L-аргинин и бетаин, при лечении эректильной дисфункции у 26 мужчин с избыточной массой тела, гипертонической болезнью и гиперхолестеринемией. В случаях применения препарата отмечается полная нормализация эректильной функции у 30,8% больных на фоне снижения уровней печеночных трансаминаз, холестерина и гомоцистеина в крови и увеличения величин тестостерон-эстрадиолового соотношения.

Abstract

Shown the positive experience of using the drug Betargin, which is composed of L-arginine and betaine in the treatment of erectile dysfunction in 26 men with overweight, hypertension and hypercholesterolemia. In cases where the drug showed a complete normalization of erectile function in 30.8% of patients on the background of reducing levels of hepatic transaminases, cholesterol and homocysteine in the blood and increase quantities of testosterone-estradiol ratio.

Ключевые слова: бетаргин, гомоцистеин, эректильная дисфункция, печеночные трансаминазы, тестостерон-эстрадиоловое соотношение, холестерин.

Keywords: Betargin, homocysteine, erectile dysfunction, hepatic transaminase, testosterone-estradiol ratio, cholesterol.

Под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность мужчины достигать и поддерживать достаточную для сексуального удовлетворения

партнеров эрекцию [1]. По данным некоторых авторов считается, что от ЭД страдает приблизительно 30% мужчин сексуально активного возраста, а в группе мужчин 40-70 лет она достигает 52% [2, 3].

Факторов риска формирования ЭД достаточно много. Это, прежде всего, различные хронические заболевания: сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, почечная и печеночная недостаточность, гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипер- и гипотиреоз, ожирение [1, 3, 4].

Известно, что основным веществом, влияющим на кровоток в половом члене, является оксид азота (NO), снижение выработки которого эндотелиальными клетками приводит к развитию ЭД как функционального, так и органического происхождения [5]. Проходя через плазматическую мембрану клетки, NO вступает во взаимодействие с гуанилатциклазой, вызывая конформационные изменения молекулы, приводящие к повышению её активности. Конечным продуктом данного взаимодействия является циклический гуанинмонофосфат (цГМФ). Кумуляция цГМФ приводит к ряду внутриклеточных событий, в результате которых происходит расслабление гладкомышечных элементов кавернозных тел и возникает эрекция [6].

В настоящее время считается, что эндотелиальные нарушения выработки NO, по какой бы причине они не возникали, являются первопричиной нарушения артериального кровотока полового члена. Поэтому между понятиями ЭД и «эндотелиальная дисфункция» необходимо ставить знак равенства [2, 4, 5].

Основным донором NO является L-аргинин. В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтетаз [7]. Кроме того, L-аргинин обладает антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембраностабилизирующим действием. Он стимулирует секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина, пролактина [8]. Посредством внутриклеточного цГМФ-сигнального пути L-аргинин влияет на стероидогенез в клетках Лейдига [9].

Аргинин способствует превращению аммиака в мочевины, связывает токсические ионы аммония, которые образуются при катаболизме белков в печени [10]. Терапия L-аргинином повышает частоту нормализации печеночных трансаминаз у бесплодных мужчин, что ассоциировано со снижением уровня сексостероидсвязывающего глобулина, возрастанием величин индекса свободного андрогена и тестостерон-эстрадиолового соотношения [9, 11]. Необходимо также помнить, что L-аргинин сам по себе положительно влияет на эндотелиальную функцию. Об этом свидетельствует снижение уровней эндотелина-1 и гомоцистеина (ГЦ) - маркеров эндотелиальной дисфункции, а также улучшение гемодинамики в сосудах яичников при терапии L-аргинином женщин с бесплодием [12]. Поэтому правомерным является мнение, что одним из возможных путей устранения эндотелиальной дисфункции является усиление синтеза NO из L-аргинина [13].

В своё время было установлено, что у мужчин с ЭД существует дефицит L-аргинина в пенильной крови как в состоянии покоя, так и после сексуальной стимуляции [1]. Поэтому назначение больным

с ЭД L-аргинина в течение шести недель способствовало улучшению эрекции в сравнении с пациентами, получавшими плацебо [14]. Кроме того, в исследованиях Горпинченко И.И. было установлено, что монотерапия L-аргинином, который назначался по три грамма в сутки в течение 30 дней, способствовало положительному влиянию на выраженность эрекции у больных с ЭД, обусловленной наличием эндотелиальной дисфункции. При этом улучшались показатели гемодинамики в половом члене [5].

На функциональное состояние печени и эндотелиальную функцию положительное влияние оказывает и бетаин. Он препятствует накоплению липидов в печени, снижает уровень холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, повышает уровень липопротеидов высокой плотности [10]. Дополнительное назначение бетаина или его предшественника холина повышает активность бетаинзависимого пути реметелирования ГЦ, что способствует уменьшению его уровня в крови и соответственно препятствует снижению продукции NO [15,16].

Учитывая все выше сказанное, определенный интерес представляет изучение влияния на состояние эректильной функции комплексного применения L-аргинина и бетаина у мужчин с ЭД и выяснению, как это сопряжено с изменением факторов, которые могут влиять на состояние эндотелиальной функции и эрекции, а именно уровни андрогенизации, ХС и ГЦ в крови [1, 4, 15]. Это и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 26 мужчин в возрасте 24-43 лет ($35,5 \pm 1,0$ лет), у которых на основании изучения жалоб, а также анализа результатов, полученных с помощью опросника МИЭФ-5 [17] был установлен диагноз ЭД. В группу исследуемых пациентов были включены мужчины с избыточной массой тела и ожирением I степени, гипертонической болезнью, гиперхолестеринемией. Всем обследуемым до и после применения комплекса L-аргинина и бетаина (препарат «Бетаргин», Фарматис, Франция) проводилось изучение уровней тестостерона (Т), эстрадиола (Е₂) и ГЦ иммуноферментным методом, а также концентрации ХС в крови, используя наборы «Спайн Лаб». Методом Райтмана-Френкеля были исследованы показатели функции печени, имеющие существенное значение для обмена Т [4, 11] – активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Аналогично были обследованы 15 практически здоровых мужчин того же возраста.

Бетаргин был рекомендован мужчинам с ЭД по 1 ампуле 3 раза в сутки на протяжении месяца. Одна ампула (10 мл) содержит 1 грамм L-аргинина, 1 грамм бетаина и ионы цитрата [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc.) с использованием критерия Стьюдента и метода χ^2 . Данные представлены как среднее и ошибка среднего ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование эректильной функции с помощью опросника МИЭФ-5 выявило у большинства мужчин ЭД легкой степени (65,4%), а у 34,6% наблюдений была установлена ЭД средней степени.

При этом уровни печеночных трансаминаз, ХС и ГЦ у обследуемых пациентов были достоверно выше относительно показателей у лиц контрольной группы на фоне сниженных средних значений уровня Т и величин Т/Е₂-соотношения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изучаемых показателей под влиянием терапии Бетаргином

Показатель	Больные с ЭД, n = 26		Практически здоровые, n = 15
	До терапии	После терапии	
МИЭФ-5, бал	16,7 ± 0,4*	19,2 ± 0,5*/**	24,2 ± 0,2
Т, нмоль/л	15,1 ± 0,5*	15,5 ± 0,4*	18,5 ± 0,9
Е ₂ , нмоль/л	0,21 ± 0,01*	0,18 ± 0,01**	0,16 ± 0,01
Т/Е ₂ , ус.ед.	72,9 ± 2,1*	84,9 ± 2,8*/**	114,3 ± 5,3
АЛТ, ЕД/л	42,1 ± 2,3*	36,8 ± 1,3*/**	31,7 ± 1,6
АСТ, ЕД/л	43,7 ± 2,0*	38,4 ± 1,4*/**	32,8 ± 1,5
ХС, ммоль/л	5,9 ± 0,2 *	4,8 ± 0,1**	4,6 ± 0,1
ГЦ, мкмоль/л	14,1 ± 0,5*	12,7 ± 0,4*/**	10,2 ± 0,6

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно показателей у практически здоровых;

** - $p < 0,05$ относительно показателей до терапии

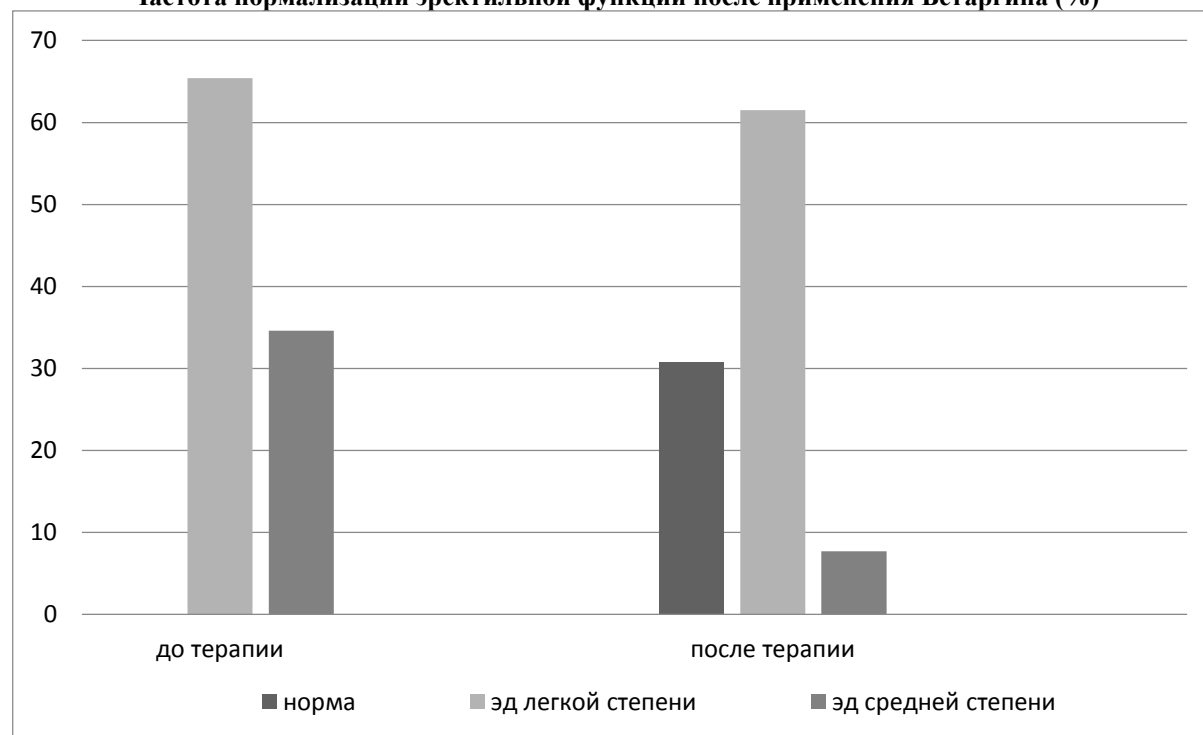
Необходимо отметить, что у пациентов не было клинических признаков гипогонадизма. Однако, у 19,2% лиц был выявлен андрогенодефицит с колебаниями величин Т в пределах «пограничного уровня» от 10,4 до 11,3 нмоль/л [18].

После завершения лечения средние значения МИЭФ-5 достоверно выросли, хотя они и не достигли средних величин контроля. Однако, у 30,8%

мужчин наступила полная нормализация эректильной функции. При этом оценка частоты соответствия норме величин МИЭФ-5 методом χ^2 показал существенное её возрастание после лечения ($\chi^2 = 7,24$; $P < 0,01$) (диаграмма 1).

Диаграмма 1

Частота нормализации эректильной функции после применения Бетаргина (%)



Необходимо отметить, что положительная динамика величин МИЭФ-5 была не только у лиц с нормализацией эректильной функции, но и у остальных пациентов в процессе терапии.

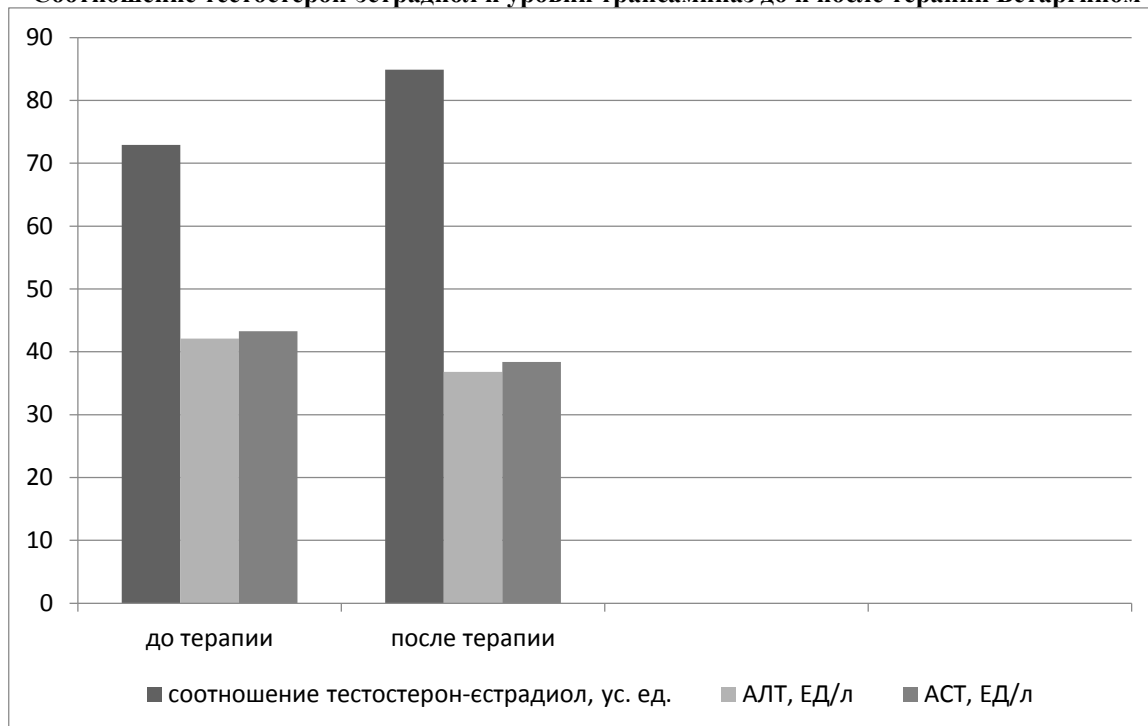
После завершения лечения средние величины уровня Т в крови не возрастали. В то же время происходило существенное увеличение средних значений Т/Е₂-соотношения на фоне уменьшения средних величин Е₂ ($P < 0,05$). Эти изменения были ассоциированы с достоверным снижением средних

величин АЛТ и АСТ, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на функцию печени. По-видимому, этим можно объяснить улучшение обмена Т в печени, что приводило к возрастанию

величин Т/Е₂ или уровня относительной андрогенизации [4] (диаграмма 2). В свою очередь оптимальный уровень андроген-эстрогенного баланса имеет важное значение для осуществления половой функции [19].

Диаграмма 2

Соотношение тестостерон-эстрадиол и уровни трансаминаз до и после терапии Бетаргином



После терапии существенно уменьшились средние значения концентрации ХС и ГЦ в крови. При этом была установлена нормализация средних величин уровня ХС. Положительная динамика биохимических показателей является предпосылкой к улучшению эндотелиальной функции, так как дислипидемия и гипергомоцистеинемия являются факторами, которые способны уменьшить образование в эндотелиальных клетках NO [15]. Снижение уровня ХС может быть обусловлено как увеличением уровня относительной андрогенизации, так

и положительным влиянием Бетаргина на липидный обмен [10, 20]. Уменьшение ГЦ в крови, возможно, является следствием усиления бетаинзависимого пути его реметилирования, а также гомоцистинпонижающим эффектом аргинина [10, 12, 16].

Несмотря на то, что после лечения средние величины Т/Е₂-соотношения, уровней АЛТ, АСТ и ГЦ в крови не достигали показателей контроля, частота их соответствия норме достоверно возросла (табл.2).

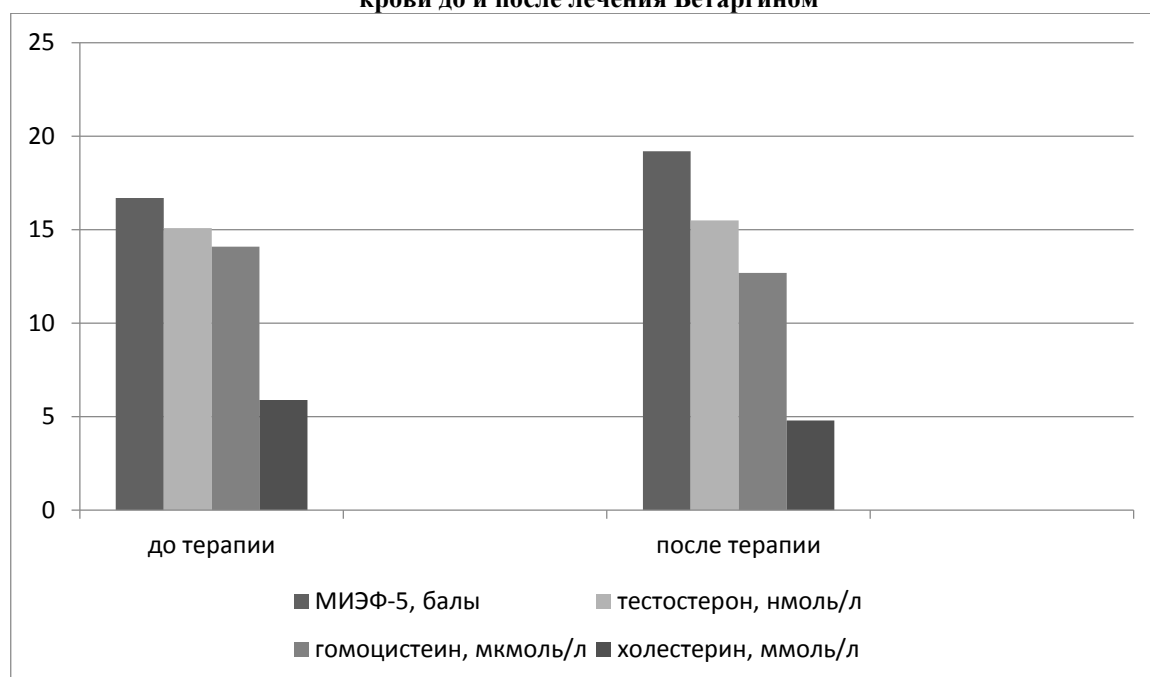
Таблица 2

Частота соответствия норме тестостерон-эстрадиолового коэффициента, печеночных трансаминаз, уровней холестерина и гомоцистеина в крови до и после лечения у обследуемых пациентов

Показатель	До лечения, n = 26		После лечения, n = 26		Статистический показатель	
	n	%	n	%	χ^2	P
Т/Е ₂ , ус.ед.	4	15,4	12	46,2	4,42	< 0,05
АЛТ, ЕД/л	11	42,3	19	73,1	3,86	< 0,05
АСТ, ЕД/л	13	53,8	21	80,8	4,16	< 0,05
ХС, ммоль/л	12	46,2	20	76,9	3,98	< 0,05
ГЦ, мкмоль/л	14	53,8	22	84,6	4,42	< 0,05

Это свидетельствует о существенном положительном влиянии Бетаргина на функцию печени, обмен ХС, ГЦ и Т (диаграмма 3).

