

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК  
ПРИДНЕСТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. Т.Г. ШЕВЧЕНКО

# ВЕСТНИК ПРИДНЕСТРОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Серия: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
И ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научно-методический журнал  
Основан в июле 1993 г.

**№ 2(65), 2020**

*Выходит три раза в год*

Тирасполь  
*Издательство  
Приднестровского  
Университета*  
2020

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ:

С.И. БЕРИЛ, д-р физ.-мат. наук, проф. (ответственный редактор)  
И.В. ТОЛМАЧЕВА, канд. экон. наук, доц. (зам. ответственного редактора)  
К.Д. ЛЯХОМСКАЯ, канд. физ.-мат. наук, доц. (ответственный секретарь)

В.Ф. ХЛЕБНИКОВ, д-р с.-х. наук, проф.  
В.А. ШЕПТИЦКИЙ, д-р биол. наук, проф.  
Е.В. БОМЕШКО, канд. хим. наук, проф.  
Н.Н. ТРЕСКИНА, канд. с.-х. наук, доц.  
Р.В. ОКУШКО, канд. мед. наук, доц.  
И.П. КАПИТАЛЬЧУК, канд. геогр. наук, доц.  
Б.Г. ЯНУШКЕВИЧ, канд. с.-х. наук, доц.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.А. БОТЕЗАТУ, д-р мед. наук, проф.,  
зав. каф. хирургических болезней  
с циклом акушерства и гинекологии  
Приднестровского государственного  
университета им. Т.Г. Шевченко  
В.В. КУЗЬМИНА, д-р биол. наук,  
гл. науч. сотр. Института биологии  
внутренних вод им. И.Д. Папанина  
Российской академии наук  
Л.М. МАМАЛЫГА, д-р биол. наук, проф.  
каф. анатомии и физиологии человека  
и животных Московского педагогического  
государственного университета  
М.Л. МАМАЛЫГА, д-р мед. наук,  
ст. науч. сотр. Научного центра сердечно-  
сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева  
М.Г. ВЕЛИЧКО, д-р мед. наук, проф. каф.  
фармакологии и физиологии Гродненского  
государственного университета

А.И. ЧИСТОБАЕВ, д-р геогр. наук, проф. каф.  
региональной политики и политической  
географии Санкт-Петербургского  
государственного университета  
С.М. ГОЛУБКОВ, д-р биол. наук, чл.-корр.,  
зав. лаб. пресноводной и экспериментальной  
гидробиологии Зоологического института  
Российской академии наук  
А.И. ДИКУСАР, д-р хим. наук, проф., чл.-корр.  
Академии наук Республики Молдова  
А.Л. ЧЕПАЛЫГА, д-р геогр. наук, проф.,  
вед. науч. сотр. Института географии  
Российской академии наук  
И.Т. БАЛАШОВА, д-р биол. наук, зав. лаб.  
селекции и семеноводства цветочных  
культур и новых технологий селекции  
Всероссийского научно-исследовательского  
института селекции и семеноводства  
овощных культур

**Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко.** Вестник Приднестровского университета [Электронное издание] / Приднестровский гос. ун-т. – Тирасполь: Изд-во Приднестр. ун-та, 2020. Текст. Изображение: электронные Сер.: Медико-биологические и химические науки: № 2 (65), 2020. – 216 с. Системные требования: Windows OS, HDD, 64 Mb, Adobe Acrobat E-ISSN 1857-4246

[61+57+54]:378.4(478-24)(082)

П 71

Журнал зарегистрирован Государственным Комитетом по информации и печати ПМР 25.04.1997 г.  
Регистрационный № 29/97

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 617.557-08(048.8)

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ (Обзор литературы)

*А.А. Ботезату, Ю.С. Паскалов*

*Паховая грыжа является одним из распространенных хирургических заболеваний. Во всем мире операциям подвергаются примерно 20 млн больных с паховыми грыжами в год. Универсальной методики (способа) грыжесечения паховой грыжи в настоящее время не существует, что является причиной неудовлетворенности хирургов результатами лечения. Статистические отчеты показывают, что 13 % всех операций грыжесечений в мире выполняются по поводу рецидива паховой грыжи независимо от характера предыдущей герниопластики.*

**Ключевые слова:** паховая грыжа, герниопластика, рецидив, Лихтенштейн, аутопластика, TAPP, TEP, осложнения, хронический болевой синдром.

## MODERN METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA (Literature review)

*A.A. Botezatu, Yu.S. Paskalov*

*The article deals with the treatment of inguinal hernia. Around the world, approximately 20 million patients with inguinal hernias are operated on annually. A universal technique (method) for hernia repair of an inguinal hernia doesn't exist to date, which indicates the dissatisfaction of surgeons about the results of treatment. Statistical reports show that 13 % of all hernia operations in the world are performed due to recurrence of inguinal hernia, regardless of the nature of the previous hernioplasty.*

**Keywords:** inguinal hernia, hernioplasty, relapse, Liechtenstein, autoplasty, TAPP, TEP, complications, chronic pain syndrome.

Паховая грыжа является одним из распространенных хирургических заболеваний, которые достигают в общей структуре наружных грыж живота, по данным некоторых авторов, до 75 % [1, 2]. Вместе с тем следует отметить, что из года в год

уменьшается доля больных с паховыми грыжами в общем количестве грыженосителей. Так, по материалам В.И. Белоконева и соавт., из 1299 пациентов с грыжами передней брюшной стенки, пролеченных в 1990–2011 гг., паховые грыжи зарегистри-

рованы у 656 (50,5 %) больных [3], а по данным А.А. Ботезату, среди пролеченного 941 больного с грыжами передней брюшной стенки паховые грыжи отмечены у 534 (56,7 %) [4].

Во всем мире оперируются примерно 20 млн больных с паховыми грыжами в год (Великобритания – 80 тыс., Франция – 100 тыс., Германия – 200 тыс., США – 700 тыс.) [5]. В последние годы возрастает число способов и модификаций герниопластики (более 350 методик) [1]. Однако универсальной методики (способа) грыжесечения паховой грыжи в настоящее время не существует, что свидетельствует о неудовлетворенности хирургов результатами лечения. Статистические отчеты показывают, что 13 % всех операций грыжесечений в мире выполняются по поводу рецидива паховой грыжи независимо от характера предыдущей герниопластики [6]. Как правило нет точных статистических данных о применении той или иной методики герниопластики, за исключением некоторых стран. Так, аллопластика паховых грыж в США составляет 90 %, в Великобритании – 70–80 %, во Франции – 45–60 %, тогда как в странах Восточной Европы преобладают аутопластические способы: в Польше – 50,5 %, Румынии – 92,6 %; в России из 300 тыс. больных с грыжами передней брюшной стенки, пролеченных в 2017 г., аутопластика применялась у 88,0 %. Таким образом, аутопластические способы герниопластики собственными тканями преобладают во всем мире.

Основные достоинства аутогерниопластики – относительная простота и доступность выполнения в любом хирургическом отделении. Операция, как правило, выполняется под местной или спинальной анестезией с минимальными затратами (стоимость). Недостатком является высокий риск рецидива грыж, поскольку большинство таких операций выполняются в

натяжном режиме, что может приводить к прорезыванию швов [7]. В целом частота рецидивов грыж после традиционных способов хирургического лечения достигает 10 % при первичных и до 30 % при повторных операциях [8]. Как альтернативу аутопластических способов герниопластики паховых грыж можно рассматривать аллопластику по Лихтенштейну, которая во всем мире применяется с частотой 6,7 %, а также лапароскопическую герниопластику (TAPP и TEP) в 7,8 % случаев.

**Аллопластика.** Применение эндопротезирования сопряжено с наличием ряда проблем. Так, по мнению В.Н. Егиева, «она пробуждает больше вопросов, чем ответов» [9]. Рынок эндопротезов достаточно велик и из года в год значительно расширяется. Зачастую хирург стоит перед дилеммой: какую сетку применять при герниопластике паховой грыжи. Широко используемые ранее полипропиленовые сетки ныне не рекомендуются к применению в связи с опасностью возникновения в послеоперационном периоде хронического болевого синдрома, чему способствует, по мнению ряда авторов, фиксация сетки шовным материалом, а также вовлечение в рубцовый процесс паховых нервов, сморщивание сетки и нарушение сперматогенеза на стороне оперативного вмешательства [10].

В противовес шовной фиксации предлагаются альтернативные способы фиксации сеток, в частности самофиксирующаяся сетка (Progrid, Адгезикс фирмы Бард), не требующая дополнительного закрепления, но отличающаяся высокой стоимостью и сложностью позиционирования в ране; клеевая фиксация (Tissukol, Цианокрилат, Биоглю), исключая повреждение нервных стволов, но также высокзатратная, в связи с чем на практике эти способы применяют редко. Кроме того, многие считают возможным вовсе не фиксировать имплант, его удерживание

в соответствующем положении в первые дни после операции происходит за счет внутрибрюшного давления, однако и это на практике применяется редко [11]. Независимо от способа фиксации и состав сетчатого материала (полипропилен, PTFE, композитная сетка), все сетки имеют свойство мигрировать от первоначальной фиксации в 31,5 % случаев [12].