Динамика результатов опросника МИЭФ-5, уровней тестостерона, гомоцистеина и холестерина в крови до и после лечения Бетаргином



ВЫВОДЫ:

Применение Бетаргина, который содержит L-аргинин и бетаин у мужчин с ЭД на фоне наличия у них факторов, отрицательно влияющих на состояние эндотелиальной функции, способствует улучшению качества эрекции. Положительное влияние Бетаргина на половую функцию, по-видимому, обусловлено увеличением уровня относительной андрогенизации, снижением концентраций ХС и ГЦ в крови, и как следствие этого, возможного улучшения состояния эндотелиальной функции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горпинченко И. И., Мирошников Я.О. Эректильная дисфункция. – Львів: Медицина світу, 2003. – 88 с.
2. Лісовий В. М., Аркатов А.В., Книгавко О.В. Клінічна андрологія: навч. посібник. – Харків: ХНМУ, 2012. – 308 с.
3. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спирidonенко В.В. Использование препарата Андро Веда в лечении мужчин с эректильной дисфункцией // Здоровье мужчины. – 2014. - № 4. – С. 82 – 86.
4. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина, 2009. – 399 с.
5. Горпинченко И.И. Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции // Здоровье мужчины. – 2013. - № 1. – С. 39 – 40.
6. Ковалев В.А., Королева С.В., Камалов А.А., Ефремов Е.А. Физиология эрекции / Мужские болезни. Книга первая. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – С. 218 – 228.
7. Борис Е.Н., Сусликова Л.В., Каминский В.В. и др. Оптимизация подготовки морфофункци-

ональной структуры эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1. – С. 60 – 63.

8. Носенко О.М., Васильева Л.Л. Ведение беременных после эндохирургического лечения доброкачественных кистозных образований яичников // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1. – С. 173 – 176.

9. Бондаренко В.А., Карпенко Н.А., Величко Н.Ф. и др. Значение определения аргинина и стабильных метаболитов цикла оксида азота в спермальной плазме у бесплодных мужчин // Здоровье мужчины. – 2014. - № 1. – С. 142 – 144.

10. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В. Печінкові та позапечінкові ефекти лікувального комплексу з L-аргініном та бетаїном у хворих із метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерологія. – 2015. - № 3. – С. 32 – 38.

11. Бондаренко В.О., Скорняков Є.І., Алексеева І.І. та ін. Динаміка функціонального стану сім'яників та печінки у неплідних чоловіків під впливом терапії L-аргініном // Проблеми ендокринної патології. – 2013. - № 2. – С. 56 – 61.

12. Архипкіна Т.Л., Карпенко Н.О., Любимова Л.П. та ін. Вплив терапії L-арнініном на рівень стабільних метаболітів циклу оксиду азоту, маркери ендотеліальної дисфункції та показники яєчникової гемодинаміки у жінок хворих на синдром полікістозних яєчників // Проблеми ендокринної патології. – 2017. - № 1. – С. 7 – 17.

13. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Использование препарата Тивортин при лечении экскреторно-токсического бесплодия у мужчин // Здоровье мужчины. – 2014. - № 4. – С. 127-130.

14. Chen J., Wollman Y., Chernichovsky T. et al. Effect of oral administration of high-dose nitric oxide

donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of double-blind, randomized placebo-controlled study // BJU Int. – 1999. – Vol. 83. – P. 269 – 273.

15. Жукова В.Б., Протас Ю.В., Гніденко К.Ю., Зелена І.І. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 1. – С. 87 – 92.

16. Atkinson W., Slow S., Elmsile J. et al. Dietary and supplementary betaine: effect of betaine and homocysteine concentrations in males // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 767 – 773.

17. Rosen R.S., Capelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction //

Int. J. Impot. Res. – 1998. - Vol. 11, № 6. – P. 319 – 326.

18. Zitzmann M., Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives // J. Reprod. Med. Endocrinol. – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 109 – 116.

19. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н., Имшинецкая Л.П. и др. Лечение эректильной дисфункции / под ред. І.І. Горпинченко. – Киев: Професіонал, 2008. – 191 с.

20. Бондаренко В.А., Минухин А.С., Скорняков Е.І. Уровни гомоцистеина и холестерина в крови и андроген-эстрогенный баланс у мужчин с идиопатическими патоспермиями // Проблемы эндокринной патології. – 2015. - № 4. – С. 7-13.

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ, ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Майстренко І.

врач ультразвуковой диагностики, Государственное Областное Учреждение Харьковской облгосадминистрации Коммунальное Учреждение Здравоохранения «Областной клинический специализированный диспансер радиационной защиты населения» МЗ Украины, соискатель Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины;

Роздильская О.

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиотерапии, курортологии и восстановительной медицины Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

THE STATE OF CENTRAL, CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Maistrenko I.

ultrasound diagnostics doctor, State Oblast Institution of Kharkov Regional State Administration Municipal Health Care Institution "Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection of the Population" MH of Ukraine, Applicant of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine;

Rozdilska O.

doctor of medical sciences, professor, Professor of the Department of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation Medicine Kharkiv Medical Academy Postgraduate education of the Ministry of Health of Ukraine

Аннотация

В статье приводятся результаты изучения особенностей нарушений центральной, церебральной и периферической гемодинамики у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, больных с мультифокальным атеросклерозом.

Abstract

The article presents the results of studying the peculiarities of central, cerebral and peripheral hemodynamics disorders in participants of the liquidation of consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident, patients with multifocal atherosclerosis.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, участники ликвидации аварии на Чернобыльской электростанции, гемодинамика центральная, церебральная, периферическая.

Keywords: multifocal atherosclerosis, participants in the liquidation of the accident at the Chernobyl power station, hemodynamics central, cerebral, peripheral.

Актуальность проблемы. И через 30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) проблема совершенствования ле-

чения и реабилитации больных, которые принимали участие в ликвидации ее последствий (УЛПА), остается актуальной и социально значимой [1, 3-10; 8, 50-54].

Главной особенностью состояния УЛПА является наличие у них полинозологичности (коморбидности) заболеваний, особенности психологического статуса, длительное прогрессирующее течение заболеваний, что предопределяет сложность в выборе оптимальных схем медикаментозной терапии с большим риском полипрагмазии [11, 89-91; 4, 4-11; 14, 743-749; 16, 992-999; 17, 978-984].

Заболевания сосудистой и сердечно - сосудистой систем определяют главным образом тяжесть состояния больных, прогноз их состояния здоровья и тактику восстановительного лечения [8, 50-54; 11, 89-91; 12, 62-69].

Цель исследования. Изучить особенности состояния центральной, церебральной и периферической гемодинамики у больных с мультифокальным атеросклерозом

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 75 больных мужчин, УЛПА в возрасте старше 50 лет с клиническими проявлениями мультифокального атеросклероза, находившихся на стационарном лечении в ГОУ Харьковской облгосадминистрации КУЗ «Областной клинический специализированный диспансер радиационной защиты населения» (ОКСДРЗН) МЗ Украины.

Все пациенты принимали участие в ликвидации аварии на ЧАЭС в период 1986-1990 г.г. У всех установлена связь заболеваний с участием в ликвидации аварии на ЧАЭС и инвалидность 2-й или 3-й группы.

Диагнозы устанавливались согласно международным и принятым в Украине Рекомендациям и протоколам [3, 20-24; 9, 60-61; 10, 19-35].

Состояние больных оценивали, используя клинический, анамнестический, инструментальные (повторные измерения уровня артериального давления – АД, электрокардиографию – ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, реовазографию, импульсную доплерографию церебральных и периферических сосудов, сонографию миокарда, по показаниям – коронарографию, периферическую ангиографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование внутренних органов) и стандартные лабораторные методы исследования состояния сосудистой и сердечно-сосудистой систем (ССС), тест с 6-минутной ходьбой (6М WT) [20, 495-501], катamnестический (Миннесотский опросник качества жизни – Livingwith Heart Failure Questionnaire) [5, 15-22], статистический.

Состояние центральной гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографии (на аппарате SAL- 77 фирмы Toshiba (Япония) в а-режиме). Оценивали толщину миокарда желудочков, наличие и выраженность зон гипо- или акинезии, диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), объем полостей левого желудочка (ЛЖ), ударный объем сердца (УО), фракцию выброса (ФВ), максимальную скорость раннего диастолического потока через митральное отверстие (Е), максимальную

скорость позднего диастолического потока через митральное отверстие (А) и их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР).

УО высчитывали как разность конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ; ФВ – как отношение ударного объема сердца к конечно-диастолическому объему.

Состояние церебральной и периферической гемодинамики изучали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования (на аппарате «ULTIMA-РА»). Для оценки уровня церебрального кровотока осуществлялась поэтапная локация общих, наружных, внутренних сонных, позвоночных артерий (ОСА, НСА, ВСА, ПзвА) с обеих сторон в сравнении.

Кровоток оценивали по качественным (форма волны, распределение частот в спектре, направление кровотока, звуковые характеристики) и количественным показателям. Полученные результаты сравнивали с показателями соответствующих возрастных групп здоровых людей [6, 83-103; 7, 35-37].

Определяли:

- D, диаметр просвета сосуда;
- Vps, пиковая систолическая скорость кровотока;
- Ved, максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (end diastolic velocity);
- TAMX, усредненная по времени максимальная скорость кровотока (time average maximum velocity);
- показатель межполушарной асимметрии линейной скорости кровотока [KA] в одноименных сосудах:

$$KA = \frac{TAMXs - TAMXd}{TAMXs}$$

где TAMXs – TAMXd2 – усредненная по времени максимальная скорость кровотока в парных артериях;

- RI (Pourcelot), индекс периферического сопротивления (resistive index), для артерий с низким периферическим сопротивлением:

$$RI = \frac{Vps - Ved}{Vps}$$

- RI (Pourcelot) для артерий с высоким периферическим сопротивлением:

$$RI = \frac{Vps + Ved}{Vps}$$

- PI (Gosling), пульсационный индекс (pulsatility index) для артерий с низким периферическим сопротивлением:

$$PI = \frac{Vps - Ved}{TAMX}$$

- PI (Gosling), пульсационный индекс (pulsatility index) для артерий с высоким периферическим сопротивлением:

$$PI = \frac{Vps + Ved}{TAMX}$$

- толщина комплекса интима-медиа (КИМ) - расстояние между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди.

Для оценки уровня артериального кровотока нижних конечностей проводили дуплексное ультразвуковое исследование артериального кровотока, общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной бедренной артерии (ПБА), глубокой артерии бедра (ГАБ), подколенной артерии (ПКА), задней берцовой артерии (ЗБА), тыльной артерии стопы (ТАС).

Также, как при изучении церебрального кровотока, определяли линейные параметры кровотока и измеряли региональный артериальный кровоток с регистрацией индексов давления. Определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) как отношение артериального систолического давления в задней берцовой артерии к этому показателю в плечевой артерии:

$$\text{ЛПИ} = \text{АДл} / \text{АДп}$$

Артериальное давление на ногах в норме выше, чем на верхних конечностях примерно на 20 – 50 мм. рт. ст, а ЛПИ составляет от 1,0 до 1,5 на любом участке.

Статистическая обработка данных включала расчет средних величин, их стандартных ошибок и достоверности различий между группами по критерию Стьюдента.

Результаты исследований. Результаты первичного общеклинического обследования показали, что у наблюдаемых больных, УЛПА были диагностированы: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) II и III ст., гипертоническая

болезнь (ГБ) II и III ст., стабильная ишемическая болезнь (ИБС) со стабильной стенокардией II и III ФК, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I и II ст., II и III ФК, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) с хронической ишемией II, IIб и III ст.

Исходя из данных анамнеза, у всех больных ГБ была установлена в первые годы после аварии и у 80% лиц она сопровождалась синкопальными состояниями. ИБС была установлена у 41% пациентов в срок до 10 лет, у 59% - через 10 лет и более после аварии. Нарушения периферического кровотока стали клинически проявляться у большинства (88%) больных через 10 лет и более после аварии. При этом лишь 25% и 12% больных соответственно ранее перенесли острый тромбоз сосудов.

Больные с острым тромбозом сосудов любого бассейна на время проведения исследований в группу наблюдения не вошли.

Результаты инструментального обследования показали, что у всех больных наблюдались признаки нарушения центральной, церебральной и периферической гемодинамики, которые сопровождались значимым снижением переносимости физических нагрузок и уровня качества жизни.

Исходя из данных эхокардиографии, у больных с мультифокальным атеросклерозом наблюдались нарушения центральной и внутрисердечной гемодинамики в виде артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка и левого предсердия (см. табл.1).

Таблица 1

Состояние центральной гемодинамики у больных с мультифокальным атеросклерозом

№ п/п	Наименование показателя, ед. измерения	Уровень показателя в М ± м	
		Группа больных n = 25	Норма Алиева К.М., 2007
1.	АД сист. / АД / диаст., мм рт. ст.	163,4±5,9 / 99,9±3,3	До 140/90
1.	ТЗСЛЖ, мм	14,1 ± 0,25*	6-11
2.	УО, мл	61,5 ± 4,5	от 50 до 70
3.	ФВ ЛЖ, %	50,6 ± 3,5	>50%
4.	Е мк/А мк, см/с	0,975 ± 0,012*	1,08-2,35
5.	IVRT, мс	57,1 ± 3,5*	38-50
6.	ЛП, см	4,01 ± 0,25*	3,78 ± 0,25

Примечание: * – статистическая значимость различия средних значений показателей при $P < 0,05$ у больных в сравнении с нормой.

При этом уровень УО находится в пределах нормальных значений (от 50 до 70 мл), а ФВ была в среднем более 50%. У всех пациентов наблюдались нарушениями диастолического расслабления миокарда ЛЖ: снижение Е мк / А мк и повышение IVRT.

У всех больных, УЛПА также наблюдались нарушения церебральной гемодинамики. При сканировании брахиоцефальных и периферических артерий у 12% и соответственно – у 8% больных были диагностированы двухсторонние атеросклеротиче-

ские бляшки в бассейнах общей сонной и бедренных артерий с ассиметричным стенозом просвета сосудов до 30%.

Количественные показатели состояния кровотока характеризовались статистически значимым увеличением D OCA, HCA, BCA, ПзВА и КИМ (OCA) по сравнению с их возрастными нормами наряду со снижением скоростных показателей линейной скорости кровотока, сопровождавшиеся ростом уровня периферического сосудистого сопротивления и межполушарной ассиметрией кровотока (см. табл. 2).

Таблица 2.

Допплерографические показатели экстракраниальной гемодинамики у наблюдаемых больных перед проведением лечения

Показатель, ед. измерения	Средние значения (М ± м) показателя		
	Норма справа/слева (Лелюк В.П, Лелюк С.Э., 1996)	Больные с мультифокальным атеросклерозом (n = 25)	
		Справа	Слева
ОСА			
D, мм	5,4±0,1	6,1±0,11*	6,7±0,13*
Vps, см/с	72,5±5,8	60,1±13,1*	63,5±4,7*
Ved, см/с	18,2±5,1	13,9±3,35*	14,3±3,51*
TAMX, см/с	28,6±6,8	28,9±4,3*	30,7±4,1*
RI, ед	0,74±0,07	0,89±0,06*	0,81±0,05*
КИМ, мм	0,99±0,2/1,04±0,2	1,26±0,13*	1,13±0,12*
КА, ед	< 1,0	1,99±0,13*	
BCA			
D, мм	4,5±0,5	5,3±0,27*	5,9±0,25*
Vps, см/с	61,9±14,2	50,2±5,5*	52,1±5,7*
Ved, см/с	20,4±5,9	13,9±4,1*	15,1±3,6*
TAMX, см/с	20,4±5,5	21,1±4,9*	24,2±5,1*
RI, ед	0,67±0,07	1,82±0,39*	1,71±0,35*
HCA			
D, мм	3,6±0,6	4,9±0,41*	5,5±0,35*
Vps, см/с	68,2±19,5	55,1±9,5*	59,2±9,7*
Ved, см/с	14±4,9	7,15±4,5*	9,65±3,6*
TAMX, см/с	11,4±4,1	7,8±2,7*	8,1±2,5*
RI, ед	0,82±0,06 0,65-0,85	1,1±0,02* 0,99±0,03 0,65-0,85	0,99±0,02*
ПзвА			
D, мм	3,3±0,5 1	4,3±0,23*	5,5±0,35*
Vps, см/с	41,3±10,2	33,3±3,5*	36,3±4,3*
Ved, см/с	12,1±3,7	7,1±3,6*	8,9±3,5*
TAMX, см/с	12,1±3,6	6,9±2,7*	7,9±2,6*
RI, ед	0.7±0.07	0.89±0.02*	0.98±0.03*

Примечание: * – достоверность различия показателей в группах по сравнению с нормой при $p < 0,05$.

У обследованных больных, УЛПА также наблюдались нарушения периферической гемодинамики в виде снижения линейных скоростных показателей артериального кровотока, повышения

уровня периферического сосудистого сопротивления (см. табл. 3).