Способ пахового грыжесечения по Лихтенштейну стал популярным благодаря его минимальной инвазивности, легкой и удобной технике выполнения, низкому показателю рецидива. В то же время многие авторы отмечают негативное влияние эндопротеза на элементы семенного канатика, частое развитие хронических болей в паху, чувство наличия инородного тела в этой области, сохранение риска рецидива грыжи. Мужское бесплодие после аллопластики встречается в 0,8 % случаев при открытой пластике [13] и в 2,5 % – после лапароскопической TAPP [14]. Открытая пластика Лихтенштейна синтетическим имплантом Линтекс дала в раннем послеоперационном периоде 7,69 % случаев осложнений; гематома мошонки, серомы достигают 37,7 % среди оперированных больных [15]; рецидив в течение 6 мес. – 1 года составил 1,9 % при малых паховых грыжах [16]. Однако процент рецидивов после операций резко возрастает при гигантских пахово-мошоночных и рецидивных грыжах (от 2–5 % при первичных грыжесечениях до 10–15 % при повторных операциях), что также обуславливает дискуссию герниологов всего мира о наиболее рациональном способе операции [17]. Кроме того, количество рецидивов увеличивается с возрастом, достигая у лиц пожилого и старческого возраста 25–30 %, поскольку дегенеративные процессы внутренней косой и поперечной мышц живота повышают риск сморщивания и отрыва сетчатого импланта от фиксирующих тканей [18].

На основе способа Лихтенштейна предлагались и другие методы с применением сетчатых имплантов, например P.H.S. (ProleneHerniaSystem) [19]; Trabucco [20], которые на практике, однако, применяются гораздо реже. Широкое внедрение герниопластики по Лихтенштейну позволило добиться впечатляющих результатов: во многих рандомизированных исследованиях рецидивы отсутствуют либо их частота крайне низка, не превышая 3 %. Но первостепенное значение не придается качеству жизни оперированных больных. Снижение показателей хронической боли и повышение качества жизни позволяют не считать рецидивы основным клиническим результатом герниопластики паховой грыжи по Лихтенштейну. Болевой синдром развивается в среднем у 8–15 % пациентов, причем в некоторых исследованиях его частота достигала 40 % [21, 22, 23]. Расположение сетки по ходу нервных волокон – наиболее значимый фактор развития болевого синдрома.

После пластики по Лихтенштейну наблюдаются и другие специфические проблемы, такие как дискомфорт (26,9 %) и ощущение инородного тела (23,1 %) в области послеоперационного рубца, боли в области яичка (21,2 %). Пациенты отмечают неудовлетворительный результат лечения в 19,2 % [24].

Хроническая послеоперационная боль в паху является существенным осложнением после открытой пластики паховой грыжи с применением сетки. Точная причина этих болей до сих пор неясна. Нейрэктомия при герниопластике по Лихтенштейну является общепризнанной. Пересечение подвздошно-пахового нерва во время операции Лихтенштейна, значительно уменьшая хроническую боль в паху в послеоперационном периоде, вместе с тем может привести к повышению частоты онемения (парестезии) в паховой области. Так, после нейротомии хроническая послеоперацион-

ная боль наблюдалась в 16,7–20 % случаев, а парестезии – в 5,6 % случаев [25, 26].

Классические варианты протезирующей герниопластики не предусматривают восстановление нормальной топографии пахового канала, что приводит к снижению функции передней брюшной стенки в послеоперационном периоде. Поэтому многие авторы рассматривают возможность сочетания в клинической практике протезирующих методов герниопластики с аутопластическими. Однако при разрушенной задней стенке пахового канала применение комбинированной герниопластики (аутопластика с дополнительным укреплением грыжевых ворот сетчатым протезом) также проблематично, поскольку использование элементов пластики местными тканями в натяжном режиме может приводить к прорезыванию швов и рецидиву грыжи [27].

Согласно клинической базе данных Vizient уровень инфекционных осложнений после открытой аллопластики пахового канала достигает 8,33 % [28]. Поскольку для герниопластики паховых грыж возможно применение тяжелых сеток (Трабукко и соавт.), может возрасти число осложнений, связанных с инородным материалом, что в некоторых случаях требует удаления сетки. По данным некоторых авторов, показанием к иссечению сетки стали инфекционные осложнения (43 %) и хроническая боль (91 %) [29].

**Лапароскопическая герниопластика.** В 1997 г. М.Е. Agregui с соавт. предложили лапароскопическим доступом фиксировать сетчатый имплант к верхней лобковой связке и передней брюшной стенке, располагая его предбрюшинно [30]. После фиксации сетки брюшина над ней ушивается, что предупреждает развитие спаечного процесса в брюшной полости. Данная методика получила название «лапароскопическая трансабдоми-

нальная преперитонеальная герниопластика» (ТАРР). На сегодняшний день ТАРР является эффективным хирургическим способом лечения неосложненных паховых грыж и широко применяется в США и Западной Европе, однако ее использование при осложненных формах паховых грыж (рецидивирующих, ущемленных, скользящих, пахово-мошоночных) остается спорным. В 1993 г. американским хирургом J.B. McKernan et al. был разработан лапароскопический способ экстраперитонеальной герниопластики (ТЕР – totally extraperitoneal hernia repair) [31]. Принцип данной операции заключается в лапароскопическом отслоении прямых и косых мышц живота от предбрюшинной жировой клетчатки и расположении сетчатого импланта преперитонеально, между мышцами и брюшиной.

Вместе с тем лапароскопические методики не всегда могут быть применены при тяжелых сопутствующих заболеваниях, когда высока вероятность проведения общего обезболивания. Относительными противопоказаниями к лапароскопической герниопластике являются перенесенные ранее операции в нижней части брюшной полости, а также большие невосправляемые пахово-мошоночные и ущемленные грыжи [32]. Эндоскопические вмешательства требуют общего обезболивания, специального инструментария, сетчатого материала и подготовленных специалистов. Поэтому ТАРР и ТЕР слишком дорогие операции [33]. Так, по данным главного хирурга Самарской обл. Е.А. Корымасова, за 2018 г. операции ТАРР и ТЕР составили лишь 0,87 % от общего числа герниопластик паховых грыж в области. В данном случае сдерживающим фактором явилась экономическая ситуация, их выполняли только как платную услугу населению в частных клиниках [34]. При ТАРР и ТЕР хронический болевой синдром достигает 23 %, а осложнения при ТАРР – 13,5 %,

при ТЕР – 12,0 %. Самое частое осложнение при эндопротезировании – серомы, которые наблюдаются при ТЕР в 37,8 %, при ТАРР – в 18,3 % случаев [35]. Рецидивы при ТЕР достигают 13,5 %, при ТАРР – 12,0 % [36], а по другим данным – 32 % [37, 38].

**Аутопластика.** Основопологающей методикой долгое время считалась пластика по Бассини, являющаяся патогенетически обоснованным способом укрепления задней стенки пахового канала. Однако при сложных формах грыж даже в специализированных центрах рецидив заболевания после операции Бассини наблюдается в 10–28 % случаев [1]. Из более поздних методов герниопластики местными тканями золотым стандартом по ее эффективности признана операция Shouldies (1944) [39] (современный эквивалент операции Bassini). По сводным данным клиники Shouldies за 35 лет наблюдений доля рецидивов составила в среднем 1,46 % [40]. Эта операция получила признание многих хирургов. Минус данной методики состоит в том, что при наличии разрушенных или атрофированных тканей пахового канала риск рецидива возрастает до 14,5 % [41]. Внедрению данной операции повсеместно мешает одно обстоятельство – отсутствие специальной монофильной нити (G. 32–34), при помощи которой в клинике Shouldies выполняется герниопластика задней стенки пахового канала в 4 яруса (С.Т. Degani в книге F. Gavrilas, V. Oprea. *Chirurgiapereteluiabdominal. Vol. I: Hernia.* 2006 P. 277–299).

Другой метод аутопластики, получающий все большее распространение, – это операция Desarda [42]. Суть методики заключается в укреплении задней стенки пахового канала расщепленным листком апоневроза наружной косой мышцы живота. По мнению зарубежных хирургов, метод Desarda на сегодняшний день является лучшим вариантом паховой

аутогерниопластики и может применяться при небольших впервые возникших паховых грыжах у мужчин репродуктивного возраста. По данным некоторых авторов по эффективности операция не уступает операции Лихтенштейна, причем число рецидивов и послеоперационных осложнений практически одинаково [43]. Операция М.П. Десарда как безнательной аутопластический способ получила широкое распространение в западных странах, в частности в Польше, где в 2007 г. была включена в «Польский стандарт лечения паховых грыж» наряду с аллопластическими методами [44, 45]. Однако техника, предложенная М.П. Десарда, приемлема лишь при небольших паховых грыжах с высотой пахового промежутка до 3 см. При высоких паховых промежутках (более 5–6 см) со значительным разрушением задней стенки пахового канала ее не рекомендуют к применению [46, 47, 48].

Поиск безрецидивных методик герниопластики с использованием собственных тканей остается актуальным. В основе выбора метода пластики пахового канала должно лежать дооперационное обследование, в том числе УЗИ пахового промежутка, электромиография мышц, формирующих паховый промежуток, позволяющие определить основные метрические параметры мышечно-апоневротических структур: высоту пахового промежутка, толщину мышц верхней стенки пахового канала, диаметр внутреннего пахового кольца, степень дегенеративных изменений мышечно-апоневротических структур, формирующих паховый промежуток [49, 50, 51]. Ведущим в патогенезе образования паховых грыж является неадекватное противостояние брюшной стенки повышенному внутрибрюшному давлению. Поэтому задачей оперативного лечения паховой грыжи является создание мощной тканевой структуры в области неполноценных и

ослабленных мышечно-апоневротических структур брюшной стенки.

Нами разработан и внедрен в практику способ аутопластики, позволяющий надежно закрыть заднюю стенку пахового канала функционирующей мышечно-апоневротической тканью с консолидацией аутопластики аутодермальным трансплантатом [4]. С целью повышения эффективности аутопластических методов герниопластики некоторыми авторами были разработаны способы релаксирующих разрезов влагалища прямой мышцы. Благодаря этим послабляющим разрезам значительно уменьшается натяжение тканей при аутопластических операциях паховых грыж, особенно в области медиального угла пахового промежутка [52, 53, 54].

**Аутодермотрансплантаты.** Альтернативой открытой аллопластики по Лихтенштейну является аутодермопластика. При этом сочетается аутопластика задней стенки пахового канала с консолидацией аутодермальным лоскутом. Пациентам, оперированным комбинированной пластикой, сочетающей аутопластику с аутодермопластикой, несвойственны такие специфические проблемы, как хроническая боль, ощущение инородного тела, парестезии, которые довольно часто встречаются после аллопластики. Аутологичные кожные трансплантаты полной толщины являются надежным материалом для консолидации при аутопластике паховой грыжи. Немаловажным фактором является дешевизна способа. Количество ранних послеоперационных осложнений и рецидивов не превышает количество таковых после аллопластики. В литературе имеется множество сообщений, подтверждающих это [55–58]. Так, по данным А.А. Ботезату и соавт., среди 705 больных с паховыми грыжами, пролеченных в 1999–2018 гг. с применением комбинированных способов пластики с релаксирующими разрезами передней стенки влагалища прямой мыш-

цы в сочетании с аутодермопластикой, количество осложнений в раннем послеоперационном периоде составило 16 (2,3 %), а рецидивов в отдаленные сроки после операции – 9 (1,3 %) случаев.

Альтернативой аутодермопластике полноценным аутодермальным лоскутом является биологическая сетка из богатых коллагеном тканей человека, свиней и крупного рогатого скота (перикард теленка). Ткани децеллюлируются, после чего остается матрица из коллагена и эластина, которая служит каркасом для клеточной репопуляции и ревазуляризации. Эти сетки сохраняют свою структуру после трансплантации в течение более длительного времени, чем аутодермальные трансплантаты [59]. Минусами биологических сеток можно назвать их коммерческую стоимость (примерно 10 тыс. евро) и высокий риск рецидива (17,1 %) [60].

## Выводы

1. Аллопластика по Лихтенштейну полностью не предотвращает рецидив паховых грыж. Сморщивание сетки и ее редукция является причиной отрыва аллотрансплантатов от мест их фиксации и в конечном итоге приводит к рецидиву. Реакция организма на имплантацию нерассасывающихся сеток выражается в хронической паховой боли, орхалгии, и это существенно снижает качество жизни пациентов.

2. Аллопластику методами TAPP и TEP не рекомендуется применять при больших (пantalонных), невраливаемых, скользящих грыжах, у больных с сопутствующими легочно-сердечными заболеваниями (последствия наркоза), при которых предпочтительно сразу отказаться от этих методик, а если предпринята попытка решить проблему при помощи TAPP или TEP, необходимо совершать конверсию в

открытую методику. Немаловажным фактором является дороговизна данных методов.

3. Поиск безрецидивных методов герниопластики с использованием собственных тканей остается актуальным. На наш взгляд, перспективны методы укрытия задней стенки пахового канала функционирующей мышечной тканью в условиях минимального натяжения с применением для этих целей релаксирующих разрезов. Аутопластику необходимо консолидировать аутодермопластикой.

4. Больным с паховыми грыжами недостаточно проводить обычное предоперационное обследование (УЗИ, электромиография). Определяемые метрические данные (высота пахового промежутка, размеры глубокого пахового кольца, состояние мышечно-апоневротических структур пахового промежутка) должны лежать в основе выбранной методики герниопластики паховой грыжи.

### Цитированная литература

1. Алиев, С. А. Эволюция методов хирургического лечения паховых грыж / С. А. Алиев. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии. – 2010. – Т. 165, № 5. – С. 109–113.

2. Применение полипропиленовых сетчатых эксплантатов в хирургическом лечении паховых грыж в условиях гарнизонного военного госпиталя / В. В. Панов, А. Г. Куликов, Е. С. Жеребцов, И. Ю. Ким. – Текст : непосредственный // XII съезд хирургов России : тезисы. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 505–506.

3. Структура, частота и причины образования рецидивных грыж живота / В. И. Белоконев, С. Ю. Пушкин, К. Е. Клюев [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы герниологии : материалы VIII конференции. – Москва, 2011. – С. 24–25.

4. Ботезату, А. А. Комбинированная пластика грыж передней брюшной стенки с ис-

пользованием аутодермального трансплантата : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ботезату Александр Антонович. – Москва, 2012. – 217 с. – Текст : непосредственный.

5. Palermo, M., Acquafresca, P. A., Bruno, M., Tarsitano, F. Hernioplasty with and without mesh: analysis of the immediate complications in a randomized controlled clinical trial // Arq. Bras. Cir. Dig. – 2015. – Jul-Sep; vol. 28(3). – P. 157–60. doi: 10.1590/S0102-67202015000300002.

6. Ashrafi, D., Siddaiah-Subramanya, M., Memon, B., Memon, M. A. Causes of recurrences after open inguinal herniorrhaphy // Hernia. – August 2019. – Vol. 23, Issue 4. – P. 637–645.

7. Кухарев, Д. Ю. Сравнение видов герниопластик паховой грыжи / Д. Ю. Кухарев, А. А. Сверчинская, Е. В. Говорунова. – Текст : непосредственный // Поколение будущего : Взгляд молодых ученых : материалы Международной молодежной научной конференции. – Т. 2. – С. 415–418.

8. Смотрин, С. М. Хирургическое лечение паховых грыж в Гродненском регионе / С. М. Смотрин, С. А. Визгалов; Гродненский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный // – Гродно, 2018. – С. 702–704.

9. Егиев, В. Н. Герниопластика без натяжения в лечении послеоперационных вентральных грыж / В. Н. Егиев [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2000. – № 6 – С. 18–22.

10. Hallén, M., Sandblom, G., Nordin, P., Gunnarsson, U., Kvist, U., Westerdahl, J. Male infertility after mesh hernia repair: a prospective study // Surgery. – Feb. 2011. – Vol. 149(2). – P. 179–84. doi: 10.1016/j.surg.2010.04.027. Bendavid R. Dysejaculation. Hernia. 2009; (1):24.

11. Протасов, А. В. / А. В. Протасов, Д. Ю. Богданов, Н. Л. Матвеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Тезисы XII съезда хирургов России. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 209.

12. Cunningham, H. B., Weis, J. J., Taveras, L. R., Huerta, S. Mesh migration following

- abdominal hernia repair: a comprehensive review // *Hernia*. – April 2019. – Vol. 23, issue 2. – P. 235–243.
13. Влияние сетчатых имплантантов при герниопластике на состояние репродуктивной функции / А. В. Протасов, Л. М. Михалева, Э. Д. Смирнова [и др.]. – Текст : непосредственный // *Клиническая практика*. – 2014. – № 2. – С. 19–28.
14. **Kardzadeh, A. [et al.]** // *Hernia*. – February 2017. – Vol. 21. – P. 107.
15. **Магомедов, М. М.** Системная воспалительная реакция при аллопластических методах лечения паховых грыж / М. М. Магомедов, Р. Э. Магодмебеков, Г. М. Исмаилов. – Текст : электронный // *Вестник новых медицинских технологий : электронный журнал*. – 2017. – № 2. – С. 139–144.
16. **Стрижелецкий, В. В.** Опыт эндовидеохирургических технологий в лечении больных с паховыми грыжами / В. В. Стрижелецкий, С. А. Макаров, А. Б. Ломяя. – Текст : непосредственный // *Вестник хирургии*. – 2017. – Т. 176, № 3. – С. 74–76.
17. Эндоскопическая тотальная внебрюшинная герниопластика в хирургии паховых грыж / Р. С. Шило, Э. В. Могилец, Д. Д. Кондричина [и др.]. – Текст : непосредственный // *Журнал Гродненского медицинского университета*. – 2017. – № 1. – С. 110–111.
18. Патент ВУ22317: МПК А 61 В 17/00 (2006.1) Способ атензионной герниопластики паховой грыжи у лиц пожилого возраста / С. М. Смотрин, А. Н. Михайлов, В. С. Новицкая [и др.]. – № а 20160296, заявл. 03.08.16; опубл. 30.12.18. Афіц. бюл. № 6. – 3 с. – Текст : непосредственный.
19. **Gilbert, A., Graham, M., Yung, J.** Prolene Hernia System (2004).
20. **Trabucco, E. E., Trabucco, A. F.** Flat plug and mech hernioplasty in the “inguinal box”: description of the surgical tehnicue // *Hernia*. – 1998. – № 2. – P. 133–138.
21. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. – *Hernia*, 2018.
22. **Nguyen, D. K., Amid, P. K., Chen, D. C.** Groin Pain After Inguinal Hernia Repair // *Adv Surg*. – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 203–220.
23. **Chen, D. C., Morrison, J.** State of the art: open mesh-based inguinal hernia repair // *Hernia*. – June 2019. – Vol. 23, issue 3. – P. 485–492.
24. **Jeroukhimov, I., Wiser, I., Karasic, E., etc.** Reduced Postoperative Chronic Pain after Tension-Free Inguinal Hernia Repair Using Absorbable Sutures: A Single-Blind Randomized Clinical Trial // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2014. – Vol. 218, № 1. – P. 120–107.
25. **Kudva, A., Lakshminarayana, B., Adadala, P. K., Seetharama, P.** A randomized control study on neurosensory outcomes of ilioinguinal neurectomy in Lichtenstein’s hernia repair // *Arch. Clin. Exp. Surg*. – 2016. – № 5. – P. 94–99.
26. **Joshi, A.** Department of Surgery, Patan Academy of Health Sciences, Lalitpur. Prophylactic ilioinguinal neurectomy: Can it prevent chronic groin pain after Lichtenstein inguinal hernia repair? // *Journal of Kathmandu Medical College*. – 2015. – Vol. 4, No. 2, issue 12, apr. – jun. – P. 3944. DOI: <https://doi.org/10.3126/jkmc.v4i2.15031>.
27. **Porrero, J. L.** Randomized clinical trial: conventional Lichtenstein vs. hernioplasty with self-adhesive mesh in bilateral inguinal hernia surgery / J. L. Porrero [et al.] // *Hernia*. – 2014. PMID: 25367200.
28. **Pokala, B., Armijo, P. R., Flores, L., Hennings, D., Oleynikov, D.** Minimally invasive inguinal hernia repair is superior to open: a national database review // *Hernia*. – June, 2019. – Vol. 23, issue 3. – P. 593–599.
29. **Sharma, R., Fadaee, N., Zarrinkhoo, E., Towfigh, S.** Why we remove mesh // *Hernia*. – December, 2018. – Vol. 22, issue 6. – P. 953–959.
30. **Arregui, M. E.** Surgical anatomy of the preperitoneal fasciae and posterior transversalis fasciae in the inguinal region // *Hernia*. – 1997. – Vol. 1. – P. 101–110.
31. **McKernan, J. B., Laws, H. L.** Laparoscopic repair of inguinal hernias using a totally ex-