Доплерографические показатели периферической гемодинамики у наблюдаемых больных перед проведением лечения

Показатель, ед. измерения	Средние значения (М ± м) показателя		
	Норма справа/слева (Лелюк В.П, Лелюк С.Э., 1996)	Больные с мультифокальным атеросклерозом (n = 25)	
		Справа	Слева
БА			
D, мм	7,5±1,1	8,5±1,2*	7,9±1,1*
Vps, см/с	72,7±14	65,5±9,5	63,1±9,6*
Ved, см/с	11,8±4,9	7,1±2,5*	6,3±3,1*
TAMX, см/с	12,9±3,8	7,5±2,1*	7,1±2,3*
PI, ед	4,9±0,8	5,9±0,5*	6,6±0,6*
КИМ, мм	0,8-0,9		
ПБА			
D, мм	6,3±0,8	7,3±0,3*	6,9±0,4*
Vps, см/с	60,3±8,2	54,1±5,6*	50,3±5,5*
Ved, см/с	9,9±3,4	8,9±2,5*	8,1±2,4*
TAMX, см/с	8,8±2,8	7,8±1,8*	7,0±1,9*
PI, ед	6,6±3,1	7,0±2,2*	7,6±2,1*
ГБА			
D, мм	4,3±0,9	5,3±0,65*	4,9±0,55*
Vps, см/с	52,6±11,3	42,1±4,5*	41,1±5,5*
Ved,см/с	6,6±2,1	5,9±1,8*	5,6±1,7*
TAMX, см/с	8,4±3,8	7,8±2,4*	7,4±2,6*
PI, ед	5,1±1	5,1±1*	6,3±0,6*
ПКА			
D, мм	5,5±0,6	5,3±0,35*	5,1±0,45*
Vps, см/с	45,6±7,3	39,3±1,8*	35,1±1,9*
Ved, см/с	8,1±2,1	7,3±1,5*	6,1±1,7*
TAMX, см/с	6,3±2,1	5,7±1,6*	5,3±1,9*
PI, ед	5,8±1,0	6,9±0,9*	7,2±0,85*
ЗБА			
D, мм	1,9±0,4	2,3±0,25	2,5±0,27
Vps, см/с	50,1 ± 12,9	37,0 ± 6,7*	33,1 ± 6,8*
Ved, см/с	7,4±2,9	6,3±1,7*	6,1±1,9*
TAMX, см/с	5,9±1,9	5,9±1,9*	5,9±1,6*
PI, ед	8±2,7	9,3±1,7*	10,3±1,6*
ТАС			
D, мм	1,8±0,3	1,6±0,23	1,8±0,3
Vps, см/с	58,2±17	47,1±6,5*	43,3±6,7*
Ved, см/с	7,6±3,1	6,5±1,5*	5,9±1,3*
TAMX, см/с	5,6±3 3	4,5±3 3*	3,7±2,3*
PI, ед	10,3±2,5	20,1±1,7*	25,6±1,9*

Примечание: * – достоверность различия показателей в группах по сравнению с нормой при $p < 0,05$.

При этом более значимые изменения скоростных показателей отмечались в ЗБА и ТАС наряду с отсутствием увеличения диаметра просвета сосудов, слева по сравнению с динамикой в правых конечностях (см. рис. 1).

Средние значения ЛПИ были значительно снижены, справа составляли $0,89 \pm 0,01$ ед., слева – $0,73 \pm 1,02$ ед.

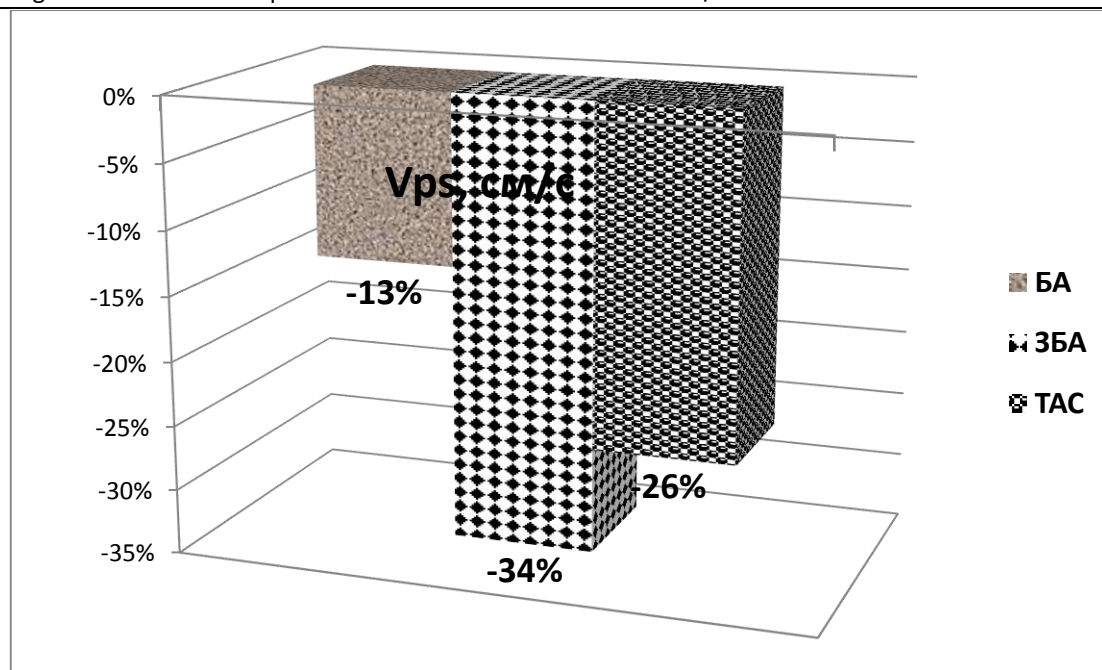


Рис.1 Снижение средних значений пиковой систолической скорости кровотока в левых периферических артериях больных с мультифокальным атеросклерозом в сравнении

Эти результаты подтверждают данные, приведенные авторитетными специалистами по ультразвуковой диагностике патологии сердца и сосудов, которые отмечают, что «при патологических либо возрастных (инволюционных) нарушениях кардиальной гемодинамики происходит симметричное снижение скоростных параметров кровотока во всех исследуемых сегментах [6, 118].

Таким образом, у больных с мультифокальным атеросклерозом, УЛПА наблюдаются нарушения центральной, церебральной и периферической гемодинамики, которые обуславливают выбор методов лечения и реабилитации. Эти больные представляют собой сложность в тактике и стратегии консервативных и хирургических методов лечения.

ВЫВОДЫ

1. У УЛПА заболевания сердечно-сосудистой системы занимают важную роль в состоянии их здоровья, преимущественно определяя выбор, тактику и стратегию их методов лечения и реабилитации.

2. У 2/3 УЛПА через 30 лет после аварии на ЧАЭС наблюдаются клинические проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения (ДЭП) на фоне ГБ, сочетающиеся с диагностированной ИБС и ОААНК с наличием перемежающейся хромоты. Заболевания носят хронический прогрессирующий характер, однако редко сопровождаются острыми тромбозами и (или) стенозами магистральных сосудов.

3. Изменения центральной гемодинамики характеризуются признаками гипертрофии миокарда ЛЖ и ЛП с сохраненной ФВ ЛЖ и нарушениями диастолического расслабления миокарда ЛЖ.

4. Изменения церебральной и периферической гемодинамики проявляются в диффузном асимметричном снижении уровня артериального кровотока

и повышенным сосудистым сопротивлением, утолщением стенок ОСА и БА, снижением ЛПИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. профессора С.С. Алексанина. – СПб. : Политехника-принт, 2016. – 506 с.
2. Алиева К.М. Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической терапии на ее показатели / К.М. Алиева, М.И. Ибрагимова, К.А. Масуев // Пульмонология. – 2007 - №1. – С. 60-63.
3. Амосова Е.Н. Рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертензией 2013 года: старые истины и новые перспективы [Текст] / Е.Н. Амосова, Ю.В. Руденко // Серце і судини. – 2013. – N 3. – С. 20-24.
4. Барабаш Л.С. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Л.С. Барабаш, А.Н. Сумин, А.В. Безнадежных // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. . – 2013. – №3. – С. 4–11.
5. Беленков Ю.Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1996. – №4. – С. 15–22.
6. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология [Текст] / В.Г. Лелюк, СЭ. Лелюк // Издание второе, дополненное и переработанное. – Москва. : «Реальное время». – 2003, 232 с. (с. 83-103)

7. Михеева И.В. Особенности церебральной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения / И.В. Михеева, Н.М. Кондрашова, Л.В. Таратун [Текст] // Тихоокеанский медицинский журнал, 2013. – № 3. – С. 35-37.
8. Распространенность артериальной гипертензии и особенности формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц, подвергшихся радиационному облучению [Текст] / С.К. Кукушкин, Е.А. Мартынич, Е.М. Маношкина, А.Ю. Харитонов, В.М. Шамарин // Клиницист. – 2012. – № 2. – С. 50–54.
9. Рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества по ведению больных с артериальной гипертензией (2013 г.) [Текст] / подгот. Л. Л. Сидорова // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2013. – N 10. – С. 66; N 11. – С. 60-61; N 12. – С. 70; 2014. – N 1. – С. 60; N 2/3. – С. 32; N 4/5. – С. 66–69.
10. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування захворювань периферичних артерій. Частина 1 [Текст] // Серце і судини. – 2011. – N 4. – С. 19–35.
11. Роздильская О.Н. Медицинская реабилитация больных, подвергшихся действию ионизирующего излучения: возможности, результаты, перспективы [Текст] / О.Н. Роздильская, А.И. Сердюк, Э.В. Зиновьев // матер III наук. – практ. конференції «Стан здоров'я, особливості плин, лікування та реабілітація осіб, що постраждали від наслідків іонізуючого випромінювання при аварії на ЧАЕС у віддалений період», 15 квітня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 89–91.
12. Телкова И.Л. Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор / И.Л. Телкова [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. Т. 11, № 3. – С. 62–69.
13. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна медична допомога [Текст] // Семейная медицина = Сімейна медицина. – 2012. – N 2. – С. 7-24.
14. Doppler ultrasonic diagnostics of vascular diseases / edited by Yu.M. Nikitin, A.I. Trukhanov. M.: Vidar, 1998. 431p. Нормы голова
15. JAPAN-ACS Investigators. Clinically evident polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound from the Japanese assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS) trial / K. Hibi [et al.] // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219, № 2. P. 743–749.
16. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease / J. P. van Kuijk [et al.] // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31, № 8. P. 992–999.
17. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease / T. Przewlocki [et al.] // Kardiol. Pol. 2009. Vol. 67, № 8A. P. 978–984.
18. Prevalence and Clinical Outcome of Polyvascular Atherosclerotic Disease in Patients Undergoing Coronary Intervention / T. Miura [et al.] // Circ. J. 2012. P. 26 [Epub ahead of print].
19. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // JAMA. 2010. Vol. 304, № 12. P. 1350–1357.
20. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient / T. Rasekaba, A.L. Lee, M.T. Naughton et al. // Intern. Med. J. 2009. – Vol. 39, №8. –P.495–501.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ БИОМАРКЕРОВ ГАЗОВОЙ ФАЗЫ
ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА****Яковлева О.А.***Д.мед.н., профессор кафедры клинической фармации и клинической фармакологии ВНМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Винница***Клекот А.А.***К.мед.н., доцент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии ВНМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Винница***Жамба А.О.***К.мед.н., доцент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии ВНМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Винница***Щербенюк Н.В.***К.мед.н., ассистент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии ВНМУ
им. Н.И. Пирогова, г. Винница***PERSPECTIVES OF NON-INVASIVE VOLATILE MARKERS APPLICATION DETECTED IN
EXHALED AIR****Yakovleva O.***DM, professor of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
Vinnitsa National Medical Pyrogov memorial University, Vinnitsa***Klekot A.***PhD, professor assistant of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
Vinnitsa National Medical Pyrogov memorial University, Vinnitsa***Zhamba A.***PhD, professor assistant of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
Vinnitsa National Medical Pyrogov memorial University, Vinnitsa***Scherbenuk N.***PhD, the tutor of clinical pharmacy and clinical pharmacology department,
Vinnitsa National Medical Pyrogov memorial University, Vinnitsa***Аннотация**

В обзоре представлены существующие научные разработки и клинические перспективы применения газового анализа выдыхаемого воздуха для диагностики заболеваний внутренних органов. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха может быть многообещающим методом неинвазивной диагностики многих патологических состояний. Определение концентрации отдельных летучих субстанций в выдыхаемом воздухе с применением высокочувствительных аналитических методик является достаточно точным, быстрым методом выявления даже незначительных концентраций газовых компонентов. Необходимость стандартизации сбора и анализа проб выдыхаемого воздуха является основной проблемой, что препятствует внедрению дыхательных тестов в клиническую практику.

Abstract

This review describes recent scientific developments in basic research and clinical applications of breath analysis for internal disease diagnosis. Breath analysis is a promising field with great potential for non-invasive diagnosis of a number of disease states. Analysis of the concentrations of volatile organic compounds (VOCs) in breath with an acceptable accuracy are assessed by means of using analytical techniques with high sensitivity, accuracy, precision, low response time, which are desirable characteristics for the detection of VOCs in human breath. The need for standardisation of sample collection and analysis is the main issue concerning breath analysis, blocking the introduction of breath tests into clinical practice.

Ключевые слова: выдыхаемый воздух, летучие органические соединения, газовый анализ, биомаркеры выдыхаемого воздуха.

Keywords: exhaled air, volatile organic compounds, gas analysis, exhaled biomarkers.

Биологическая среда выдыхаемого воздуха (ВВ) достаточно хорошо изучена физиологами, но ее понимание гораздо меньше реализуется в практическую клиническую медицину. Обобщенных полных рекомендаций для оценки маркеров выдыхаемого воздуха нет, так как это, например, известно для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. В изучении ВВ, несомненно, преобладают научные трактовки его газовой фазы, как одной из его составляющих, в отличие от водной фазы, трактуемой как влаговыведительная функция легких [2]. В трудно обозримом прошлом роль кислорода и углекислого газа составляли базисные знания о респираторной функции легких. Современный прогресс, благодаря внедрению но-

вых диагностических возможностей газовых анализаторов, методов газовой хроматографии («золотой стандарт») в последнюю декаду дополнил эти классические представления о выдыхаемом воздухе новым спектром оценок разнообразных его составляющих.

Газовая фаза содержит сотни выдыхаемых метаболитов [7], в обзоре de Lacy Costello et al. (2014) авторы указали около 1840 летучих веществ ВВ у здоровых лиц [9]. Это позволило расширить представления о значении выдыхаемых газовых маркеров как ценных диагностических тестов для онкологии, профессиональной патологии, внутренней медицины, токсикологии и других наук. Среди методов исследования ВВ представлены новые техни-

ческие возможности, связанные с применением современных аппаратов: селективная ионная спектрометрия BB (Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry (SIFT-MS)), протонная спектрометрия (Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry (PTR-MS)), газовая хроматография, лазерная абсорбционная спектроскопия, благодаря применению которых оказалось возможным измерение таких концентраций как часть/на миллион (ppmv), на миллиард (ppbv) или даже на триллион (pptv), это и определяет диагностические различия у здоровых лиц и на ранних стадиях патологии [9].

Michael Phillips был пионером этих исследований более 30 лет назад, приводя доказательства идентификации летучих веществ при раке легких и молочной железы [14]. Затем Антон Аман организовал Международную ассоциацию выдыхаемого воздуха (International Association of Breath Research – IABR), с предложением организации международных конференций от 2004 года. Состав BB определяют значительное число влияний на их биологическую вариабельность: соотношение между объемом кровотока, капиллярным кровотоком в легких, коэффициент вентилирования-перфузия, респираторные объемы, гипервентиляция, смешение мертвого пространства и альвеолярного воздуха (показано ещё с 1948 года), растворимость газов в надэпителиальной слизи, температура тела, стрессы, диета. А также, что не менее важно – условия хранения образцов и методы их исследования. Поэтому предлагается мониторинг показателей проводить у одного и того же пациента в зависимости от времени, с целью его собственного контроля в динамике [6].

Выдыхаемый воздух может отражать его состав в ротовой полости (трудная задача для понимания и оценок!), например, отношение между продуктами анаэробных бактерий в биопленке на языке, особенно при плохой его гигиене. Для внедрения оценок BB в клинические тесты необходимо и важно понимать основные физиологические уровни присутствия в нем летучих веществ, их связь с возрастом, полом, интенсивностью процессов метаболизма в организме. Они в большинстве представлены выдыхаемым аммонием, ацетоном, метанолом, этанолом, изопреном, пропанолом или ацетальдегидом [21]. Наибольшие концентрации в BB аммония – как постоянного продукта распада белков, бактерий в кишечнике; уровни ацетона повышаются при диабете, интенсивном липолизе; метанол и этанол зависят от пищи; изопрен может быть маркером синтеза холестерина, отражает конечные стадии почечной недостаточности или оксидативный стресс, также может быть отражением возрастания периферической перфузии в тканях при нагрузке; ацетальдегид – следствие эндогенного метаболизма этанола, потому его концентрации в BB ниже [12]. Очевидно, что значительная вариабельность этих показателей обусловлена разными векторами и может затруднять их трактовку. В возрастном аспекте показано, что изопрен достоверно ниже выдыхается у детей, но выше у мужчин, аммоний больше выделяется с возрастом, и уровни большинства метаболитов зависят от состава пищи, приема алкоголя [12].

В достаточной степени состав выдыхаемого воздуха может определяться влиянием курения.

Некоторые выдыхаемые метаболиты свидетельствуют о наличии курения и помогают отличить пациентов от некурящих: ацетонитрил – хороший индикатор, также как уровни этана, пентана (показатели оксидативного повреждения при курении), гидроксен цианида, монооксида углерода, последний хорошо коррелирует с содержанием карбоксигемоглобина крови [17].

В настоящее время отсутствуют стандартизированные методы газового анализа BB, первые рекомендации были предложены в 1999 Американским Торакальным Обществом для монооксида азота [20], так как состав BB во многом зависит от окружающей среды, ассоциации состава вдыхаемых поллютантов, твердых частиц и может быть зеркальным их отражением, но в практическом применении эти исследования мало известны и недостаточно информативны или противоречивы. Например, в обзоре и мета-анализе ближайшего десятилетия (2004-2013) представлено большее агрессивное влияние вдыхаемого NO₂, чем твердых частиц (2,5 мкг/м³) на общую смертность, максимально в Европе, а кардиоваскулярная смертность в Азии была выше, чем в Северной Америке и Европе, результаты географически и временно гетерогенны, что затрудняет их интерпретацию для понимания роли побочных эффектов коктейля загрязнения при его вдыхании [10].

Тем не менее, неинвазивная диагностика метаболитов выдыхаемого воздуха очень привлекательна для разработки биологических маркеров респираторной патологии, особенно если учесть поражение мелких бронхов, недоступных для большинства клинических методов и имеющих скрытые механизмы. Летучие органические компоненты – широкий класс мелких органических молекул, различных молекулярных семейств [8], как эндогенного (следствие метаболизма в легких), так и экзогенного происхождения (вдыхаемых, поступающих с пищей или с бытовой химией).

Наибольшую актуальность приобретает раннее использование маркеров BB в онкологии. Рак легкого у двух третей пациентов диагностируется на поздних стадиях, а методы неинвазивной диагностики могли бы улучшить эту ситуацию. Ацетальдегид присутствует у здоровых людей на уровне около 22 ppb, впервые Phillips et al. (1999) обратили внимание на его роль в составе BB как потенциального маркера при раке легких, затем было показано его достоверный прирост в экспериментальных клеточных культурах при раках, но далее были получены противоречивые данные. Для колоректального рака известны генетические предикторы, роль красного мяса в диете, избыточной массы тела, низкой физической активности, следовательно, диета также может влиять на комплекс эффектов выдыхаемых компонентов. Насыщение организма протеинами индуцирует системный кетоз с увеличением уровня ацетона в BB [3, 11], его редукция в изопропанол в печени, дополнительно изменение концентраций зависит от ферментативной роли микробиоты в кишечнике, распада короткоцепочных жирных кислот, все это расширяет спектр выдыхаемых компонентов и приводит к заключению об отличии их состава от здоровых лиц (1,3-dimethylbenzene, 1,2-pentadiene, cyclohexene,

methylcyclohexene) [4], но все ещё требует последующего уточнения.

При раке молочной железы показан прирост пентана, показателей оксидативного стресса, но эти находки могут ещё считаться спекулятивными [14]. Авторы нескольких исследований при раке, циррозе печени и печеночной энцефалопатии предлагают сульфатные компоненты как биомаркеры рака печени, а роль аммония ещё требует уточнения. Не найдено значительных отличий для маркеров ВВ между здоровыми лицами и при болезнях кишечника, хотя уровень пентана как потенциального маркера болезни Крона и язвенного колита оценен только в пилотном анализе.

Сахарный диабет отличается по метаболизму при 1 или 2 типах, потому и ВВ также может быть вариабельным. Ацетон как высоко растворимый газ присутствует в большинстве дыхательных метаболитов у каждого здорового, но его повышение рано ассоциируется с диабетом, однако значительные его межиндивидуальные вариации в ВВ остаются непонятными (возможно влияние диеты, возраста, но без роли пола или массы тела). Тест на ацетон более информативен при сахарном диабете 1 типа [22], без статистических различий при 2 типе.

Несомненно, что респираторные болезни через влияние всего спектра патогенетических звеньев гемодинамики и вентиляции могут изменять паттерн ВВ. Поэтому интерес к этим исследованиям возрастает. При сравнении состава 37 летучих компонентов ВВ, методом газовой хроматографии, среди первых 500 мл ВВ римскими авторами у здоровых лиц (7) и пациентов с ХОБЛ (27 курящих, с анамнезом более 10 пачко-лет, в возрасте 69-74 лет, при одинаковых ИМТ, при отмене ИГКС за 2 недели до теста) найдено 2 позитивно коррелирующих метаболита у больных ($r=0,35$), декан (decane) и его метаболит, но 7 – с негативной корреляцией ($r=-0,43$), причем они не коррелировали с ОФВ1. Уровни декана, его метаболита недостоверно увеличивались соответственно частоте обострений ХОБЛ, наоборот, остальные 7 веществ достоверно возрастали у здоровых лиц: например, лимонин (limonene) – циклический монотерпен (цитрусовые и фруктовые соки, парфюмерия), антиоксидант, оказался со сниженным уровнем у больных, что объясняет наличие у них высокого уровня некомпенсированного оксидативного стресса; другой экзогенный антиоксидант (butylated hydroxytoluene) отсутствовал у больных в ВВ, но определялся у здоровых лиц. Выдыхаемый 2-пропанол (изопропиловый спирт) широко распространен в косметических средствах, используется для очистки контактных линз – образует при метаболизме в печени ацетон (через роль алкогольдегидрогеназы), который также больше выдыхается у здоровых, при раке легких или болезнях печени и трактуется как оксидант. Очевидно, что тонкие различия состава ВВ присущи разным патологическим состояниям, но механизмы их выведения остаются неясными, также как и роль их возраст-зависимой динамики [8]. Концентрации гидроген цианида (HCN) в ВВ могут быть биомаркером инфекции *Pseudomonas aeruginosa* [19].

При таком тяжелом состоянии, как респираторный дистресс-синдром (РДСС), больной обременен многими биохимическими и инструментальными диагностическими процедурами, поэтому именно неинвазивный анализ выдыхаемого воздуха имеет ряд преимуществ: позволяет определять фенотип болезни и ее скрытые патофизиологические механизмы, проводить дифференциальную диагностику респираторной патологии, играть роль ранних маркеров и прогностических критериев. Исследование в Амстердаме, проведенное у 101 больного РДСС (диагноз соответствовал Берлинским критериям 2012 года), на фоне искусственной вентиляции легких, проведенной в первые сутки госпитализации, свидетельствовало: РДСС ассоциировался с высокой концентрацией октана в ВВ, который, как конечный продукт липидной перекисидации, отражает наличие оксидативного стресса, а высокие концентрации ацетальдегида и 3-метилпентана – оценены как предикторы РДСС, в отличие от их более низких концентраций при пневмонии и кардиальном отеке легких. Авторы считают, что сочетание этого метода с диагностической прогностической шкалой LIPS – высоко информативно для идентификации пациентов с РДСС в ранней фазе болезни [7].

Среди новых направлений для диагностики бронхо-обструктивного синдрома достаточно внимания уделяется выдыхаемому оксиду азота – NO. Как известно, этот параметр как зеркало эндотелиальной дисфункции, трактуется преимущественно с точки зрения его дефицита, но меньше акцентируется его роль как воспалительного маркера. В материалах 18-го Европейского респираторного конгресса 2008 года (Берлин) эта проблема озвучивалась в устных презентациях и тезисах. С точки зрения расшифровки индивидуальных фенотипов и воспалительных субтипов БА, маркеры ВВ могут иметь привлекательные особенности. Так, в эозинофильном варианте БА (присутствие их в мокроте более 1%) или нейтрофильном (более 61%) различия выдыхаемого воздуха по уровню NO зависели от этих вариантов: наиболее низкий его уровень был при нейтрофильной астме с низкой гиперреактивностью к манитолу, и высокий (более чем в 6,4 раза) при эозинофильной [15].

При сравнении бронхитического (138 пациентов) и кашлевого (148) вариантов БА, контрольной группы (110) только у бронхитического варианта достоверно повышен СРБ сыворотки крови, но он не коррелировал с ОФВ1, выдыхаемым NO, эозинофилией мокроты, но коррелировал с уровнем эозинофильного катионного белка; СРБ достоверно снижался после 6 месяцев терапии ИГКС при двух вариантах БА [18]. При профессиональной БА определялся высокий исходный уровень выдыхаемого NO (при атопии и положительном метахолиновом тесте) в ответ на присутствие провоцирующих причинных факторов, но после устранения профессионального триггера у рабочих он максимально снижался [23]. Наоборот, в группе спортсменов с БА в Дании (18-35 лет) не найдено различий в уровнях выдыхаемого NO, гиперреактивности и атопии: спортсмены с БА имели низкий уровень гиперреактивности и эозинофилов в мок-

роте, по сравнению с БА у пациентов без спортивной подготовки [13]. Тем не менее, выдыхаемый NO можно рассматривать как маркер контроля над течением БА: японские авторы при тяжелом течении БА отметили высокую достоверную корреляцию выдыхаемого NO со степенью тяжести ($r=0,65$) и обратную корреляцию с АСТ-тестом ($r=-0,52$), который негативно коррелировал с ОФВ1, чувствительность уровней NO достигала 91,3% при специфичности 68,4%. Авторы предлагают использовать NO как неинвазивный объективный маркер контроля БА, также как и АСТ-тест [16].

Аналогичная трактовка предложена венгерскими авторами у больных ХОБЛ (28 мужчин и 22 женщин, средний возраст 64,6±1,8 лет): наблюдалась позитивная корреляция NO и ОФВ1, негативная – с числом дней госпитализации, но без корреляции с газами крови и легочными функциями [5].

Очевидно, что поиск специфических летучих маркеров ВВ для специфических болезней было бы идеальным, а попытки их индивидуальной идентификации помогли бы создать подобие «дыхательных отпечатков пальцев», но сложности трактовок ещё обусловлены различными путями образования метаболитов и их выведением через легкие.

Выводы:

1. Комплекс скрытых физиологических механизмов формирования состава выдыхаемого воздуха остается ещё мало изученным для убедительных трактовок его отдельных диагностических маркеров, что ограничивает создание регламентированных документов, для их убедительности также необходимы сопоставления результатов с показателями крови, использование математического моделирования.

2. Дыхательные тесты должны быть разработаны с учетом разных категорий пациентов, детей, взрослых, пожилых, этноса, специфичности для разных болезней, унифицированных статистических оценок, что позволит создать базу для их внедрения в клиническую практику.

Список литературы:

1. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Руководство для врачей: в 2 ч., ч.1.- Киев, ТОВ «МОРИОН», 2011.- 790 с.; ч.2.- 730 стр.
2. Яковлева О.А. Физическая нагрузка и количественные характеристики влаговыведительной функции легких // Физиол. журн.- 1991.- Т. 37, №3.- С. 54-59.
3. Ajibola O.A., Smith D., Spanel P., Ferns G.A.A. Effects of dietary nutrients on volatile breath metabolites // J. Nutr. Sci.- 2013.- № 2.- P. 1-15.
4. Altomare D.F., Lena M.D., Porcelli F. et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer // Br. J. Surg.- 2013.- № 100.- P. 144-150.
5. Antus B., Barta I., Csiszer E. et al. Exhaled nitric oxide predicts response to treatment in COPD patients with exacerbation // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – Abstr. [4410].
6. Beauchamp J., Pleil J. Simply breath-taking? Development a strategy for consistent breath sampling // J. Breath Res.- 2013.- № 7.- P. 1-3
7. Bos L.D.J., Weda H., Wang Y. et al. Exhaled breath metabolomics as a noninvasive diagnostic tool

for acute respiratory distress syndrome // Eur. Respir. J.- 2014.- Vol. 44.- P. 188-197`

8. Cazzola M., Segreti A., Capuano R. et al. Analysis of exhaled breath fingerprints and volatile organic compounds in COPD // COPD Research and Practice.- 2015.- Vol. 1, №7.- P. 1-8

9. De Costello L.B., Amman A., Al-Kateb H. et al. A review of the volatiles for the healthy human body // J. Breath. Res.- 2014.- 8: 014001

10. Faustini A Rapp R Forastiere F Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies // Eur. Respir. J.- 2014.- Vol. 44.- P. 744-753

11. Larsson S., Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies // Int. J. Cancer.- 2006.- № 119.- P. 2657-2664

12. Lourenco C., Turner C. Breath analysis in disease diagnosis: Methodological considerations and applications // Metabolites.- 2014.- №4.- P. 465-498.

13. Lund T., Pedersen L., Anderson S. et al. Airway inflammation, airway responsiveness and treatment of asthma in elite athletes // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – Abstr. [4413].

14. Phillips M., Cataneo R.N., Saunders C. et al. Volatile biomarkers in the breath of women with breast cancer // J. Breath Res.- 2010.- № 4.- P. 1-8.

15. Porsbjerg C., Kromann Lund T., Pedersen L. et al. Airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO are related to inflammatory subtypes in asthma // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – Abstr. [4411].

16. Saito J., Inokoshi Y., Saito K. et al. Usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) as a marker of asthma control // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – Abstr. [4412].

17. Sandberg A., Skold C.M., Grunewald J. et al. Assessing recent smoking status by measuring exhaled carbon monoxide levels // PLoS One.- 2011.- №6.- P.1-7

18. Shimoda T., Imaoka M., Kishikawa R. et al. Serum high sensitivity C-reactive protein can distinguish cough-variant and bronchial asthma // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32-Suppl. 52. – Abstr.[3185]

19. Smith D., Spanel P., Gilchrist F.J., Lenney W. Hydrogen cyanide, a volatile biomarker of *Pseudomonas aeruginosa* infection // J. Breath Res.- 2013.- № 7.- P. 1-13

20. Society A.T. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adult and children // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1999.- № 160.- P. 2104-2117

21. Turner C., Spanel P., Smith D. A Longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subject using selected ion flow tube mass spectrometry SIFT-MS // Physiol. Meas.- 2006.- № 27.- P. 321-337.

22. Turner C., Walton C., Hoashi S., Evans M. Breath acetone concentration decrease with blood glucose concentration in type 1 diabetes mellitus patients during hypoglycaemic clamps // J. Breath Res.- 2009.- №3.- P. 1-6.

23. Vellore A.D., Manney S., Burge C. et al. Change in exhaled nitric oxide levels after removal from exposure in workers with occupational asthma // Eur. Respir. J.-2008.-Vol.32.-Suppl. 52.-Abstr.[3199]

PHARMACEUTICS

UDC 582.681.81:577.118

PHENOLIC COMPOUNDS OF *SALIX ELAEAGNOS* SCOP

Borodina N.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Abstract

Using the well-known pharmacopoeial methods and HPLC the content of phenolic compounds has been studied in *Salix elaeagnos* Scop. shoots. *Salix elaeagnos* Scop. is a promising raw material for further pharmacognostic studies.

Keywords: *Salix elaeagnos* Scop., hydroxycinnamic acids, flavonoids, tannins, phenolic compounds.

Statement of the problem. Willow is one of the largest genera of tree species of the temperate climate. It is recognized that there are about 350-370 species in the world. According to the literature data 25 types of willows naturally grow in Ukraine. In the Carpathians there is the largest number of autochthonous species of willow. Such species include elaeagnus willow or hoary willow (*Salix elaeagnos* Scop.) of the *Salix* genus in the *Salicaceae* family. It is a high shrub or tree with light shoots, which are at first grayish pubescent, and then glabrous. Leaves are narrowly linear, the edges are bent on the bottom side; their upper side is finely-wrinkled, dark green, with a dense white edge below. Catkins are thin, cylindrical, with large pale deciduous floral scales. The natural habitat is mountainous regions of Western, Southern and Central Europe. In Ukraine, it is naturally distributed only in the Carpathian mountains [9, p. 68-72].

Analysis of recent research and publications. A decoction of the willow species bark has analgesic, sedative, anti-inflammatory, antipyretic, diaphoretic, antimicrobial, antiseptic, haemostatic, wound healing, astringent and antihelminthic properties. It is used for headaches, neuralgia, various forms of neurosis, rheumatism, gout, respiratory diseases, malaria, indigestion of food in the stomach, inflammation in the stomach and intestines, jaundice, diseases of the spleen and liver, diarrhea, inflammation of the urinary tract, gynecological and infectious diseases, gastric, intestinal, uterine and other hemorrhages. Externally the bark decoction is used for rinsing in stomatitis, gingivitis, periodontal disease, sore throat, inflammation of the mouth and throat, for foot baths in hyperhidrosis, phlebitis, varicose veins, weakness of the leg muscles after a serious illness, and for washing wounds and ulcers [1, p. 68-72, 5, p. 193-196]. In willow species there is a valuable complex of biologically active substances. The previous studies determined the presence of various groups of biologically active substances in the raw material: phenolic glycosides, salicylates, flavonoids, tannins of a condensed group mainly, coumarins, hydroxycinnamic acids, volatile compounds, polysaccharides, amino acids, higher fatty acids, macro- and microelements. Previously, the study of phenolic compounds of shoots of *Salix cinerea* L., *Salix caprea* L., *Salix purpurea* L., *Salix viminalis* L. of the Ukrainian

flora were conducted by HPLC methods [7, p. 27-33]. Polyphenolic compounds of the *Salix* genus plants and determination of their content in different vegetation phases of the plant are of considerable interest [1, p. 62, 3, p. 209-213, 8, p. 41-59, 10, p. 106-108].

Objective statement of the article. To study phenolic compounds of *Salix elaeagnos* Scop. shoots.

Presentation of the main material of the research. The objects of our study were samples of *Salix elaeagnos* Scop. shoots collected in 2015-2016 near the river Tisa, Steblivka village, Khust district, Zakarpatskye region of Ukraine during the plant vegetation (from early development of the leaf blade to its defoliation) from young and perennial shoots. The average sample of the raw material was used for studies.

Determination of the content of hydroxycinnamic acids in the raw material studied was conducted by the spectrophotometric method according to the method developed by the sector of molecular spectroscopic methods of analysis in the State Scientific Center of Drugs (DNCLZ) and described in the Temporary Pharmacopoeia Monograph "Erigeron canadensis L. herb" (42-U-6/37-323-96). The optical density of solutions was measured at the wavelength of 327 nm in cells with the layer thickness of 10 mm on a SF-46 spectrophotometer. The content of the amount of hydroxycinnamic acids was calculated with reference to chlorogenic acid and the absolutely dry raw material.

To analyze the amount of flavonoids the spectrophotometric method was used with the reaction of complex formation of flavonoids with aluminium chloride. As a reference substance rutin was used. The optical density of solutions was measured at the wavelength of 410 nm in cells with the layer thickness of 10 mm on a SF-46 spectrophotometer.

The quantitative content of the amount of tannins was determined by permanganometry using the common methods. These methods of analysis were used in our previous studies [2, p. 75-78, 4, p. 718-719].