traperitoneal prosthetic approach // *Surg. Endosc.* – Jan.–Feb., 1993. – 7(1):26-8.

32. **Иванов, Ю.В.** Выбор хирургического метода лечения паховой грыжи / Ю.В. Иванов, А.С. Авдеев, Д.Н. Панченков [и др.]. – Текст : непосредственный // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* – 2019. – Т. XII, № 4. – С. 274–281.

33. **Сажин, А. В.** Лапароскопическая трансабдоминальная преперитонеальная и тотальная экстраперитонеальная паховая герниопластика, преимущества и недостатки / А. В. Сажин, А. Д. Климиашвили, Э. Кочияй. – Текст : непосредственный // *Российский медицинский журнал.* – 2015. – № 6. – С. 46–49.

34. **Ишутов, И. В.** Выполнение операций при паховых грыжах в частной клинике г. Самара / И. В. Ишутов [и др.]. – Текст : непосредственный // *Материалы IV Всероссийского съезда герниологов.* – 2019. – С. 50–52.

35. **Asuri Krishna, Misra M. C., Virinder Kumar Bansal [et al.]** Laparoscopic inguinal hernia repair: transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) approach: a prospective randomized controlled trial // *Surgical Endoscopy.* – 2012. – Vol. 26. – P. 639–649.

36. **Manjunath Siddaiah-Subramanya, Darius Ashrafi, Breda Memon & Muhammed Ashraf Memon.** Causes of recurrence in laparoscopic inguinal hernia repair // *Hernia volume.* – 2018. – 22. – P. 975–986.

37. **Gong, K., Zhang, N., Lu, Y., Zhu, B. [et al.]** Comparison of the open tension-free mesh-plug, transabdominal preperitoneal (TAPP), and totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for primary unilateral inguinal hernia repair: a prospective randomized controlled trial // *Surg. Endosc.* – 2011. – 25:234–239. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1165-0>.

38. **Bansal, V. K., Misra, M. C., Babu, D., Victor [et al.]** A prospective, randomized comparison of long-term outcomes: chronic groin pain and quality of life following totally extraperitoneal (TEP) and transabdominal preperitoneal (TAPP) laparoscopic inguinal hernia repair // *Surg. Endosc.* – 2013. – 27(7): 2373–82.

39. **Shouldies, E. E.** Surgical treatment of hernia // *Annual meeting of Ontario Medical association.* – 1944. – District number 9. – P. 3–28.

40. **Welsh, D., Alexander, M.** The Shouldice repair // *Surg. N. Am.* – 1993. – Vol. 73. – P. 451–469.

41. **Bracale, U., Melillo, P., Piaggio, D. [et al.]** Is Shouldice the best NON-MESH inguinal hernia repair technique? A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials comparing Shouldice and Desarda // *Int. J. Surg.* – 2019. – 62: 12–21.

42. **Desarda, M. P.** Physiologocal repair of inguinal hernia: a new technique (study of 860 patients) // *Hernia.* – 2006. Vol. 10, № 2. – P. 143–146.

43. **Власов, В. В.** Операция Desarda – создание «новой» задней стенки пахового канала в лечении паховой грыжи / В.В. Власов [и др.] – Текст : непосредственный // *Герниология.* – 2008. – № 2 (18). – С. 11–17.

44. **Mitura, K., Romanczuk, M.** Comparison between two methods of inguinal hernia surgery – Lichtenstein and Desarda // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2008. – № 24(143). – P. 392–395.

45. **Szopinski, J., Dabrowiecki, S.** Advanced internet software in providing multicenter trials on the base of comparison of the Desarda and Lichtenstein techniques in primary hernia repair – preliminary results // *63-rd Congress of the Association of Polish Surgeons (12–15 Sept, 2007).* – Poznan, Poland, 2007. – P. 32.

46. **Шалашов, С. В.** / С. В. Шалашов, Л. К. Куликов, И. А. Егоров [и др.]. – Текст : непосредственный // *Сибирский медицинский журнал.* – 2012. – № 7. – С. 24–26.

47. **He, H., Liang, C., Xu, Y. [et al.]** Desarda versus Lichtenstein technique for the treatment of primary inguinal hernia // *A systematic review. Int. J. Surg.* – 2018. – 50: P. 22–27.

48. О новом способе паховой аутогерниопластики / С. А. Середин, А. В. Баулин, А. С. Ивачев, Н. А. Ивачева. – Текст : непосредственный // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.*

- Клиническая медицина. – 2012. – № 1(21). – С. 112–117.
49. **Новицкая, В. С.** Ультразвуковая визуализация и морфометрическая характеристика пахового промежутка при грыжах у лиц пожилого возраста / В. С. Новицкая, А. Н. Михайлов, С. М. Смотрин // Гродненский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – С. 127–128.
50. Эхо-функциональные показатели мышечно-апоневротических структур больных с паховой грыжей / Ю.С. Паскалов, А.А. Ботезату, Р.И. Райляну, В.А. Бурлак. – Текст: непосредственный // IV Всероссийский съезд герниологов 01–02 ноября 2019 г., Москва. – С. 81–83.
51. **Паскалов, Ю. С.** Электроэффективность самостоятельного и стимулированного сокращения брюшных мышц верхней границы пахового промежутка / Ю. С. Паскалов, А. А. Ботезату, Р. И. Райляну. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – Вып. 1 (69). – С. 100–105.
52. Анатомическое обоснование модификации опосредованной пластики пахового канала / А. В. Черных, Е. Н. Любых, В. Г. Витчинкин, Е. И. Закурдаев. – Текст: непосредственный // Общая и частная хирургия. Новости хирургии. – 2014. – Т. 22(4). – С. 403–407.
53. **Черных, А. В.** Биомеханические особенности аутогерниопластики паховых грыж с различными послабляющими разрезами передней стенки влагалища прямой мышцы / А. В. Черных, Е. И. Закурдаев, Ю. В. Малеев. – Текст: непосредственный // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник. – 2015. – № 3. – С. 105–109.
54. Патент № 498 Государственный реестр Министерства юстиции Приднестровской Молдавской Республики. Способ герниопластики паховых грыж: 20.08.2019 / Ю. С. Паскалов, А. А. Ботезату. – Текст : непосредственный.
55. **Clay, L., Stark, B., Gunnarsson, U., Strigård, K.** Full-thickness skin graft vs. synthetic mesh in the repair of giant incisional hernia: a randomized controlled multicenter study // *Hernia*. – 2018. – Apr., 22(2). – P. 325–332. doi: 10.1007/s10029-017-1712-x.
56. **Брежнев, В. П.** Хирургическое лечение ущемленных паховых грыж у особо пожилых больных / В. П. Брежнев, О. Ч. Хаджиев. – Текст : непосредственный // Материалы научного конгресса «IV Международные пироговские чтения», присвоенного к 200-летию со дня рождения Пирогова. XXII съезд хирургов Украины, Винница, 2012. – Винница, 2010. – Т. 1. – С. 49–50.
57. **Ботезату, А. А.** Комбинированная герниопластика при лечении паховых грыж / А. А. Ботезату, Ю. С. Паскалов, Р. И. Райляну, Е. В. Маракуца. – Текст : непосредственный // Тезисы докладов III Всероссийского съезда герниологов, Москва. 26–27 октября 2018. – С. 29–31.
58. **Топчиев, М. А.** Дезэпителизированный аутодермальный трансплантат как альтернатива аллопластики в хирургии послеоперационных и паховых грыж / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, А. Г. Нурмагомедов [и др.]. – Текст : непосредственный // Тезисы докладов III Всероссийского съезда герниологов. – Москва, 26–27 октября 2018 г. – С. 128–130.
59. **Shankaran, V., Weber, D. J., Reed, L., Luchette, F. A.** A review of available prosthetics for ventral hernia repair // *Am. Surg.* – 2011. – 253:16. <https://doi.org/10.1097/SLA-0b013e318f9b6e6>.
60. **Diaz, J. J. [et al.]** Multi-institutional experience using human acellular dermal matrix for ventral hernia repair in a compromised surgical field // *Arch. Surg.* 2009. – 144 (3). – P. 209–215. doi: 10.1001/archsurg.2009.12.