The study of phenolic compounds was carried out by HPLC. To determine the content of phenolic compounds 0.3 g of the crushed raw material was weighed on an analytical balance in a 5 ml volumetric tube and dilute to the volume with 90% methanol. After 30 min of exposure in an ultrasonic bath the sample was infused at room temperature for 24 h, then it was again

placed in the ultrasonic bath for 15 min, the resulting solution was filtered through a 0.45 μm Teflon membrane filter in a vial for analysis. Further identification of phenolic compounds was carried out on an Agilent Technologies chromatograph (model 1100) equipped with flow-through vacuum degasser G1379A, 4-channel pump of the low pressure gradient G1311A, the automatic injector G1313A, the column thermostat G13116A, the diode array detector G1316A. To conduct the analysis the “ZORBAX-SB-C-18” chromatographic column with the size of 2.1×150 mm filled with

The chromatographic mode:

Time, min	A,% (0.2% TFA)	B,% 70% MeOH (0.2% TFA)	C,% 100% MeOH
0	92	8	0
8	62	38	0
24	0	100	0
24.1	0	0	100
29	0	0	100

Phenolic compounds were identified by the retention time of standards and spectral characteristics. The results of determination of phenolic compounds in shoots of willow (calculated with reference to chlorogenic acid for hydroxycinnamic acids and to rutin – for flavonoids) were obtained on a high-performance liquid chromatograph (Agilent Technologies).

As the result of the studies conducted by the well-known pharmacopoeial methods the content of hydroxycinnamic acids, flavonoids and tannins was determined in *Salix elaeagnos Scop.* shoots. The statistically processed results of the quantitative determination of flavonoids, tannins and hydroxycinnamic acids in *Salix elaeagnos Scop.* shoots in different periods of collection are presented in Table 1.

The data analysis showed that during the vegetation period the content of phenolic compounds in *Salix elaeagnos Scop.* shoots remained at a sufficiently high level. The raw material contained the amount of tannins in the largest quantities, and the amount of flavonoids was the least.

octadecylsilyl sorbent with the particle size of 3.5 μm was used. The chromatographic conditions were as follows: the rate of the mobile phase – 0.25 ml/min, the eluent working pressure – 240-300 kPa; the column thermostat temperature – 32°C; the sample volume – 5 μl ; the gradient mode of chromatography was used (Tab. 2). Detection: the scale of measurements – 1.0; the scanning time – 0.5 s; the spectrum reading: each peak – 190-600 nm; the wavelength – 350 nm.

The choice of rutin and chlorogenic acid as standard substances to determine the quantitative content of phenolic compounds of *Salix elaeagnos Scop.* was due to the fact that the absorption maximum of the complex of rutin with aluminium chloride in the presence of acetic acid had a very close value with the absorption maximum of the complex formed by flavonoids in solutions of extracts with the same complexing agent, and the absorption maxima of chlorogenic acid almost coincide with the absorption maxima of the extracts of phenolic compounds of *Salix elaeagnos Scop.* If we trace the dynamics of accumulation of flavonoids, we can see that in shoots their content is maximum in June – 3.12% (in the period of the unfolding and growth of the leaf blade), and minimum in October and November – 2.72-2.63%.

The results of the study concerning determination of the content of hydroxycinnamic acids indicate the significant amount of these compounds in the raw material of *Salix elaeagnos Scop.*

Table 1.

The quantitative content of phenolic compounds of *Salix elaeagnos Scop.*

The period of collection of the raw material	The content of BAS, %, $x \pm \Delta x$, n = 6		
	flavonoids	tannins	hydroxycinnamic acids
May	2.97±0.11	11.92±0.07	4.27±0.09
June	3.12±0.02	12.88±0.04	4.55±0.04
July	3.08±0.07	12.98±0.05	4.68±0.07
August	2.92±0.01	13.21±0.09	4.39±0.01
September	2.91±0.03	12.84±0.03	3.98±0.06
October	2.72±0.05	12.66±0.03	3.98±0.04
November	2.63±0.01	11.43±0.09	3.69±0.042

Permanganatometry is a traditional method for the quantitative determination of tannins, but it has several disadvantages. One of them is the fact that this method is not highly selective; therefore, it determines not only the content of tannins, but all oxidative compounds: simple phenols, phenolcarboxylic acids, flavonoids and other natural organic compounds possessing reducing properties.

Taking into account the results of the quantitative determination of flavonoids, tannins and hydroxycinnamic acids in *Salix elaeagnos Scop.* shoots in different periods of collection it is expedient to gather this raw material throughout the summer.

The results of determination of the content of phenolic compounds in *Salix elaeagnos Scop.* shoots on an Agilent Technologies high-performance liquid chromatograph are given in Table 2 and Fig. 1

Table 2

Phenolic compounds in *Salix elaeagnos* Scop. shoots

	mg per 100 g	Retention time, min	The raw material	UV spectrum
1	(+)-D-Catechin	11.52	316.3	*DAD1, 11.495 (425 mAU, Apx) Ref=8.981 & 1
2	Chlorogenic acid	13.12	373.0	*DAD1, 13.092 (150 mAU, -) Ref=5.778 & 15
3	Salicin	17.94	6.6	*DAD1, 17.942 (1733 mAU, Apx) Ref=15.90
4	Luteolin-6-C-glycoside	19.65	197.3	*DAD1, 19.617 (1568 mAU, Apx) Ref=13.56
5	Rutin	20.05	99.6	*DAD1, 19.983 (203 mAU, -) Ref=11.152 & 4
6	Quercetin-3-O-glycoside	20.50	99.0	*DAD1, 20.498 (138 mAU, -) Ref=20.330 & 4

7	Luteolin-7-O-rutinoside	20.91	19.1	
8	Isosalipurposide	21.09	17.5	
9	Diosmetin-7-O-glycoside	21.71	36.4	
10	Isorhamnetin	26.24	47.5	

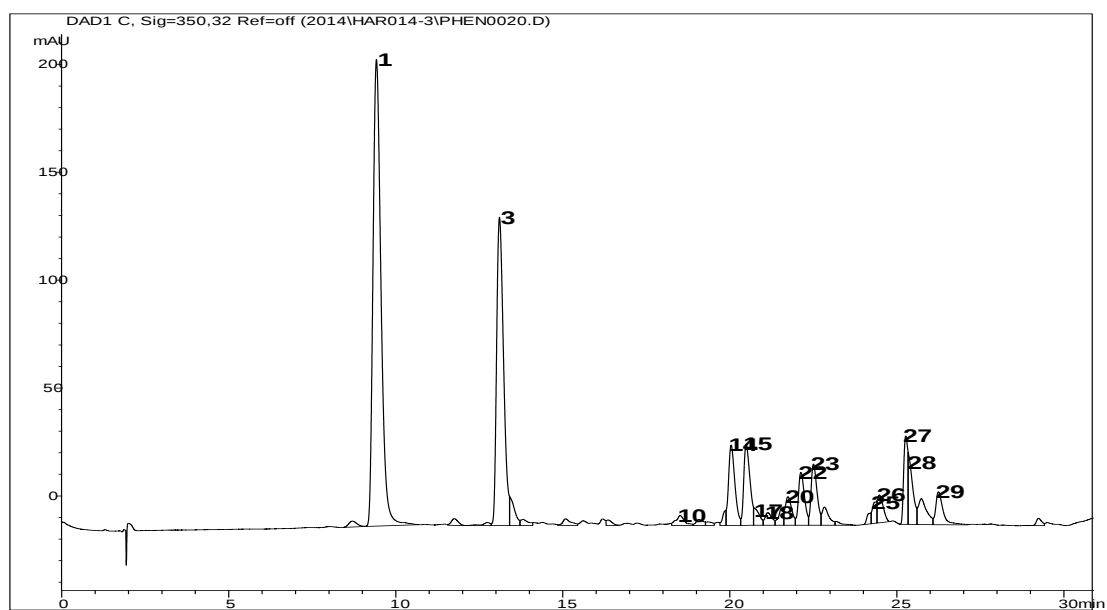


Fig.1. The chromatogram of phenolic compounds in *Salix elaeagnos* Scop. shoots

The content of 10 phenolic compounds: 1 hydroxycinnamic acid, 8 flavonoids, and salicin was determined by high performance liquid chromatography in shoots of *Salix elaeagnos Scop.* willow.

Conclusions

The study of phenolic compounds in *Salix elaeagnos Scop.* shoots has been conducted. The data obtained indicate expedience for further pharmacognostic studies of *Salix elaeagnos Scop.*

REFERENCES:

1. Elemental composition of *Salix caprea L.* // Borova E.B. Borodina N.V. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (23 квітня 2015 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2015. – С. – 62.
2. Бородіна Н.В., Ковальов В.М. Кількісне визначення фенольних сполук *Populus tremula L.* // Фармаком. – 2004. - № 1. – С. 75-78.
3. Изучение летучих компонентов *Salix caprea L.* // Н.В. Бородіна // Збірник наукових матеріалів, Proceedings of 4th European Conference on Biology and Medical Sciences (January 13, 2015). Vienna, 2015. – P. 209-213.
4. Ковальов В.М., Бородіна Н.В. Динаміка накопичення деяких фенольних сполук в корі *Populus tremula L.* // Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України». – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 718-719.
5. Кодакова М.Н., Дубищев А.В. Сравнительная оценка фармакологического эффекта растительных препаратов семейства ивовых. – Медицинский вестник Башкортостана. – 2009 Вып. № 2, т. 4, с. 193-196.
6. Петрук А. А. Сезонная динамика содержания дубильных веществ в листьях и соцветиях некоторых видов рода *Salix (Salicaceae)* при интродукции / А. А. Петрук // Химия растительного сырья. - 2013. - № 2. - С. 135-138.
7. Сравнительный анализ фенольных соединений побегов *Salix caprea L.*, *Salix purpurea L.*, *Salix viminalis L.*, флоры Украины. // Бородіна Н.В., Ковалев В.Н. // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: Сборник материалов IX Международного симпозиума. Москва, 20-25 апреля 2015 г. – С.27-33.
8. Фролова О.О., Компанцева Е.В., Дементьева Т.М. Биологически активные вещества растений рода Ива (*Salix L.*). - Pharmacy & Pharmacology V. 4 № 2 (15), 2016. – С.41-59.
9. Фучило Я.Д., Сбитная М.В., Фучило О.Я. Автохтонные ивы Украины. – Науковий вісник НЛТУ України. – 2013. – Вип. 23.6, с. 68-72.
10. Хромато-масс-спектрометрическое изучение листьев *Salix caprea L.* // Бородіна Н.В. // Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.: збірник тез наукових робіт міжнародної науково-практичної конференції (М. Львів 29-30 травня 2015 р.). – Львів.: Львівська медична спільнота, 2015. – С. 106-108.

ВЫБОР ОСНОВЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ГЕЛЯ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЦВЕТКОВ СИРЕНИ И МЕЛОКСИКАМОМ

Улизко И.В.

ассистент

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Трохимчук В.В.

доктор фармацевтических наук, профессор

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

CHOOSING THE BASE FOR THE CREATION OF GEL WITH DENSE EXTRACT OF LILAC FLOWERS AND MELOXICAM

Ulizko I.

Assistants

Odessa National Medical University, Ukraine

Trokhymchuk V.

Professor, Doctor of Pharmacy Sciences, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Аннотация

При разработке комбинированного геля экстракта цветков сирени и мелоксикама изучено влияние вида основы на высвобождение биологически активных веществ. Установлено, что гелевые основы значительно способствуют высвобождению активных фармацевтических ингредиентов. Наиболее перспективной основой для разработки состава комбинированного геля следует считать основу, которая приготовлена на гидроксипропилцеллюлозе.

Abstract

In developing the combined gel with extract of lilac flowers and meloxicam, the influence of the base type on the release of biologically active substances has been studied. It has been found that gel bases significantly contribute to the release of active pharmaceutical ingredients. The most promising basis for the development of the combined gel composition should be considered the base, which is prepared on hydroxyethylcellulose.

Ключевые слова: экстракт цветков сирени, мелоксикам, гель, высвобождение.

Keywords: lilac flowers extract, meloxicam, gel, release.

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из самых распространенных лекарственных средств, применяемых в лечении заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата. Однако системное применение НПВС сопряжено с риском многочисленных нежелательных явлений [5]. Наиболее часто наблюдаются проявления НПВС – гастропатии в виде диспепсии, эрозивного гастрита и дуоденита, язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочных кровотечений.

Лекарственные формы НПВС для местного применения (мазь, крем, гель, аэрозоль, пластырь) сочетают хороший локальный противовоспалительный и анальгетический эффект с благоприятным профилем безопасности за счет минимизации системного всасывания. Это также позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВС при комбинированной терапии.

Для большей безопасности терапии больным, особенно пожилого возраста, рекомендуется использовать специфические ингибиторы ЦОГ-2. Все большую популярность завоевывает первый представитель новых селективных НПВС – мелоксикам [9]. Мелоксикам (Амелотекс) относится к группе производных эноликовой кислоты. Мелоксикам в организме не вступает во взаимодействие с другими медикаментами, включая цитостатики, сердечные гликозиды, диуретики и другие, что имеет большое значение для рациональной терапии больных с сопутствующими заболеваниями, особенно в пожилом возрасте [6].

Перспективной лекарственной формой для наружного применения следует считать гели, которые за счет специального состава вспомогательных веществ быстрее других форм впитываются в поверхностные структуры суставов, то есть способствуют ускоренному наступлению локального обезболивающего и противовоспалительного эффекта. Кроме того, они обладают эффектом легкого поверхностного охлаждения. Будучи нежирными лекарственными формами, гели не пачкают одежду

(гигиеничность). Именно гель – самая распространенная «модификация» НПВП для наружного применения.

Довольно часто обезболивающие средства для наружного применения содержат, помимо НПВП, лекарственные средства из других фармгрупп.

Перспективным направлением представляется комбинация НПВС с растительными экстрактами вентонизирующего, капилляроукрепляющего, антимикробного и противовоспалительного действия. Отсюда – возможность их применения не только при артралгиях и миалгиях (краткими курсами), но и при варикозном расширении вен, сопровождающемся болью и отечностью ног. Благодаря такому составу указанные средства обладают несколько более выраженным обезболивающим действием относительно монопрепаратов с равным содержанием НПВС в аналогичных лекарственных формах.

Целью работы является разработка комбинированной мягкой лекарственной формы на основе мелоксикама и густого экстракта цветков сирени и первым этапом стал научно обоснованный выбор основы.

Материалы и методы

Объектом изучения являются мазевые и гелеобразные основы, наиболее часто используемые для разработки мягких лекарственных форм. Составы приведены в таблицах 1 и 2. Густой экстракт цветков сирени и мелоксикам вводили в готовые основы в концентрации 5 и 1 % соответственно.

Определение степени высвобождения флавоноидов из густого экстракта цветков сирени, введенного в мазевые и гелевые основы, в пересчете на рутин осуществляли методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве полупроницаемой мембраны был использован инертный пористый целлюлозный материал Suprophan Type 150 pm. в агаровый гель. Навеска исследуемого образца составляла 1,0, средой для диализа служила вода очищенная 30 мл. Проба для анализа – 5 мл. Диализ проводили в термостате при температуре 37 ± 1 °C. Экспозиция 90 мин. Количественное определение флавоноидов в диализатах осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [3].

Таблица 1

Состав гелевых композиций

Компоненты	Основы (№№)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ГЕЛЛ	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Масло вазелінове	–	–	20,0	–	20,0	5,0	–	–
Олія соняшникова	–	–	–	15,0	–	–	15,0	15,0
Ізопропілмірістат	–	–	–	–	–	5,0	–	–
Вазелін	60,0	38,0	–	–	–	–	–	–
Гліцерин	–	–	–	–	15,0	15,0	15,0	5,0
Пропіленгліколь	–	–	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид-400	–	–	20,0	–	–	–	–	–
Твін-80	1,0	–	–	2,0	2	–	–	–
Пентол	–	2,0	–	–	–	–	–	–
Препарат ОС-20	–	–	1,5	–	–	–	–	–
Спирти синтетичні фракції С ₁₆ -С ₂₁	–	–	6,5	–	–	–	–	–
Емульгатор Т-2	10,0	–	–	–	–	–	–	–
Моногліцериди дистильовані	–	–	–	4,0	8,0	–	5,0	–
Емульгатор № 1	–	–	–	7,5	–	5,0	5,0	–
Віск емульсійний	–	–	–	–	6,0	–	–	–
Віск бджолиний	–	–	–	–	–	–	3,0	–
Моностеарат гліцерину	–	–	–	–	–	–	–	5,0
Олеат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	5,0
Стеарат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	5,0
Естер П	–	–	–	–	–	–	–	3,0
Вода очищена	до 100,0							

Таблица 2

Состав гелевых основ

Компоненты	Основа-носитель (№№)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ксантановая камедь	2,0													
Камедь рожкового дерева		2,0												
Камедь гуаровая камедь			2,0											
Камедь конжак-овая				2,0										
Камедь коньяк-манан					2,0									
Агар						1,5								
Альгинат натрия							1,5							
Карбомер Ultrez 10*		–						1,0						
ГЭЦ									2,0					
ГПМЦ										2,0				
МЦ											1,5			
КМЦ												1,5		
«Aristoflex AVC»													1,0	
«Rapithix A-60»														1,0
Пропилен-гликоль	10,0													
Кислота сорбиновая	0,2													
Вода очищенная	До 100,0													

Примечание: * - основу карбопола нейтрализовали триметамолом до значения pH 5,5-6,5.

Результаты и обсуждение

Для выбора основы были проведены биофармацевтические исследования методом *in vitro*. В качестве носителей для разрабатываемой мягкой формы геля изучены эмульсионные и гелеобразные мазевые основы, которые в предыдущих исследованиях проявили себя как перспективные [1, 2, 4, 7], а также широко применяются в производстве мазей, описанные в литературе и не вызывающие аллергического и сенсибилизирующего действия после

нанесения [4, 8]. Кроме того, метод исследования, который был нами ранее предложенный [10] для изучения высвобождения биологически активных соединений экстракта, не совсем убедительно позволяет выбрать оптимальную основу для лекарственного средства.

Результаты эксперимента мазевых основ (рис. 1) показали, что степень высвобождения БАВ зависит от вида масляной фазы и примененных эмульгаторов.

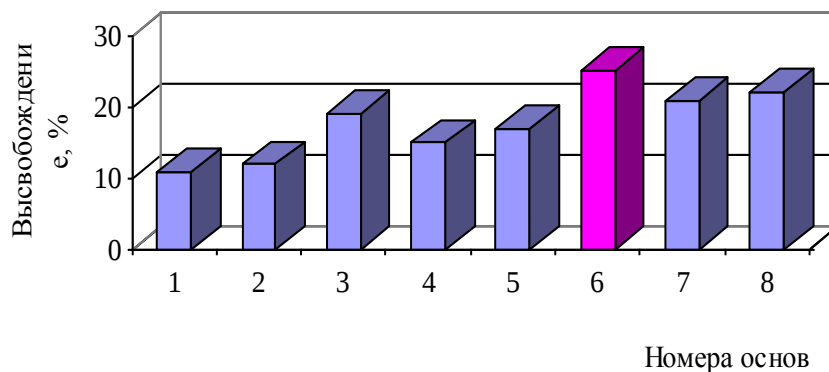
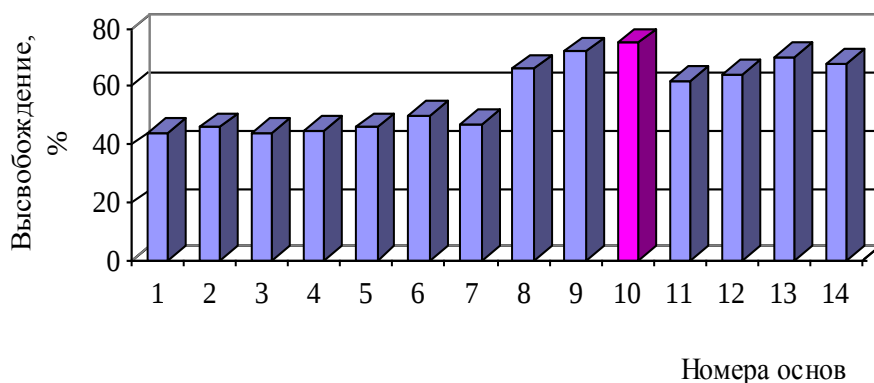


Рис. 1. Высвобождение флавоноидов из мазевых основ

Как видно с рис. 1, высвобождение флавоноидов почти не наблюдается с мазевых основ второго рода (составы №№ 1 и 2), выход биологически активных веществ не превышает 15 %. Среди эмульсионных основ и рода предпочтение следует отдать составам, содержащим в качестве масляной фазы подсолнечное масло и изопропилмиристат (составы №№ 6-8). Перспективным эмульгаторами следует считать эмульгатор № 1 (состав № 6) и комбинированную смесь эмульгаторов моностеарат глицерина, Эстер П, олеат и старат ПЭГ-400 (составы №№ 7 и 8). Кроме того, в этих перспектив-

ных составах в качестве неводного гидрофильного растворителя присутствует глицерин в количестве от 5,0 до 15,0 %. Высокие значения высвобождения флавоноидов показала основа № 6, которая содержит комбинацию вазелинового масла и изопропилмиристата, в качестве масляной фазы, выход флавоноидов составил 25 %.

При анализе высвобождения биологически активных веществ экстракта цветков сирени из гелевых основ установлено, что выход флавоноидов происходит значительно эффективнее по сравнению с мазевыми основами.



Гелевые основы на природных камедях (номера 1-7) показывают умеренное высвобождение флавоноидов, порядка 44-50 %. Более высокие значения высвобождения проявили в эксперименте гели на синтетических основах (номера 8-14). При этом наилучшие значения демонстрируют основы гидроксиэтилцеллюлозы (основа № 9) и гидроксипропилметилцеллюлоза (основа № 10).

Выводы

На основании изучения процесса высвобождения биологически активных веществ густого экстракта цветков сирени, обоснованно гелеобразную мазевую основу для создания лекарственного средства. Установлено, что гелеобразные основы превосходят по степени высвобождения эмульсионные основы 1 рода.

Наиболее перспективной основой для разработки состав препарата следует считать основу, содержащую в своем состав гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве гелеобразователя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гладух С.В. Розробка складу мазі для застосування в дерматології та її дослідження / С.В. Гладух Сеґі Анан Марсель, Н.О. Ніколайчук // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.: міжнарод. наук.-практ. конф., 17-18 квіт. 2015 р.: тези доп. Одеса. 2015. – С. 17-22.
2. Грубник И.М. Сравнительная характеристика гидроколлоидов / Грубник И.М., Гладух Е.В. // Проблемы военной охраны здоровья. – Выпуск 30. – 2011. – С. 280-283.
3. Манджигладзе Т.Ю. Использование метода ВЭЖХ для установки качества мази с густым экстрактом солодкового корня и хлоргексидина биглюконата / Т.Ю. Манджигладзе, Т.Ю. Арчинова, В.И.Погорелов // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2013. –

№ 2. – С. 31-34.

4. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.В. Лукієнко [та ін.] / Під ред. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2003. – 128 с.

5. Насонова В. А. Остеоартроз тазобедренного сустава: течение, лечение и профилактика / Насонова В. А., Алексеева Л. И., Насонов Е. Л. // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 8. – С. 121–124.

6. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса). Научн.-практ. ревматол. – 2001. № 1. – С. 58-62.

7. Сеґі Анан Марсель. Выбор мазевой основы для мази с экстрактом лопуха // Сеґі Анан Марсель, Н.А. Николайчук, Е.В. Гладух // Товарознавчі аспекти споживчих товарів: II наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, 19 бер. 2013 р.: тези доп. Х. 2013. – С. 99.

8. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л.]. – Х.: Золотые страницы, 2003. – 288 с.

9. Boutsen Y., Esselinckx W. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acta Gastroenterol. Belg. – 1999. – № 62(4). – P. 421-424.

10. The study of the combined gel of meloxicam and extract of lilac / Igor Ulizko, Viktor Trokhymchuk // Yale Journal of Science and Education. – 2015. – № 1 (16) – P. 510-516. The study of the combined gel of meloxicam and extract of lilac / Igor Ulizko, Viktor Trokhymchuk // Yale Journal of Science and Education. – 2015. – № 1 (16) – P. 510-516.

PHYSICAL SCIENCES

EXAMPLES FOR TASKS IN SECTION «MECHANICS»

Yeleusinov B.

*candidate of physical science, professor, head of Branch JBC «National Training Center «Orleu»,
Department of scientific and natural discipline, Kyzylorda city, Respublica of Kazakhstan*

Adilbekov A.

*magistr of physics Branch JBC «National Training Center «Orleu» Department of scientific and natural
discipline, Kyzylorda city, Respublica of Kazakhstan*

Ormanov U.

*magistr of physics Branch JBC «National Training Center «Orleu»
Department of scientific and natural discipline, Kyzylorda city,
Respublica of Kazakhstan*

Prmaganbetova G.

*magistr of physics Branch JBC «National Training Center «Orleu» Department of scientific and natural
discipline, Kyzylorda city, Respublica of Kazakhstan;*

Abstract

This article indicates different ways of solving tasks of physics in section “Mechanics” in secondary school. Solving problems is an effective way of validating theoretical achievements. This article provides variety ways of solutions of tasks in physics.

Keywords: physics, kinematics, trajectory, module, time, speed, movement, distance, equation.

It's necessary to use skills for students in the course of an environmental knowledge of the physical phenomena and laws in practice of secondary school. Physics Laboratory provided in the course of execution of works to achieve this goal, the main attention should be paid to the problems of physics.

Manuals equations is a set of predetermined values to report mechanical calculations instead of reports to be issued by the students in school and focus on the deep meaning of the physical phenomena under study summarizes the reports that need to have good knowledge of the physical laws. According to the authors, this means the release of a report on the students to learn skills and physical theory of the formation of a deep impact.

Manuals often used in compiling the reports in the daily practice, life is often given priority in the selection of reports based on the phenomenon. This ideal reports from the system instead of the actual physical objects. Any such problems as required by the progress of scientific research, the importance of select appropriate physical models.

In some calculations nature of assessment dominant in manuals. This contributes to the formation and development of students' physical and mental ability to form the correct physical size and scale of the phenomena feeling.

Way and place to find a replacement for the release of the reports should be able to distinguish between these two concepts. Remind: S-physical length of the trajectory of scalar values; movement $\Delta r \rightarrow$ - that which corresponds to the initial and final points of the body vector, the vector directed to the body instead of the last.

If the body constantly moving in the same direction, the trajectory is a straight line, which is equal to the unit to move the road traveled.

Moves along the curve of your body or broken line, the way in which the body is moved more than that. Over time, an increase in the movement of the moving body, in descending order, and the only way to increase.

The normal variable value in a straight line in the same period of time equal to the speed of the movement say the movement that is changing and trajectory line. This movement in terms of the magnitude and direction of the acceleration is constant.

In the form of a scalar $a = \frac{\Delta v}{t} = \frac{v-v_0}{t}$ is recorded.

Continuously variable velocity of motion is characterized by instantaneous and average speeds.

The average speed v_{op} on line S t say the ratio of the time taken to pursue this path: $v_{op} = \frac{S}{t}$;

The average speed of movements of movements | $\Delta r \rightarrow$ | or (S) this time what the relationship has to change: $v_{op} = \frac{S}{t}$;

At a given instant speed of the moment or trajectory of the body say the speed of the body. The speed of the initial vehicle speed shows instantaneous speed. Speed of the body at the beginning and end are instant speed.

If $a > 0$, then one is listed with the normal progressive movement $a < 0$, then the movement is called a normal decreasing.

One of the basic equations of the normal progressive movement:

$$v_{op} = \frac{S}{t},$$

$$v_{op} = \frac{v_0 + v}{2},$$

$$a = \frac{v - v_0}{t},$$

$$x = x_0 + v_{0x}t + \frac{a_x t^2}{2}, v = v_0 + at,$$

$$S = v_0 t + \frac{at^2}{2}$$

$$v^2 - v_0^2 = 2aS,$$

$$S_n = \frac{a}{n}(2n - 1)$$

Here are the final body x-coordinate x_0 original coordinates, v_0x speed x-axis projection, the projection of the ax this ostegi acceleration. Before the report, you need to learn this formula. Can be used to convert the formulas above shows. $a = \frac{v-v_0}{t}$ formula t, from the beginning and end v_0 and v variables represented: $v-v_0=at$, $t = \frac{v-v_0}{a}$, $v=v_0+at$, $v_0=v-at$.

$$S = v_0 t + \frac{at^2}{2} \text{ let's find initial speed } v_0: v_0 t = S - \frac{at^2}{2}$$

$$v_0 = \frac{S}{t} - \frac{at^2}{2t} = \frac{S}{t} - \frac{at}{2}.$$

Define escalation:

$$\frac{at^2}{2} = S - v_0 t, at^2 = 2(S - v_0 t), a = \frac{2(S - v_0 t)}{t^2}$$

Define time: $2S = 2v_0 t + at^2$, $at^2 + 2v_0 t - 2S = 0$

$$t = \frac{-v_0 + \sqrt{v_0^2 + 2aS}}{a}$$

(Root in front of the "-" sign should not be ignored, because the time is expressed as a negative number).

$$v^2 = v_0^2 + 2aS, \quad v = \sqrt{v_0^2 + 2aS};$$

$$v_0^2 = v^2 - 2aS, \quad v_0 = \sqrt{v^2 - 2aS};$$

from this $-v_0^2 = 2aS$ formula let's find quantity of v_0 and v :

$$v^2 = v_0^2 + 2aS, \quad v = \sqrt{v_0^2 + 2aS};$$

$$v_0^2 = v^2 - 2aS, \quad v_0 = \sqrt{v^2 - 2aS};$$

Example 1: Given: $v_0=0$, a , S . t -?

$$\text{Solution: } S = \frac{at^2}{2}, at^2 = 2S$$

Example 2: Given: $v_0=0$, S , t . v -?

$$\text{Solution: } S = v_{op} \cdot t, v_{op} = \frac{v_0 + v}{2} = \frac{v}{2}, S = \frac{v}{2} t, 2S = vt,$$

$$t = \sqrt{\frac{2S}{a}}$$

$$v = \frac{2S}{t}$$

Example 3: Given: $v_0=0$, S , v . a -?

$$\text{Solution: } v^2 - v_0^2 = 2aS, \quad v_0=0, \quad v^2 = 2aS,$$

$$a = \frac{v^2}{2S}$$

Example 4: Given: $v=0$, v_0 , t . S -?

$$\text{Solution: } S = v_{op} \cdot t, V_{op} = \frac{v_0 + v}{2} = \frac{v_0}{2},$$

$$S = \frac{V_0}{2} \cdot t$$

Example 5: Given: $v_0=0$, v , a . t -?

$$\text{Solution: } a = \frac{v-v_0}{t} = \frac{v}{t}$$

$$t = \frac{v}{a}$$

Example 6: Given: $v_0=0$, t , S . a -? v -?

$$\text{Solution: } \underline{\text{1-method}} S = v_0 t + \frac{at^2}{2}, \frac{at^2}{2} = S - v_0 t$$

$$a = \frac{2(S - v_0 t)}{t^2} v = v_0 + at$$

$$v = \frac{2S}{t} - v_0$$

Let's define by escalation S :

$$a = \frac{v^2 - v_0^2}{2S}, \quad S = \frac{v^2 - v_0^2}{2a}$$

Let's find quantity of from this $v_{op} = \frac{v_0 + v}{2}$ formula v_0 and v :

$$v_0 + v = 2v_{op}, \quad v_0 = 2v_{op} - v, \quad v = 2v_{op} - v_0$$

find quantity from this formula $S_n = \frac{a}{2}(2n - 1)$:
 $2S_n = a(2n - 1),$

Let's find second $-n$:

$$2n - 1 = \frac{2S_n}{a}, 2n = \frac{2S_n}{a} + 1, n = \frac{2S_n}{2a} + \frac{1}{2} = \frac{S_n}{a} + \frac{1}{2}$$

Nothing in the report wrote the original conditions of the contract should be supervised to keep up. For example, if a given that the normal progressive movement, whether the initial velocity is zero, there is no need to determine whether not equal. Some of the reports that the situation does not open, it should be delving into the content of the report. For example, the train station and held in a certain way or a certain period of time, but $v_0 = 0$ is understandable for her. If the vehicle will not restrain stopped but values of $v = 0$. Reporting to the values of the unknown quantity in the agreement quickly to find any examples of how to use formulas.

2-method $V_{op} = \frac{S}{t}$, $v_{op} = \frac{v_0 + v}{2}$

$$\frac{S}{t} = \frac{v_0 + v}{2},$$

$$v_0 + v = \frac{2S}{t};$$

$$a = \frac{v - v_0}{t}$$

Example 7: Given: S, t, a. v_0 -?

Solution: $S = v_0 t + \frac{at^2}{2}$, $v_0 t = S - \frac{at^2}{2}$,

$$v_0 = \frac{S}{t} - \frac{at}{2}$$

Example 8: Given: $v_0=0$, a, S. v -?

Solution: $v^2 - v_0^2 = 2aS$, $v_0=0$, $v^2 = 2aS$

Consider the situation of straightline normal movement:

$$v = \sqrt{2aS}$$

$$v = \sqrt{2aS}$$

№1. Movement of vehicle $x_1 = -270 + 12t$ by the equation, and the movement of people walking that way, $x_2 = -1,5t$ equation. At the beginning of the con-

Given:

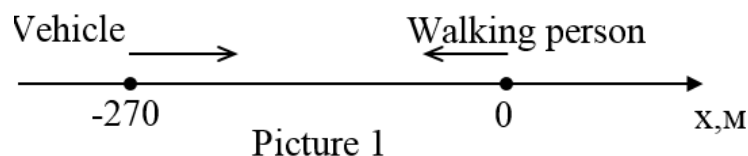
$$x_1 = -270 + 12t$$

$$x_2 = 1,5t$$

$$x_0 = ?$$

$$t_0 = ?$$

Solution: The road to the right 12 m / s, and the people left on foot to 1.5 m / s speed of the track. The condition of the time they face $x_1 = x_2$. forming t_0 equation. $-270 + 12t_0 = -1,5t_0$, $t_0 = 20c$. They will be able to meet the equation of the movement of the foot: $x_0 = 1.5 \cdot 20 = -30m$



Picture 1

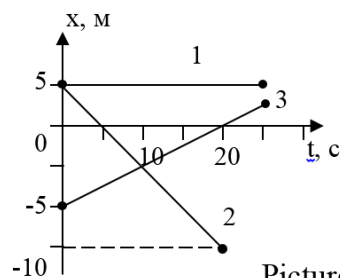
№2. These graphs bodies to find the coordinates of the initial velocity projections. Bodies $x = x(t)$ write the equations of motion. Flow charts 2 and 3 of the body at any time, find where to meet.

$$v_{1x} = \frac{x_1 - x_{01}}{t} = \frac{5M - 5M}{10c} = 0;$$

$$v_{2x} = \frac{x_2 - x_{02}}{t} = \frac{-5M - 5M}{10c} = -1 \text{ M/c};$$

$$v_{3x} = \frac{x_3 - x_{03}}{t} = \frac{-5M + 10M}{10c} = 0,5 \text{ M/c}.$$

Solution: the original coordinates flesh: $x_{01}=5M$, $x_{02}=5M$, $x_{03}=-10M$. We can find to write equations of body movement speeds projections. The moment of time $t=10c$ bodies coordinates $x_1=5M$, $x_2=-5M$, $x_3=-10M$. So the velocity of projections:



Picture 2

So equation of movement: $x_1=5$; $x_2=5-t$, $x_3=-10+5t$.

Agreement time is when 2 or 3 people meet t_0 $x_2=x_3$.

$$\text{Place of meeting: } x_0 = 5 - t_0 = 5 - 10 = -5M.$$

There are similarities with the schedule and our estimates.

REFERENCES:

1. Zh.Iskakov, B.Yeleusinov, K.Akhisheva. Tasks of physics Olympiad. "Kyzylorda: Kanagaty" - 2012. - 132 p.

2. Kozel S.M., Korovin V.A., Orlov V.A. Solutions Olympiad problems in physics/ Editor- A.V.Chebotaeva. - M: School-Press, 1999. - 80 p.

3. All-Russian Olympiads in Physics. 1992-2001: by editor S.M.Kozel, V.P.Slobadyanina. - M: "Verbum" - M, 2002. - 392 p.

4. Meledin G.V. Physics in tasks: Exam tasks with solutions: Tutorial. - M: Science, 1985. - 208 p.

COMPASS AND THE HISTORY OF ITS INVENTION

Sultanova F.