УДК 617.57

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КОСОЛАПОСТИ

И.Ф. Гарбуз

*Рассматриваются принципы лечения врожденной формы косолапости. Предлагается малоинвазивный и эффективный способ лечения данного заболевания. (Количество наблюдений минимальное, сообщение предварительное.)*

**Ключевые слова:** косолапость, деформация стопы, пороки стопы, лечение аномалий стопы, операция на стопе.

## ORIGINAL METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL CLUBFOOT

I.F. Garbuz

*The article considers the principles of treatment of congenital clubfoot. The author offers a specific method of treating congenital clubfoot, minimally invasive and effective. (The number of observations is minimal, the message is preliminary.)*

**Keywords:** clubfoot, deformity of the foot, malformations of the foot, treatment of foot anomalies, surgery on the foot.

Врожденная косолапость – самый распространенный порок развития стопы и голеностопного сустава. Она является самой рецидивирующей аномалией развития опорно-двигательного аппарата у детей. Множество существующих методов и способов лечения, как консервативного, так и оперативного, мягких тканей и костных структур не патогенетичны, отсюда и неудовлетворительные результаты лечения [1–3].

Благодаря развитию детской оперативной ортопедии [3–5] достигнуты определенные успехи в изучении вопросов патогенеза и лечения косолапости. Так, главную роль в развитии порока стопы играет дисплазия соединительной ткани, которая встречается в различных вариантах и способствует порочному развитию стопы и голеностопного сустава в процессе их роста.

При рождении анатомические структуры стопы и голеностопного сустава обычной формы, но кости стопы не плот-

ные и легко поддаются деформации при внешнем воздействии. Подобным воздействием может быть укорочение или фиброзное перерождение мягких тканей медиальной поверхности голени, голеностопного сустава и стопы. Если в первую неделю после рождения стопу без труда можно вывести в правильное положение, то спустя неделю – десять дней устранить патологию становится труднее, тем более удержать стопу в правильном положении. В первом месяце жизни характерен бурный рост новорожденного и резкое отставание от роста измененных мягких тканей медиальной поверхности голени. Образуется порочный круг. Костные анатомические образования стопы растут, но за счет неправильной мышечной биомеханики развиваются в извращенной форме. Ортопеды оставляют данную проблему на втором плане и производят попытку растягивания мышц и сухожилий медиальной поверхности голени. Любое, даже самое

нежное растяжение (мышц, сухожилий, связки) является патологическим, и вместо расслабления увеличивается напряжение (порочный круг характерен для болевого синдрома). И чем больше раздражения, тем больше напряжения. Таким образом, элементы косолапости в очень короткий период усугубляются, а все старания релаксации и удержания в правильном положении стопы являются не только напрасными, но и вредными.

Сказанное подтверждается укорочением и натяжением после рождения задней большеберцовой мышцы, икроножной и передней большеберцовой мышц, длинного сгибателя пальцев. Связочный аппарат по задней и медиальной стороне голеностопного, подтаранного суставов и суставов предплюсны значительно укорачиваются, утолщаются и напрягаются. В то же время мышцы и сухожилия по наружной поверхности голени остаются ослаблены и создается впечатление, что их тонус понижен.

Некоторые авторы [7, 8] отмечают увеличенное количество коллагеновых фибрилл и фибробластов в связках, сухожилиях и мышцах стопы и голени при врожденной косолапости. Развитие деформации костей стопы они объясняют фибробластической ретракцией мягких тканей.

Ряд исследователей – детских ортопедов придерживаются миогенной теории развития косолапости, главной причиной которой является аномальное расположение и развитие мышц и сумочно-связочного аппарата стопы.

Исходя из изложенной аксиомы, ортопеды широким разрезом удлинляли ахиллово сухожилие, сухожилия задне-большеберцовой мышцы и общего сгибателя пальцев. Выводили таранную кость в правильное положение и фиксировали [3; 6; 7]. Первое время – результат на лицо, но в последующем наблюдалось бурное рубцевание (рубец не растет, а стопа растет), по-

являлись элементы рецидива косолапости, которые с возрастом усугублялись.

Панцетти [8; 10] предлагает дозированное растяжение сухожильно-мышечных элементов, и при преобладании тракции одной или нескольких мышц через микроразрез производить их рассечение, а удержание стопы в правильном положении – при помощи гипсовой повязки. Этот способ более нежный, коррекция положения стопы производится поэтапно с постепенным восстановлением рассеченных сухожилий.

**Цель исследования:** максимальное снижение травматичности оперативным вмешательством, создание благоприятных условий для правильного развития анатомических костных структур стопы и их взаимоотношений, предупреждение развития рецидива деформации и улучшение функционального результата лечения.

**Реализация цели:** с целью выведения стопы из эквиноварусного положения необходимо устранить факторы, удерживающие стопу в положении косолапости.

Стопа постепенно, после предварительного обезболивания, выводится в правильное положение, и при помощи остроконечного скальпеля подкожно рассекается в дистальной трети ахиллово сухожилие. Далее на уровне голеностопного сустава подкожно рассекаются сухожилия задне-большеберцовой мышцы и общего сгибателя пальцев. Сразу чувствуется устранение эквинуса и супинации. Сохраняется приведение переднего сегмента стопы. На уровне таранно-ладьевидного сустава подкожно рассекается сумочно-связочный аппарат по медиальной стороне. Стопа сама принимает обычное положение. После обработки накладывается корригирующая гипсовая повязка с незначительной гиперкоррекцией на месяц. Больные дети переносят хирургическое вмешательство хорошо, не требуется дополнительного медикаментозного лечения.

*Клинический пример. Больной С., 3 месяца, история болезни № 3383, поступил*

*в отделение хирургии ГУ РЦМиР с диагнозом: врожденная 2-сторонняя косолапость 3-й степени тяжести. Предложенным способом устранены элементы косолапости с последующим наложением корригирующей гипсовой повязки. Больной осмотрен через 6 месяцев. Стопа в правильном положении. Осевая опора возможна на все отделы стопы. Пальпаторно определяется восстановление анатомической целостности рассеченных сухожилий. Пассивные и активные движения в голеностопном суставе в полном объеме. Сила подошвенной флексии расценена как хорошая. Ребенок пользуется ортопедической обувью. Профилактическое восстановительное лечение проводится курсами раз в 3 месяца.*

Предложенный способ применен у 7 больных с глубиной отдаленных наблюдений до 3 лет. Результаты лечения удовлетворительны. Форма и функция стопы восстановлены.

Неагрессивный способ лечения врожденной косолапости у детей отличается малой травматичностью и позволяет устранить почти все компоненты деформации стопы. Восстановление анатомической целостности сухожилия происходит внутри фасциальной оболочки, что полностью исключает сращение сухожилия с капсулой голеностопного сустава и не может стать причиной возникновения тугоподвижности в голеностопном суставе. В результате регенерация сухожилия происходит в благоприятных условиях за счет замещения диастаза между концами сухожилия регенератом, по своим механическим свойствам, внешнему виду и функции ничем не отличающимся от здорового сухожилия. При рассечении сухожилия расхождение его концов происходит дозировано на величину, необходимую для исправления деформации. Удержание концов от чрезмерного расхождения происходит за счет эластичных свойств неповрежденной части фасциальной оболочки, брыжейки сухожи-

лия. Эластичные свойства неповрежденной части фасциальной оболочки, брыжейки сухожилия частично воссоздают функциональное напряжение мышцы и предупреждают ее дегенеративное перерождение, что позволяет значительно улучшить функциональный результат лечения. Незначительный объем рассекаемых структур при коррекции деформации исключает формирование обширных и грубых рубцов, снижает риск возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и возврата деформации в отдаленные сроки. Способ прост по технике исполнения, позволяет получить стойкую коррекцию деформации и улучшить функциональный результат оперативного лечения.

## Выводы

1. Основная причина неудовлетворительных результатов лечения – грубое и широкое непатогенетическое оперативное вмешательство, способствующее развитию в послеоперационном периоде рубцов, которые не растут и способствуют в последующем деформации стопы.

2. Предложенный способ лечения косолапости простой, не травматичный, так как образовавшиеся микрорубцы не деформируют стопу.

3. Для правильного развития костей стопы необходимо, в первую очередь, создать благоприятные условия для костных структур, устранить извращенную биомеханику мышц голени.

## Цитированная литература

1. Кузнечихин, Е. П. Врожденная плоскостопная деформация стоп с вертикальным положением таранной кости и методы ее коррекции / Е. П. Кузнечихин, И. В. Трубин, А. С. Кузин [и др.] – Текст : непосредственный //

Вестник травматол. ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2005. – № 1. – С. 65–69.

2. **Конохов, М. П.** Врожденные и приобретенные деформации стоп у детей и подростков: методические рекомендации / М. П. Конохов, Ю. А. Лапкин, И. Ю. Клычкова, Л. А. Дрожжина. – Текст : непосредственный. – Санкт-Петербург, 2000. – 48 с.

3. **Мороз, П. Ф.** Хирургическое лечение врожденной косолапости у детей / П. Ф. Мороз. – Кишинев: Штиинца, 1976. – С. 51–79. – Текст : непосредственный.

4. **Кузнечихин, Е. П.** Хирургическое лечение детей с заболеваниями и деформациями опорно-двигательной системы / Е. П. Кузнечихин, Э. В. Ульрих. – Москва : Медицина, 2004. – С. 480–483. Текст : непосредственный.

5. **Бландинский, В. Ф.** Организация лечения детей с врожденной косолапостью методом I. Ponseti в Ярославской области / В. Ф. Бландинский, М. А. Вавилов, Т. Э. Торно, А. Л. Складнева. – Текст : непосредственный // Детская больница. – 2008. – № 4. – С. 13–18.

6. **Зацепин, Т. С.** Ортопедия детского и подросткового возраста / Т. С. Зацепин. – Москва : Медгиз, 1956. – С. 280–282. Текст : непосредственный.

7. **Клычкова, И. Ю.** Клиника, диагностика и лечение врожденной косолапости / И. Ю. Клычкова. – Текст : непосредственный // Материалы IV международной конференции «Лечение врожденных деформаций стоп у детей и подростков». – Санкт-Петербург, 2010. – 29–30 мая. – С. 26–31.

8. **Ponseti, I. V.** Correction of the Talar Neck Angle in Congenital Clubfoot with Sequential Manipulation and Casting. // Orthopaedic Journal, Iowa. – 1998. – № 18. – P. 74–75.

9. **Ponseti, I. V.** Clubfoot Management // Journal of Pediatric Orthopedics. – 2000. – № 20 (6). – P. 699–700.

10. **Pirani, S., Zeznik, L., Hodges, D.** Magnetic Resonance Imaging Study of the Congenital Clubfoot Treated with the Ponseti Method. // Journal of Pediatric Orthopedics. – 2001. – № 21 (6). – P. 719–726.

УДК 616.71-053.2

## ДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ АРТРАЛГИЯ У ДЕТЕЙ

*И.Ф. Гарбуз*

*Проведено исследование с участием 87 детей различного возраста и пола, у которых диагностированы диспластические заболевания. Показана возможность простейших неагрессивных и максимально эффективных способов превентивного лечения.*

**Ключевые слова:** артралгия, болезни суставов, дисплазия суставов, лечение дисплазий суставов.

## DYSPLASTIC ARTHRALGIA IN CHILDREN

*I.F. Garbuz*

*The article conducted the study in 87 sick children of various ages and sex, which have dysplastic diseases. The possibility of the simplest non-aggressive and most effective methods of preventive treatment is shown.*

**Keywords:** arthralgia, joint diseases, joint dysplasia, treatment of joint dysplasia.

Дисплазия соединительной ткани представляет собой изменения молекулярного строения внеклеточных волокон соединительной ткани. В результате чего

нарушается строение скелета, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и др. Весь суставной комплекс у детей имеет множество чувствительных нервных окончаний, он хорошо снабжается кровью и его развитие продолжается до полового созревания. Эти специфические особенности позволяют анатомическим структурам организма быстро реагировать на перегрузку развивающегося сустава. При перегрузке, избыточном растяжении мягких тканей сустава, где имеются элементы диспластических изменений, а сама зона богато иннервирована, появляется защитный болевой синдром, который исчезает при полном покое сустава.

Артралгии проявляются, когда в одном или нескольких суставах развивается патологический процесс, при котором нервные окончания в суставных структурах, в том числе хрящи, реагируют на механическое раздражение, возникающее в результате дисплазии. Подобный диагноз у ребенка значит, что видимых глазу патологий пока не обнаружено, однако боль может быть первым признаком заболевания. Для ряда патологий она является ведущим симптомом или одним из клинических проявлений [5, 8].

Артралгии различной локализации у детей встречаются довольно часто с той спецификой, что у детей до трехлетнего возраста они протекают клиникой общей реакции организма на боль, а после трех лет – с конкретной клинической картиной, с точной локализацией болевого синдрома [7, 8, 9].

Характерной группой клинических симптомов дисплазии соединительной ткани являются изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, такие как гипермобильность суставов, повышенная растяжимость связок, различные деформации скелета. Для многих пациентов этой группы характерна общая слабость, повышенная утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок.

Диспластическая боль в суставах у детей встречается довольно часто и это проявление патологии часто называют «артралгический синдром» или «суставной синдром». Данный симптомокомплекс появляется внезапно, особенно после активного дня, с ярко выраженной клинической картиной [1, 3, 9].

**Цель исследования:** выявить патологические причины развития суставного болевого синдрома; установить самые эффективные способы лечения артралгии у детей.

## Материалы и методы

Было проведено исследование медицинской документации 87 детей различного возраста и пола, страдавших артралгией. Параллельно изучалось состояние матери во время беременности и наследственный фон, чтобы субъективно доказать влияние неблагоприятных факторов на развитие структур диспластического сустава с соответствующей клинической картиной.

Из всех 87 детей болевой синдром в области тазобедренного сустава был у 48 детей, в области коленного сустава – у 32, других локализаций – у 7 детей. Необходимо подчеркнуть, что из всей группы дисплазия тазобедренных суставов наблюдалась у 34 больных. При выраженном болевом синдроме, который всегда сочетался с болевой контрактурой [2, 4, 6], отека, гиперемии и других воспалительных симптомов в области сустава не было. При рентгенологическом исследовании выявлено, что элементы сустава соответствуют возрасту, при лабораторном исследовании – все анализы в пределах возрастной нормы.

У матерей обследованных детей были проблемы во время беременности: у 32 – вирусные заболевания в первой половине беременности, по поводу которых беремен-

ные принимали медикаментозное лечение; у 7 – высокое артериальное давление (принимали медикаментозное лечение); 18 – находились на сохранении с соответствующим медикаментозным лечением; 9 – родили преждевременно; у 6 – родился крупный плод.

У одной и той же мамы могли сочетаться две и более патологии – учитывались те, которые ярче всего проявились во время беременности.

У 15, с их слов, беременность протекала без патологии, но у родителей (бабушка или дедушка) были и есть различные «проблемы» с суставами, по поводу которых они получают лечение.

Учитывая вышеизложенное, у всех мам были пусковые элементы для формирования диспластических тканей различной локализации и разной степени их выраженности.

То есть все дети исследуемой группы потенциально являются диспластиками. Но собственно диспластическая артралгия проявляется только после перегрузки. Так, для устранения болевого синдрома, зная специфику диспластического поражения элементов сустава, детям назначался неагрессивный способ лечения.

После установления диагноза (диспластическая артралгия) всем пациентам рекомендовали: строгий постельный режим; тепловые аппликации на область больного сустава, поверхностный массаж (поглаживание), однократно свечи диклофенака. Болевой синдром и контрактура на второй день исчезли у всех больных. Дальнейшие рекомендации: ортопедический режим и постоянное наблюдение у ортопеда.

С профилактической целью детям рекомендовано регулярное легкое ЛФК с лежачего положения, в основном для суставов нижних конечностей, общий тонизирующий массаж, общие солено-хвойные ванны, лечебное плавание, сбалансированное витаминизированное питание.

Важно помнить, что дети с подозрением на диспластический процесс в суставе, в суставных элементах не должны перегружать суставы, травмировать их, а максимально способствовать правильному их развитию.

## Выводы

1. Медикаментозное, вирусное или другое неблагоприятное воздействие при формировании и развитии плода способствует несущественным изменениям молекулярного строения внеклеточных волокон соединительной ткани – дисплазии.

2. При появлении признаков дисплазии у ребенка и отягощенном анамнезе у мамы необходимо строго соблюдать рекомендации ортопеда с постоянным динамическим наблюдением.

3. Начатое рано и проводимое регулярно лечение диспластических артралгий не агрессивно и крайне эффективно.

## Цитированная литература

1. Детская ревматология: руководство для врачей / под редакцией А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. – Москва : Медицина, 2002. – 335 с. – Текст : непосредственный.

2. Диагностика и лечение ювенильного ревматоидного артрита у детей: методические рекомендации / под редакцией профессора С. Е. Беллева. – Уфа, 2000. – С. 4–8. – Текст : непосредственный.

3. Диагностика остеоартрозу в підлітків: методичні рекомендації / І. С. Лебець і співавт. – Київ, 2005. – Текст : непосредственный.

4. **Кравченко, О. І.** Оптимізація ранньої діагностики хвороби Пертеса у дітей. – Автореферат дисертації О.І. Кравченко на здобуття ступеню канд. мед. наук. – Донецьк, 2005. – 17 с. – Текст : непосредственный.

5. **Русанова, Н.Н.** Болезнь Рейтера у детей / Н. Н. Русанова [и соавт.] – Санкт-Петербург, 2000. – 119 с. – Текст : непосредственный.

6. **Дормидонтов, Е. Н.** Ревматоидный артрит / Е. Н. Дормидонтов, Н. И. Коршунов, Б. Н. Фризен. – Москва : Медицина, 2017. – 176 с. – Текст : непосредственный.

7. **Чепой, В. М.** Диагностика и лечение болезней суставов / В. М. Чепой. – Москва : Медицина, 2006. – 304 с. – Текст : непосредственный.

8. **Сертакова, А. В.** Современные представления о механизмах развития дисплазии

тазобедренных суставов у детей (обзор) / А. В. Сертакова, О. Л. Морозова, И. А. Норкин, Д. И. Анисимов // Саратовский научно-медицинский журнал. – Текст : непосредственный. – 2011. – Issue 3. – Vol. 7. – P. 704–710.

9. Дисплазия соединительной ткани: современные представления об этиопатогенезе, классификации, клинической картине, принципы лечения и профилактики : учебно-методическое пособие / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, С. А. Зыкина [и др.]; под редакцией профессора С. Н. Стяжкиной. – Ижевск, 2015 – 44 с. – Текст : непосредственный.