*Teacher of Andijan Machine-Building Institute, Andijan city***Abstract**

The article sets forth the history of creation of compass, its working principle and its modern types.

Keywords: magnet, magnetic body, Earth's magnetic field, magnetic poles, magnetic meridians, magnetic needle, gyrocompass, electromagnetic compass, electronic compass.

Compass is a device used to identify the direction of action and geographic coordinates of moving object, and it is one of the greatest inventions in the world. The advantageous revolution of compass invention shown in seamen and trade caravans' movement is compared with the revolution of gunpowder for military technics.

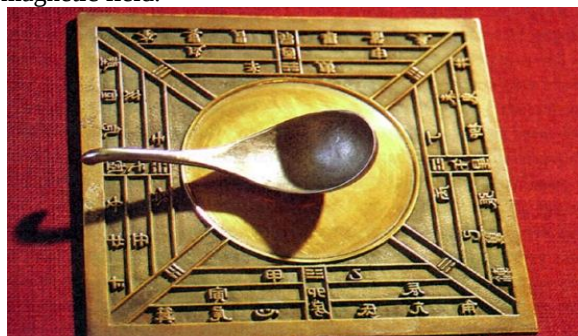
The word, expression "Compass" is differently interpreted: in Italian the word is taken from "compassia" that means measuring with steps, in English the word "compass" means circle.

Arabic people called it "house of needles", Chinese called "Stars collection", seamen of Mediterranean Sea called it "Calamite" (originated from Greek "related to tube"), and Russian seamen called it "mamka" (womb).

One can consider that the main name "Compassus" comes from Latin, that means "guide". The history of compass invention is very complicated and confusing, and its start goes back to 3000th BC.

In the beginning Chinese people identified the north and south by hanging with thread an oblong piece of manganese ore that had peculiarity of magnet in 3000-2500 BC. Later they put it into a jar made from clay to decrease the external impact.

The Chinese amn Cui Bao used a 40 cm small modelman made from nephrite, with hands held out, to identify and save directions. Its hands position was fastened to linear system depending on initial position of wheel and its direction depended on initially selected direction and its safety was controlled. However, its showing direction is not connected with the Earth's magnetic field.



During Han Dynasty, they suggested the system hanging over copper or wooden board on whose smooth surface there was a small spoon shape object made of magnetic material shown in picture 1. After "the spoon" was rotated and let go, its handle stopped

in the position of showing the north pole. However, this system was used in steady position, but it could not be used while moving. In 400 – 300 BC Heng Fei Ji from China identified the north and south by means of a system magnetized by scraping to magnetic solid and hung on fiber thread. In order to have very strong magnet, vinegar was added to its ore powder and smeared on its surface for several times to make thicker layer.

However, as this system was too sensitive towards external impact and trembling, they began using a system made of thin magnetic metal, hung on silk thread or horse hair, put into water or oil, instead of magnetic needle. As the "small fish" was too energetic in liquid, sensitive towards changes of movement direction, they made out a new system.

It was magnetic needle put into cane part or cork, and it had a system put into a wooden jar (crook) with water or oil. The rim of the dish was divided into 24 parts and north, south and the directions were identified relying on directional position on the surface of liquid of magnetic needle. This system was used successfully on Chinese ships for several centuries. In addition to it, there is historical information about magnetic needle or fish system used by Arabic seamen in sailing across the Indian Ocean to have trade affairs with China starting with VII century. According to manuscripts of X – XI centuries, an Arabic seaman, Ahmad Ibn – Majid wrote about such compasses in his book "The art of sailing in the sea". It states that the magnetic needle was hung on needle box with 32 parts and the cover of the box was made of a transparent object.

Sheng Gua from China (1030 – 1094) created magnetic needle compass and emphasized its magnetic needle indicated not geographic meridian, but magnetic meridian. Besides, he identified magnetic poles. It is important to emphasize that Chinese seamen managed the navigation by means of magnetic compass in the sea before all the seamen. Several types of compasses were made by Sheng Gua. The simplest compass, the system hung on thin silken thread with magnetized sewing needle, was very sensitive and showed directions more exactly than small fish. (1044).

Therefore, Sheng Gua is regarded as the founder of magnetic compass. A social geographer and writer Al-Idris left information about shortcomings of the compass and (1242) about magnetic compass.



The structure of the next system – magnetic needle set on stud – is very similar to the structure of modern compasses. But many ships of China were provided with the compass having magnetic needle cork floating in a dish with water. They began using the construction of this compass. They closed the dish with glass cover to protect the system from the wind.

Therefore, Europeans began using this compass of the Chinese almost 100 years later.

In the middle of XIV century the magnetic needle set on sharp pointed spear was set in the middle of paper disc and Flevia Joya from Italy divided the disc into 16 blocks, later it was divided into 32 parts. Later, P. Peregrin from divided the disc into 360 parts, and he fastened a cursor and transparent cover to its body (1380).

In XVI century, the system was set on cardan drive to decrease the shakiness of magnetic needle.

The invention of compass made a revolution in seamen's activity like gunpowder used in military technics. This made XVI – XVII centuries the period of geographic inventions. Today compass is used mostly by travelers, tourists, topographers, geologists, seamen, sportsmen and others. Compasses, that is, magnetic needle compasses have gradually been improved. There are compasses with firm cover and construction for mountain climbers, waterproof compasses for scuba divers; there are constructive magnetic compasses with big measurement and they are efficiently used in practice.

For instance, let's see the construction of the compass made by Adrianov. It consists of cylinder shape, steady compass which is not magnetized and there is a thin spearlike sharp thing set in its center, and light magnetic needle, freely rotating, is installed on it. When the needle leaves the center, its one end points to the North Pole and the other end points to the South Pole. There is circle scale inside the compass body and it has 360 parts. Each part is equal to 1° . The scale is numbered in two ways. Internal radiuses are written clockwise after each 15° or 20° . The external scale is counterclockwise and after each 5 or 10 parts there are numbers.

Sighting device (foresight) rotating in the body side to sight the direction (to aim) and identify the direction angle from the scale and also magnetic needle of working principle of magnetic compass existing in showing the size of angle is based on interaction with horizontal organizer of Earth's magnetic field.



Therefore, magnetic needle is placed along the lines of Earth's magnetic field.

The shortcoming of magnetic needle compass is the dependence of its indicator on ferromagnetic objects surrounding it, on electric conductors and also on the Earth's magnetic anomaly.

Since the beginning of XX century seamen have been using non-magnetic hydro-compasses. The base of hydro-compass consists of gyroscope set on cardan system. Its movement does not depend on magnetic field, its direction is based on the law of impulse moment keeping.

When it moves along meridian considering into account the rotation of the Earth, its axis position is always kept according to the time. If it is placed under an angle of Earth meridian, in the result of Earth rotation, its axis draws a funnel-like outline in the consequence of inertia impacts, it moves around its initial direction – there appears precession.

Therefore, if its axis is placed in the direction of meridian, if a ship or plane constantly moves along the selected angle towards this direction, the moving gyroscope does not change its position, there won't be process.

Gyroscope was invented in 1813 by Iogan Benenberger and as a device indicating its direction the French scientist Fuko perfected and used it (1852).

Gyroscope was first made by the Danish scientist Van Den Bos in 1885, and 20 years later the German scientist Herman Akutz Ken Efe used it as a device in submarine and patented it.

Lately electronic magnetic compasses are widely used. Its working principle depending on Earth's magnetic field and its direction is based on appearing of inductive current in microelectronic system.



If electromagnetic compass installed on a plane or ship moves along meridian, its needle is on 0, if it moves under an angle, its indicator shows constant size if the plane or ship's direction does not change. Therefore, the plane or ship keeps its movement direction.

The advantage of this compass over magnetic needle compass is that indicator does not depend on ferromagnetic parts around it.

Nowadays, electronic compass is used in navigation of planes and ships. The determination of its direction is based mostly on signals coming from satellites of the Earth.

However, in spite of those, today all the types of compasses: magnetic needle compass, gyrocompass, electromagnetic compass and electronic compasses are efficiently used in technics and on bases of life requirements.

REFERENCES:

1. Kovalenko A.P. Adventures of guiding needle. – M.: МАИК, «Nauka», 2001. -256 pp.
2. Krasnov V.N. The history of navigational technics, development of technical means of navigation. – M.: Nauka, 2001. -312 pp.

VETERINARY SCIENCES

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ И ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПЕЧЕНИ РАЗНЫХ ВИДОВ ПТИЦЫ

Кундюкова У.И.

*кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры морфологии, экспертизы и хирургии ФГБОУ ВО
«Уральского государственного аграрного университета»*

Дроздова Л.И.

*доктор ветеринарных наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой морфологии, экспертизы и хирургии ФГБОУ ВО
«Уральского государственного аграрного университета»*

Никонова А.С.

*студентка факультета ветеринарной медицины и экспертизы ФГБОУ ВО
«Уральского государственного аграрного университета»*

COMPARATIVE MORPHOLOGY AND VETERINARY-SANITARY EXAMINATION OF THE LIVER OF DIFFERENT SPECIES OF BIRDS

Kundryukova U.

*candidate of veterinary Sciences, associate Professor, Department of morphology, examination and surgery
of the "Ural state agrarian University"*

Drozdova L.

*doctor of veterinary Sciences, Professor, honored scientist of Russia, head of Department of morphology,
examination and surgery of the "Ural state agrarian University"*

Nikonova A.

student of the faculty of veterinary medicine and expert examination of the "Ural state agrarian University"

Аннотация

Птицеводство в условиях рыночной экономики в последние годы получило большие перспективы для своего дальнейшего развития во многих регионах страны. В промышленном птицеводстве при высокой нагрузке на организм птицы даже незначительный неблагоприятный фактор может вызвать стойкие необратимые нарушения функций печени. Высокая продуктивность птиц связана с использованием высококалорийных кормов. За последние годы отмечается увеличение заболеваний печени среди птиц, что обусловлено использованием недоброкачественных кормов, премиксов, дефицитом в рационах витаминов и незаменимых кислот. Принимая во внимание возрастающую заинтересованность птицеводов в получении конкурентоспособной продукции, возникает настоятельная необходимость в контроле сырья птицеводческой продукции, с углубленным морфологическим контролем. В данной работе нами проведено сравнительное органолептическое и морфологическое исследование проб печени четырёх видов птиц (цыпленка-бройлера, утки, индейки и перепела), купленных на прилавках рынков и магазинов Свердловской области, для оценки качества поставляемой с различных птицефабрик продукции. Анализ зарегистрированных нами процессов, происходящих в печени птицы, показал, что только углубленное морфологическое исследование органа может показать патогенетическую сущность процесса, не всегда выявляемую при органолептическом исследовании.

Abstract

Poultry farming in the conditions of market economy in recent years has received great prospects for its further development in many regions of the country. In industrial poultry farming, with a high load on the poultry organism, even an insignificant unfavorable factor can cause persistent irreversible violations of the liver functions. High productivity of birds is associated with the use of high-calorie feeds. In recent years, there has been an increase in liver disease among birds, which is due to the use of poor-quality feeds, premixes, a deficiency in vitamins and essential acids. Taking into account the growing interest of poultry farmers in obtaining competitive products, there is an urgent need to control the raw materials of poultry products, with in-depth morphological control. In this paper we carried out a comparative organoleptic and morphological study of liver samples of four bird species (chicken, duck, turkey and quail) purchased at the market stalls and shops of the Sverdlovsk Region to assess the quality of products supplied from various poultry farms. The analysis of the processes registered by us in the liver of a bird showed that only an in-depth morphological study of the organ can show the pathogenetic nature of the process, which is not always detected by organoleptic examination.

Ключевые слова: печень, птица, цыпленок-бройлер, утка, индейка, перепел, ветеринарно-санитарная экспертиза, морфологическое исследование.

Keywords: Liver, poultry, broiler chicken, duck, turkey, quail, veterinary and sanitary examination, morphological study.

Птицеводство - самая наукоемкая и динамичная отрасль современного агропромышленного комплекса. Неслучайно инновации и высокие технологии, разработанные российскими и зарубежными учеными, именно в этом сегменте сельского хозяйства нашли столь широкое применение (Картамышева Н., Пивень Е., 2004). Современное промышленное и племенное российское птицеводство находится на высоком уровне, о чем свидетельствуют достижения наивысших показателей коэффициента эффективности многих птицефабрик. Птицеводство в условиях рыночной экономики в последние годы получило большие перспективы для своего дальнейшего развития во многих регионах страны. Принимая во внимание возрастающую заинтересованность птицеводов в получении конкурентоспособной продукции, возникает настоятельная необходимость в соблюдении стандартов качества, основ биобезопасности, контроле сырья птицеводческой продукции.

В промышленном птицеводстве при высокой нагрузке на организм птицы даже незначительный неблагоприятный фактор может вызвать стойкие необратимые нарушения функций печени.

Исследования печени, как самой крупной полифункциональной железы аппарата пищеварения представляет повышенный теоретический и практический интерес (Крыгин А.В., Salomon 1993 F.V. 1962; Kolda J., 1958) для ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии. Обладая многочисленными и разнообразными функциями, обеспечивая постоянство внутренней среды организма — его гомеостаз. Кроме того, у птиц печень функционально тесно связана с репродукцией, поскольку в ней с 17-недельного возраста молодок синтезируется вителлогенин - экзогенный желточный материал, поступающий с током крови в ооциты фолликулов яичника, следовательно, от состояния печени зависит и яйценоскость. (Кочиш и др., 2003; Хохлов И.В., 2006; Ткачёв Д. А., Ткачёва Н. С., 2010).

Функция печени сложна и многофункциональна, в связи с чем морфологические исследования её во многом помогают раскрыть сущность патологических процессов, возникающих при совершенно различных заболеваниях. Болезней много, а выбор патологических процессов, которые могли бы развиваться в том или ином органе, в том числе и в печени, невелик. Тем не менее, определённая последовательность развития этих процессов, кооперация клеток, входящих в состав печёночной ткани, их реакция во многом определяют сущность патологического процесса (Дроздова Л.И., Кундюкова У.И., 2010).

В промышленном птицеводстве высокая продуктивность птиц связана с высокой нагрузкой на организм птицы, с использованием высококалорийных кормов, при этом печень страдает от больших нагрузок, являясь детоксикационным барьером между желудочно-кишечным трактом и кровью, даже незначительный неблагоприятный фактор может вызвать стойкие необратимые нарушения функции печени, большинство заболеваний связан-

ные с обменом веществ имеют вторичное происхождение (Хохлов И.В., 2006; Бетлинг Е.С., 2008). Сохранение структуры печени, поддержания ее физиологического состояния является обязательным условием жизнедеятельности организма птиц и ее продуктивности (Бессарабов Б. Ф., 2007).

Целью нашего исследования стало проведение сравнительной ветеринарно-санитарной и морфологической оценки проб печени четырёх видов птиц (цыпленка-бройлера, утки, индейки и перепела), купленных на прилавках рынков и магазинов Свердловской области, для оценки качества поставляемой с различных птицефабрик продукции.

Материалы и методы исследований: для исследования качества реализуемой продукции (печень птицы) нами были проведены органолептическое и гистологическое исследование, по общепринятым методикам, пяти охлажденных проб печени цыплят-бройлеров производства ООО «Равис - птицефабрика Сосновская», пяти охлажденных проб печени индеек производства ООО «Башкирский птицеводческий комплекс имени М. Гафури», пяти охлажденных проб печени уток производства ООО «Первоуральский МПК», пяти охлажденных проб печени перепелов производства «ИП ГКФХ Баклыкова Е.В.» приобретенных в свободной реализации на прилавках рынков и магазинов Свердловской области.

Результаты исследований: по результатам ветеринарно-санитарной экспертизы при органолептическом исследовании, которого достаточно для определения доброкачественности сырья, печень прощупывали и осматривали диафрагмальную и висцеральную поверхности, желчные ходы на поперечном разрезе с висцеральной стороны на месте соединения долей. Выявляли соответствие продукта ГОСТ 31657-2012 «Субпродукты птицы. Технические условия».

Образцы печени от всех птиц обработаны, с гладкой, блестящей поверхностью. В соответствии с ГОСТ 31657-2012 «Субпродукты птицы. Технические условия» печень птиц имеет одну или две доли. Исследуемые нами образцы состояли из одной доли (образец печени перепела №3), двух долей (образцы печени индейки №1, №2, №3, №4, №5, образцы печени перепела №2, №4, №5, образцы печени утки №1, №5), остальные образцы печени птиц имели три доли. По данным разных авторов (Хохлов И.В., 2006; Косенкова Д.А., 2006; Кочиш И.И. и др., 2003; Ткачев Д.А., Ткачева Н.С., 2010), увеличение количества долей следует рассматривать, по-видимому, как аномалии, то есть незначительные анатомические отклонения, не влияющие на функцию печени (Жаров А.В., Шишков В.П., Жаков М.С., 1999), но приводящие к вариантам анатомического строения органа.

Все образцы печени птиц без желчного пузыря, без пятен от разлитой желчи, кроме образца №4 (печени перепела), который имел на висцеральной стороне пятно зеленого оттенка. Все образцы печени без посторонних прирезей, с наличием незначительных остатков жировой и соединительной ткани.

Консистенция образцов плотная, упругая, кроме образцов печени индейки №5, образцов печени перепела №4, №5, образцов печени утки №1, №2, №4, которые имели рыхлую консистенцию. Соскоб на разрезе образцов печени цыплят-бройлеров №1, образцов печени индеек №3, №4, №5, образцов печени перепела №2, №3 обильный, у остальных образцов соскоб скудный, в одном образце печени перепела №5 соскоб средний. Отделение капсулы от органа в исследованных образцах было хорошее, кроме печени цыплят-бройлеров №2, печени индеек №2, №4, печени перепела №1, №4, печени утки №2, №4, №5.

Запах субпродуктов анализировали после достижения образцами комнатной температуры с помощью, слегка подогретой в теплой дистиллированной воде чистой металлической шпильки. Во всех образцах запах соответствовал свежему продукту.

Цвет образцов печени варьировал от светло до темно коричневого, многие образцы имели точечные кровоизлияния и были анемичными.

Вес печени варьировал и зависел от вида птицы. Средний вес печени цыпленка-бройлера составил - 49,8 г, печени индейки - 57,1 г, печени перепела - 5,6 г, печени утки - 57,5 г.

При морфологическом исследовании печени цыплят-бройлеров в образце №1 было обнаружено нарушение структуры органа, в связи с множественными клеточными инфильтратами (рис. 1) расположенными, как в центре дольки, так и по периферии. В просвете крупных сосудов наряду с

плазмой видны гемолизированные эритроциты и сеточка фибрина, что свидетельствует о тромбообразовании (рис. 2).

В образце №2, в структуре триады обнаружено резкое расширение вен и заполнение их тромботическими массами (рис. 3). Синусоиды печени расширены в них просматриваются активизированные звездчатые ретикулоэндотелиоциты.

В образце №3 печени цыплят-бройлеров так же имеются ряд изменений в виде расширения синусоидов и активизации звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, при этом структура гепатоцитов не изменена (рис. 4).

В образце №4 имеют место изменения, характерные для гепатита, а именно как в системе триады, так и в паренхиме органа выявлены лимфоидно-клеточные инфильтраты. В паренхиме органа видны некротизированные безъядерные гепатоциты, что еще раз подтверждает развитие воспалительного процесса, при котором четко прослеживается альтерация, экссудация и пролиферация (рис. 5).

Цитоплазма клеток печени образца №5 равномерно окрашена, ядра контрастно выступают, гепатоциты имеют четко выраженную структуру, тем не менее, в системе триады выявлены клеточные инфильтраты, содержащие значительное количество псевдоэозинофилов, что является характерным для инвазии желудочно-кишечного тракта (рис. 6).



Рис. 1. Цыпленок – бройлер. Образец №1. Клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

Рис. 2. Цыпленок – бройлер. Образец №1. Тромбоэмбообразование. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

Рис. 3. Цыпленок – бройлер. Образец №2. Тромбоз вены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

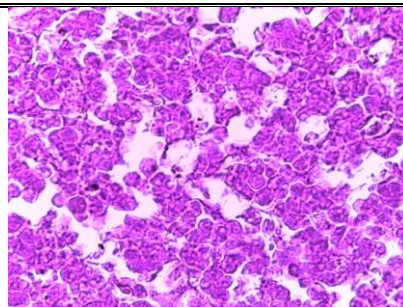


Рис. 4. Цыпленок – бройлер. Образец №3. Активизация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов в синусоидах печени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 630.

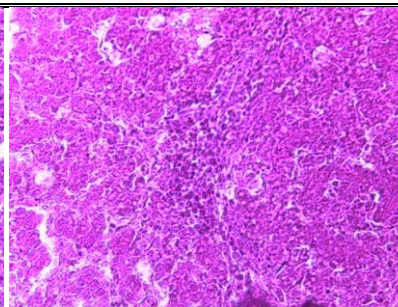


Рис. 5. Цыпленок – бройлер. Образец №4. Лимфоидно-клеточные инфильтраты. Безъядерные, погибшие гепатоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

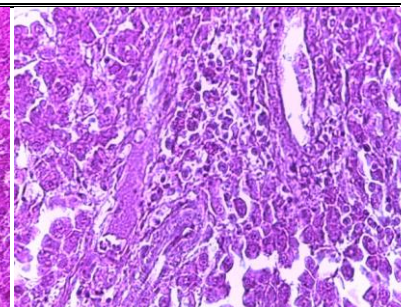


Рис. 6. Цыпленок – бройлер. Образец №5. Псевдозозинофилы в системе триады. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 630.

При морфологическом исследовании утиной печени во всех пяти образцах была обнаружена жировая дистрофия различной степени выраженности

с мелко- и крупнокапельными жировыми вакуолями (рис. 7). В образце №2, выявлена тотальная жировая дистрофия (рис. 8).

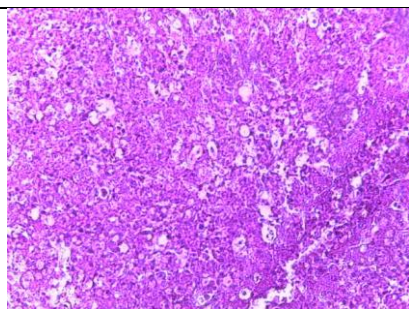


Рис. 7. Утка. Образец №5. Жировая дистрофия печени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400.

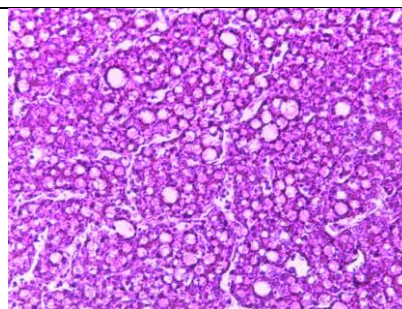


Рис. 8. Утка. Образец №2. Тотальная жировая дистрофия печени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 630.

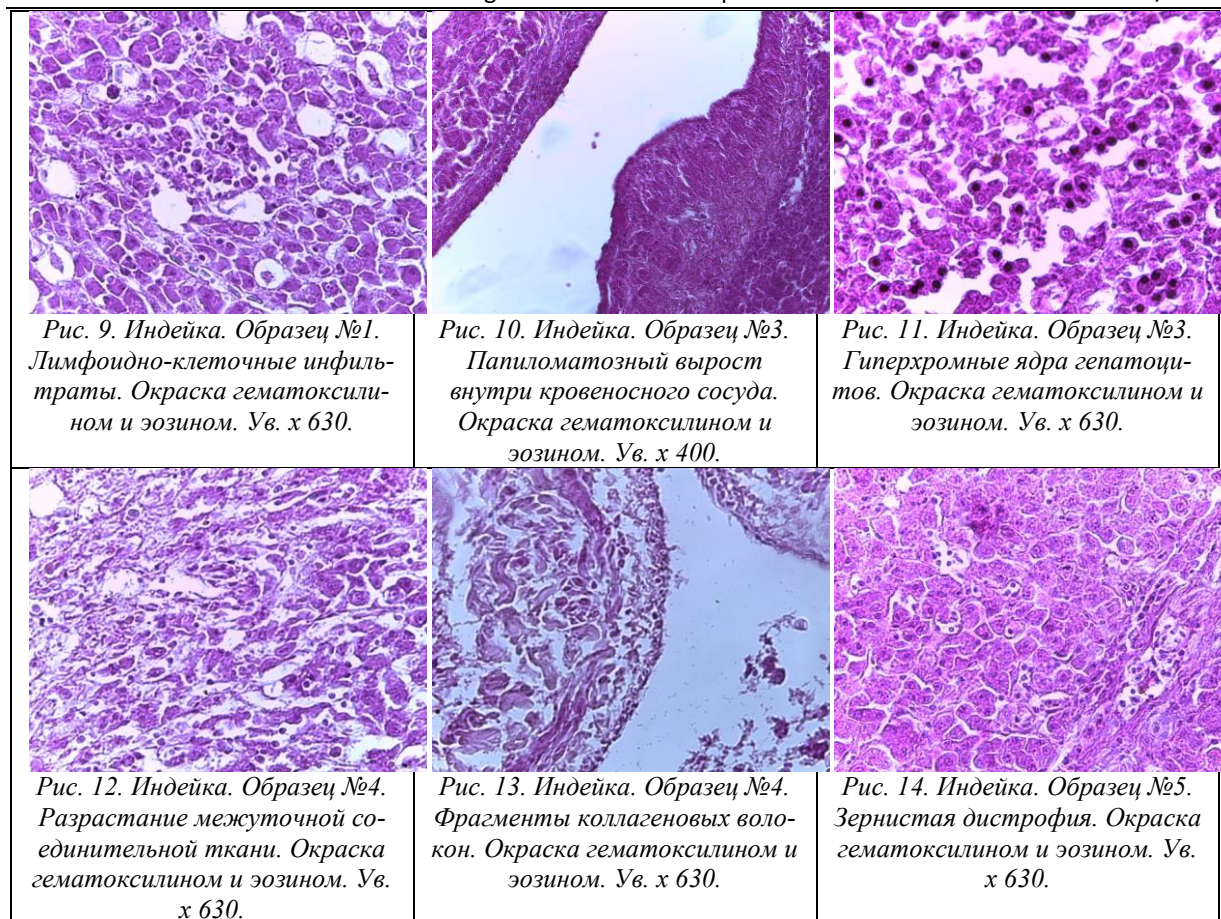
При морфологическом исследовании печени индейки в образце №1 выявлена более чётко выраженная структура гепатоцитов, по сравнению с образцами куриной печени. Синусоиды расширены. В системе триады имеют место незначительные клеточные инфильтраты, представленные лимфоидными клетками и макрофагами (рис. 9).

В стенке собирательных вен образца №3 выявлены процессы пролиферации, утолщение стенки с папилломатозным выростом внутри кровеносного сосуда (рис. 10). В некоторых участках органа ядра гепатоцитов гиперхромные в виде чёрных точек, что характерно для пикноза ядер (рис. 11).

В образце №4 структура органа разрыхлена за счёт разрастания межуточной соединительной ткани между отдельными клетками или группами

клеток, что характерно для гипертрофического цирроза (рис. 12). Стенка кровеносных сосудов фрагментирована, в некоторых участках гомогенизирована, внутренняя эластическая мембрана не выражена (рис. 13).

Синусоиды печени индейки образца №5 расширены, в них не видны лимфоидные клетки. Цитоплазма гепатоцитов в состоянии зернистой дистрофии, при этом в цитоплазме гепатоцитов появляется грубая белковая зернистость. Клетки печени увеличиваются в объеме, выглядят набухшими, мутными (мутное набухание). В сосудах межуточной соединительной ткани так же видны элементы белой крови. Весь процесс характеризуется как дистрофический переходящий в воспалительный (рис. 14).



Печень перепела при гистологическом исследовании образца №1 имеет хорошо выраженную балочную структуру. В центральной вене наблюдается гемолиз эритроцитов с выпадением зерен гемосидерина. Печёночные клетки чётко очерчены, набухшие в них преобладает процесс жировой дистрофии (рис. 15).

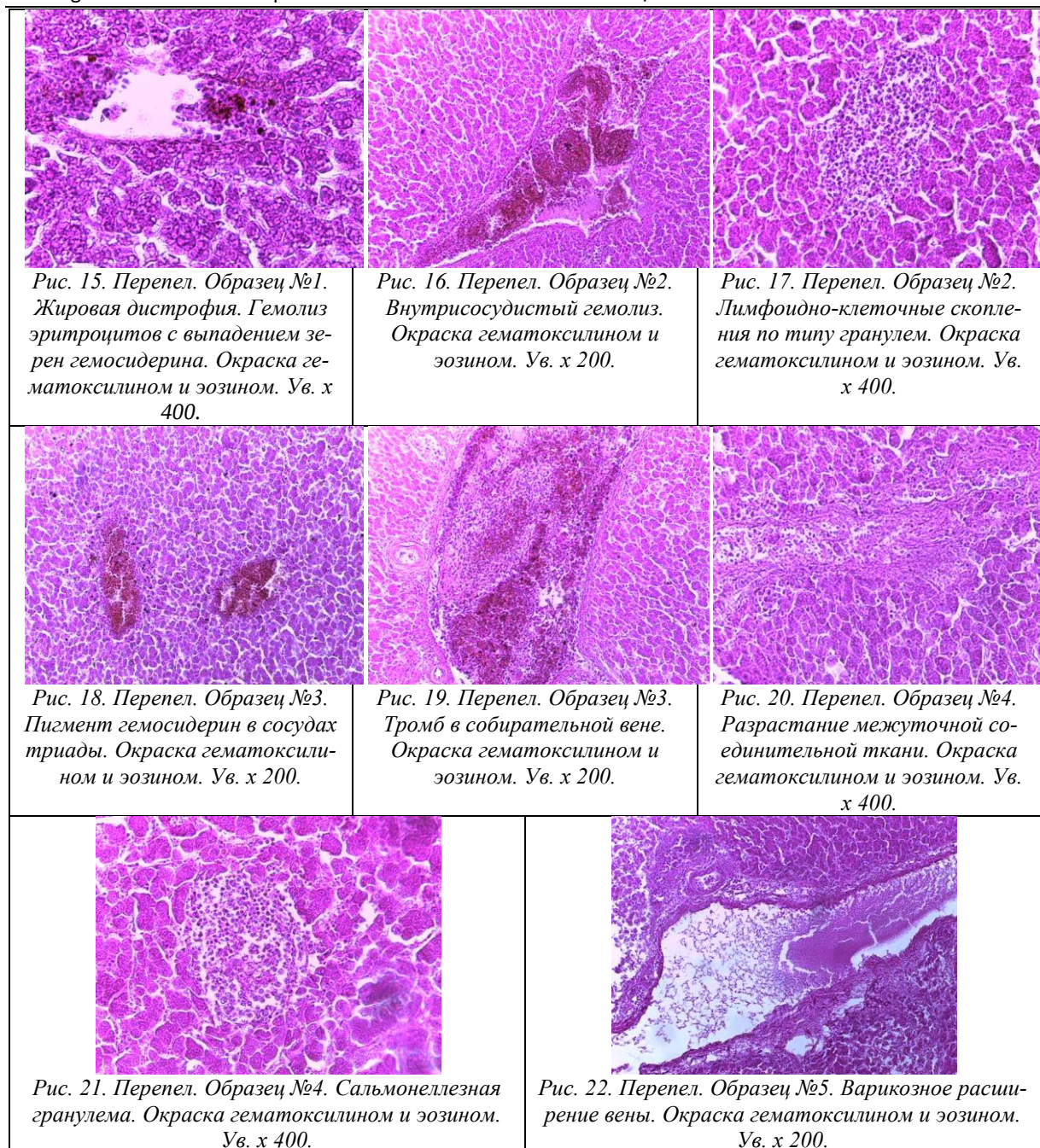
Структура органа образца №2 так же хорошо выражена, собирательные вены переполнены кровью с наличием гемосидерина, что соответствует внутрисосудистому гемолизу (рис. 16). В некоторых участках печени обнаружены лимфоидно-клеточные скопления по типу гранулём, что характерно для сальмонеллёза (рис. 17). В гепатоцитах зернистая дистрофия.

В гепатоцитах образца №3 зарегистрирована зернистая дистрофия, сосуды триады в состоянии гиперемии. При этом в некоторых сосудах отмечается гемолиз эритроцитов с выпадением железосодержащего пигмента – гемосидерина (рис. 18). Со-

бирательные вены резко переполнены кровью, формируются тромбы (рис. 19). Чётко выражена по сравнению со вторым образцом сальмонеллёзная гранулёма.

Структура печени перепела в образце №4 подчеркнута выражена, за счет разрастания межуточной соединительной ткани, с наличием клеточной инфильтрации и переполнения сосудов кровью (рис. 20). Здесь, так же, как и в двух предыдущих образцах обнаружены сальмонеллёзные гранулёмы (рис. 21).

В образце №5 печени перепела выявлено активное разрастание соединительной ткани с тромбозом венозных кровеносных сосудов. Вены резко расширены, в системе триады имеет место формирование белого тромба (рис. 22). Синусоиды расширены, между отдельными группами балок и клеток видно разрастание соединительной ткани, по типу гипертрофического цирроза, часть синусоидов заполнена кровью.



Заключение: Анализ результатов органолептического исследования в соответствии с ГОСТ 31657-2012 «Субпродукты птицы. Технические условия» показал, что не имеют отклонений от стандарта образцы печени цыпленка-бройлера №4, №5, образцы печени индейки №1, №2, №3, №4, образец печени перепела №3.

Тем не менее сравнительное морфологическое исследование печени цыплят-бройлеров, уток, индеек и перепелов выявило ряд патологических процессов относящихся к дистрофическим и воспалительным. Некоторые из них, такие как внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, явление гипертрофического цирроза, изменения в стенке кровеносных сосудов, а также сальмонеллезные гранулемы в печени перепелов, свидетельствуют о

глубоких прижизненных патологических процессах в организме птицы, что явилось отражением в структуре их печени. Таким образом наряду с органолептическим исследованием для получения конкурентоспособной диетической продукции к которой относится печень необходимо проведение морфологического исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бессарабов, Б. Ф. Болезни птиц / Б.Ф. Бессарабов. - СПб.: Лань, 2007. - С. 3-18.
2. Бетлинг, Е.С. Лечебный премикс для профилактики и лечения синдрома жировой дистрофии печени у кур-несушек и родительского стада /Е. С. Бетлинг // Ветеринария с/х животных. – 2008. - №1. - С. 55-57.
3. Дроздова, Л.И. Печень птицы - живая лаборатория оценки качества кормления и содержания /

Л.И. Дроздова, У.И. Кундрюкова // Аграрный вестник Урала. - 2010. - № 5 (71). - С. 68-70.

4. Жаров, А.В. Патологическая анатомия сельскохозяйственных животных / А.В. Жаров, В.П. Шишков, М.С. Жаков. М.: Колос, 1999.

5. Картамышева, Н. Липокаротинная кормовая добавка / Н. Картамышева, Е. Пивень // Птицеводство. - 2004. - №12. - С. 8-11.

6. Косенкова, Д.А. Морфофункциональные изменения печени у кур кросса «Хайсекс браун» в возрастном аспекте: Автореф. дисс. ... канд. вет. наук. — Брянск, 2006.

7. Кочиш, И.И. Птицеводство / И.И. Кочиш, И.Г. Петраш, С.Б. Смирнов. М.: КолосС, 2003.

8. Крыгин, А.В. Сравнительная морфология пищеварительного аппарата домашних птиц (курицы, индейки, утки, гуся): автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.В. Крыгин. - Казань, 1962. - 22 с.

9. Ткачёв, Д. А. Морфогенез печени и поджелудочной железы кур в постинкубационном онтогенезе / Д.А. Ткачёв, Н.С. Ткачёва // - Брянск, 2010

10. Kolda, J. Anatomie Domacich Ptaku / J. Kolda, V. Komarek. - Praga, 1958. - P. 146-152.

11. Salomon, F.V. Lehrbuch der Geflugelenatomie / F.V. Salomon. - Gustav Fischer, Verlag, Jena, Stuttgart, 1993. - P. 158-172.

№7/2017

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>