УДК 616.24:616.72–002.77

## **МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

*Р.В. Окушко, К.К. Вдовиченко, Л.И. Гарбуз, В.В. Власов*

*Рассмотрен ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, проявляющееся повреждением суставов; его внесуставные проявления включают в себя и заболевания легких. Предположительно, источником РА-ассоциированной болезни легких (РААБЛ) является повреждение воздухоносных путей и альвеолярного эпителия, возникающее у пациентов, генетически предрасположенных к развитию аутоиммунных реакций. Представлены данные о механизмах развития РААБЛ и возможности их использования в ранней диагностике.*

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, ревматоидный артрит – ассоциированная болезнь легких, легкие, альвеолярный эпителий, аутоиммунные реакции, проявления, скрининг.*

## **MECHANISM OF LUNG DISEASE DEVELOPMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

*R.V. Okushko, K.K. Vdovichenko, L.I. Garbuz, V.V. Vlasov*

*The article considers rheumatoid arthritis as an autoimmune disease manifesting as disorder of joints. Extra-articular manifestations also include lung disorders. Airway and alveolar epithelial injury occurring in individuals having a genetic predisposition to autoimmunity could be considered as a cause of RA-associated lung disease. Data of mechanisms causing development of RAALD and possibilities to use them in an early diagnostics are discussed.*

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis – associated lung disease, lung, alveolar epithelium, autoimmunity, manifestations, screening.*

Ревматоидный артрит (РА) является системным воспалительным заболеванием, которое характеризуется отеком суста-

вов, болью и утренней скованностью [1, с. 2023–2028]. За время болезни примерно у половины пациентов возникают внесу-

ставные проявления заболевания, затрагивающие кожу, глаза, сердце, почки, нервную систему, ЖКТ и легкие, т. е. термин «ревматоидная болезнь» более подходит для описания мультисистемной природы РА [2, с. 983–989]. Внесуставные проявления оказывают влияние на естественный ход болезни, и, соответственно, на ассоциированную с РА морбидность и смертность.

В патогенез РА вовлечены как генетические, так и средовые факторы. Накоплено достаточно данных, свидетельствующих в пользу модели, в которой РА развивается после преклинического периода (пре-РА фаза), которая долгое время (от месяцев до нескольких лет или даже десятилетий) предшествует проявлению симптомов [3, с. 542–557]. Такой преклинический период, протекающий при отсутствии суставных симптомов, характеризуется признаками системного воспаления – повышением концентрации провоспалительных цито- и хемокинов, появлением аутоантител в плазме и легких [4, с. 3161–3172]. Болезнь легких может предшествовать появлению суставных симптомов при РА, либо стать клинически очевидной уже после дебюта суставного синдрома. В статье представлены известные механизмы, которые характеризуют поражение легких у пациентов с РА.

### **Легкие и развитие РА: элементы патогенеза**

В целом РААБЛ представляет спектр фенотипических манифестаций, которые могут быть классифицированы в эндотипические (endotypic) категории. В отличие от классификации по фенотипу, характеристика подгрупп РААБЛ по эндотипу основана на изучении функциональных или патофизиологических механизмов (например, относительной роли провос-

палительных цитокинов), относящихся к той подгруппе болезней легкого, которая окажется определяющей для выбора терапии или прогнозирования течения заболевания.

Для полного понимания патофизиологии РААБЛ необходимо выяснить, как взаимодействие факторов среды, микробиоты легких и генетических особенностей влияет на иммунологическую толерантность на поверхности слизистых (особенно на слизистых ротовой полости и легкого). Клинические и молекулярные исследования серопозитивных пациентов с риском развития РА, а также пациентов с нелеченым РА на ранней стадии подтверждают роль участков слизистой как мест, в которых начинаются аутоиммунные реакции, формирующие РА. Эта гипотеза «слизистого зарождения» предполагает, что пусковые события, предшествующие симптоматике РА, начинаются в одном или нескольких участках слизистой (преимущественно на слизистых ротовой полости, дыхательных путей или кишечника) [3]. При этом остается неясным, может ли локально разбалансированный иммунитет в легком вызвать системный аутоиммунный процесс, приводящий к артриту и другим систематическим проявлениям.

Повреждение эпителиальных клеток дыхательных путей и альвеол является важным ранним событием, предшествующим развитию аутоиммунных реакций в легких (рис. 1). Эти клетки – первая линия защиты от вдыхаемых поллютантов, а также инфекционных патогенов, выступающих потенциальными триггерами повреждения слизистой. Если происходит повреждение ткани, нормальный гомеостатический ответ запускает восстановление структуры и функции легкого. Возможно, у некоторых пациентов длительная антигенная стимуляция приводит к утрате толерантности, что вызывает иммунный ответ, направленный против организма.

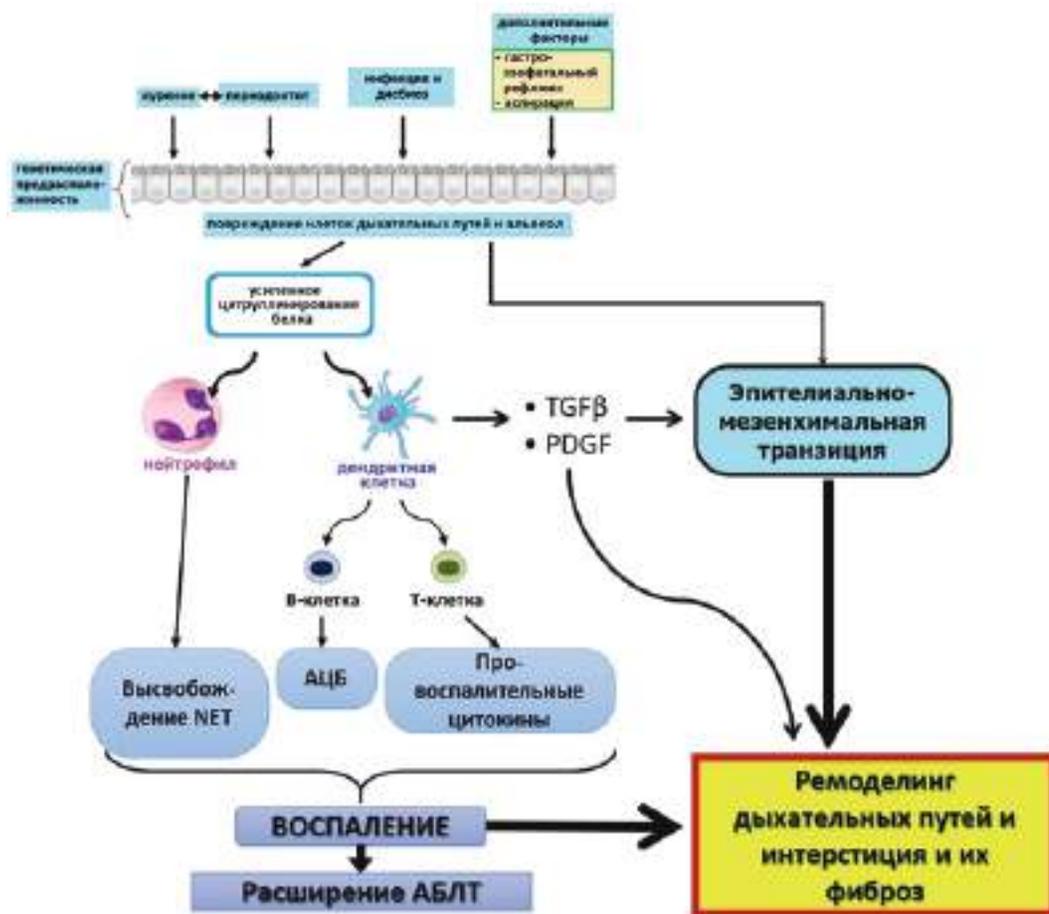


Рис. 1. Предполагаемый механизм развития РААБЛ

Первым событием в индукции РА-АБЛ является повреждение эпителиальных клеток дыхательных путей или альвеолярного эпителия у лиц с генетической предрасположенностью, особенно при употреблении табака и влиянии средовых факторов, вызывающих окислительный стресс или инфекции. Обитание в слюне *Porphyromonas gingivalis* (или же заброс содержимого желудка у лиц с болезнью гастро-эзофагального рефлюкса (БГЭР)), также способно вызывать повреждение слизистой дыхательных путей. Постоян-

ные или повторяющиеся повреждения слизистой дыхательных путей или дистальных структур легких активируют врожденный иммунитет, что ведет к воспалительному ответу. Усиление цитруллинирования белка происходит из-за повышения активности пептидиларгининдезаминазы. У некоторых лиц, особенно с генетической предрасположенностью, толерантность иммунитета нарушается и запускается аутоиммунный ответ, что приводит к синтезу антител к цитруллинированному белку (АЦБ), ассоциирован-

ных с РА. Воспаление, в свою очередь, приводит к развитию ассоциированной с бронхами лимфоидной ткани (АБЛТ), в особенности вблизи дыхательных путей, периваскулярных пространств и интерстициальных областей. Аутоиммунный ответ вначале локализуется в легких, но затем (после новых травм) он усиливается и постепенно перерастает в системный аутоиммунный процесс. Активация локальных иммунных клеток, таких как макрофаги или дендритные клетки, а также повторные повреждения эпителия приводят к высвобождению TGF $\beta$  (трансформирующего ростового фактора  $\beta$ ) и других цитокинов, таких как PDGF (ростовой фактор из тромбоцитов), а это запускает эпителиально-мезенхимальный переход (транзицию), перестройку дыхательных путей и дистальных участков легких и их фиброз. Иммунные клетки в легких еще больше усиливают аутоиммунный ответ, фиброз и перестройку ткани.

Широко распространено мнение, что патогенез РА включает динамическое взаимоотношение между Т-клеточным адаптивным иммунным ответом и более ранними событиями, относящимися к активации клеток врожденного иммунитета. Регулирование активации Т-клеток зависит в том числе от дендритных клеток (ДК) – важных координаторов адаптивного иммунного ответа и иммунной толерантности. Эти функции ДК зависят от множества факторов, включающих экспрессию стимулирующих и ингибирующих лигандов и хемокиновых рецепторов, наличия растворимых медиаторов и других компонентов [5, с. 668–675], подверженных модификации при воздействии поллютантов и биологических патогенов. И хотя точные механизмы такой модификации пока не выяснены, дендритные клетки в легких, по всей видимости, являются ключевыми в организации аутоиммунной реакции [6, с. 2223–2231].

Важнейшим признаком серопозитивного РА, который чаще проявляется в виде ревматоидной болезни, является наличие антител к цитруллинированному белку (АЦБ). Такие аутоантитела синтезируются в синовиальном соединении, а также во внесуставных компартаментах, включая легкие, и могут быть обнаружены задолго до проявления суставных симптомов [7, с. 380–386]. В пользу гипотезы слизистого происхождения свидетельствуют результаты исследования пациентов с риском развития РА и ранней стадией РА [8, с. 2545–2554]. В образцах мокроты закономерно обнаруживался АЦБ класса IgA. У серопозитивных лиц с риском развития РА, а также у пациентов с ранней стадией РА, относящиеся к РА аутоантитела были выявлены и в сыворотке, и в мокроте. Примечательно, что у серонегативных лиц с риском развития РА аутоантитела обнаруживаются в мокроте, но не в сыворотке, что указывает на легкие как первичный сайт производства АЦБ [9, с. 508–511].

Еще одним свидетельством того, что легкие являются первичным сайтом запуска РА, послужило исследование по активации иммунитета в легких у пациентов с ранним РА, но без заболевания легких [10, с. 2335–2342]. В нем констатирована более высокая концентрация АЦБ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) по сравнению с сывороткой.

При повышении активности иммунных клеток в бронхах средовые антигены (инфекционные патогены) формируют молекулярную мимикрию. Ее необходимо рассматривать как важный в патогенетическом плане процесс, в результате которого синтезируются мукозальные АЦБ, играющие большую роль в формировании аутоиммунных реакций. Эта концепция подтверждается данными о повышении концентрации АЦБ в плазме крови у пациентов с бронхоэктатической болезнью

по сравнению со здоровыми лицами [11, с. 1722–1727]. Таким образом, хроническое бактериальное воспаление дыхательных путей – причина синтеза АЦБ даже в отсутствие системных аутоиммунных реакций. При этом еще большее повышение концентрации АЦБ коррелирует с заболеванием дыхательных путей и ИБЛ у пациентов с РА [12, с. 1591–1599; 13, с. 979–982; 14, с. 1487–1494], более тяжелым заболеванием суставов и их разрушением у таких пациентов [15, с. 281–286]. Пока до конца не ясно, является ли высокая концентрация АЦБ сопутствующим явлением (эпифеноменом), отражающим усиление воспаления в слизистых и синтез аутоантител у лиц с болезнью легких и РА, или же это явление – следствие опосредуемого В-клетками повреждения при развитии РААБЛ. Предполагается, что образование иммунных комплексов и активация клеточного иммунитета происходит за счет связывания АЦБ с Fc-рецепторами эпителиальных клеток, в результате чего высвобождаются провоспалительные цитокины, в первую очередь IL-6, IL-8 и TNF [16, с. 678–688], что в итоге приводит к повреждению слизистых дыхательных путей и интерстиция. Эта позиция получила подтверждение в исследованиях *in vitro*. Выявлено участие АЦБ в программируемой клеточной смерти нейтрофилов (нетозе), активации воспаления и аутоиммунных реакций из-за высвобождения цитруллинированных аутоантигенов [17, с. 178].

### Дисбиоз полости рта и дыхательных путей

Трахеобронхиальное древо и паренхима легких не являются стерильными и несут сложный и многообразный микробиом, состав которого может изменяться из-за многих экзогенных и эндогенных

факторов. Нарушения в микробиоте приводят к состояниям, называемым дисбиозом, который может встречаться и у пациентов с РА в ротовой полости, легких, кишечнике [18, с. 43; 19, с. 895–905; 20, с. 60; 21, с. 28–34]. Как уже указывалось, такие изменения в микробиоме слизистых поверхностей запускают аутоиммунные реакции и способствуют их прогрессии у лиц с генетической предрасположенностью. Микробиом играет существенную роль не только в развитии заболеваний, но и в выработке локального иммунитета слизистых поверхностей. Так, например, микробиота существенно влияет на синтез мукозальных иммуноглобулинов А (IgA) в легких. В частности, показано, что у безмикробных мышей снижен синтез защитных IgA [22, с. 53–73]. До настоящего времени влияние генетических факторов, ассоциированных с РА, на микробиоту в легких и кишечнике не установлено [23], а механизмы запуска или регуляции со стороны микробиоты системного и суставного воспаления до сих пор изучают.

В работе J. U. Scher et al. [20, с. 60] проведено сравнение микробного разнообразия в образцах БАЛ от пациентов с нелеченным РА и здоровых лиц. Оказалось, что у пациентов с РА микробное разнообразие было меньше, чем у здоровых лиц. Дисбиоз, наблюдавшийся в дистальных дыхательных путях, включал в себя снижение численности (плотности) таких видов, как *Actinomyces* и *Burkholderia*, а также увеличение таксономических единиц, принадлежащих к роду *Pseudonocardia*. В этом же исследовании бактерия *Porphyromonas gingivalis*, ассоциированная с периодонтитом у курящих лиц и пациентов с РА [24, с. 1090–1100], встречалась в меньших количествах в образцах БАЛ от пациентов с РА, чем в образцах БАЛ от здоровых лиц. Такие результаты противоречат дан-

ным, полученным на мышинных моделях артрита, в которых вводимая перорально *P. gingivalis* усиливала тяжесть заболевания на фоне модуляции кишечного микробного профиля и иммунной системы [25, с. 186], а при интраперитонеальном инфицировании вызывала повышение уровня цитруллинированных белков [26]. У *P. gingivalis* есть ферменты PAD, способные цитруллинировать белки человека как *in vivo*, так и *in vitro* [27, с. 1488–1492], что указывает на некий внутренний механизм, с помощью которого этот патоген способен усиливать цитруллинизацию в слизистых.

Таким образом, несмотря на некоторую разобщенность получаемых фактических данных уже сейчас можно утверждать, что слизистая дыхательных путей наиболее важна в инициации аутоиммунитета по отношению к РА. Именно в слизистой дыхательных путей происходит взаимодействие средовых факторов, предрасполагающих к РА, с защитными факторами самого организма и его микробиоценозом, что приводит к локальным повреждениям и воспалению, вызывающему затем аутоиммунные реакции.

### Общие генетические факторы риска

При рассмотрении эндотелия различных отделов легких как первичного локуса запуска аутоиммунных реакций отдельный интерес представляют генетические особенности, связанные с иммунными процессами в воздухоносных путях и паренхиме легких. Так, например, мукопротеин MUC5B секретируется субмукозальными муцинозными железистыми клетками и поддерживает мукоцилиарную функцию, регулирует локальный иммунный ответ и участвует в регенерации альвеол после их повреждения [28, с. 5363].

Специфический вариант промотора гена данного белка (rs35705950) является сильнейшим генетическим фактором риска по ИФЛ [29, с. 1503–1512], а также сильным фактором риска по РААИБЛ, в особенности для пациентов с признаками ОИП [30, с. 2209–2219]. MUC5B полиморфизм, который предрасполагает к развитию ИФЛ, также ассоциирован с существенно лучшим выживанием [31, с. 2232–2239] и более медленным снижением функции легких с течением времени у пациентов с ИФЛ [32, с. 436–441].

Мутации в генах, кодирующих сурфактантные белки, в частности сурфактантный белок С (ген *SFTPC*), связывают с РААИБЛ [33]. Сурфактантный белок С вырабатывается альвеолярными эпителиальными клетками второго типа, а мутации в этом гене ассоциированы с РААИБЛ и идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ) [34, с. 4008–4024]. Аберрантный процессинг сурфактантного белка С ведет к макроаутофагии и секреции провоспалительных и профиброзных медиаторов эпителиальными клетками второго типа в альвеолах, а это, в свою очередь, приводит к аутоиммунному воспалению, повреждению паренхимы и фиброзу.

На сегодняшний день известны ассоциации генов HLA-локуса с РА и РААБЛ. Установлено, что аллель HLA-DRB1\*04:01 определяет предрасположенность к РА. В группе пациентов с РА из Японии [35, 36, с. 1301–1307] HLA-DRB1-общий эпипот был ассоциирован с пониженным риском ИБЛ, в то время как аллели HLA-DR2 (включая HLA-DRB1\*15 и HLA-DRB1\*16) были ассоциированы с повышенным риском ИБЛ [35].

При изучении мутаций в гене *SOPA*, связанных с аутоиммунной ИБЛ и артритом, выявили механизм, приводящий к РААБЛ [37; 38, с. 654–660]. Особые варианты гена *SOPA* вызывают нарушения во внутриклеточном транспорте, что

ведет к стрессу в эндоплазматической сети эндотелия, а это запускает опосредуемый  $T_H17$ -клетками аутоиммунный ответ [38].

### Клинико-морфологические проявления болезни легких при РА

Практически любой отдел легкого может быть затронут РААБЛ, включая большие и малые дыхательные пути, плевру, легочные сосуды и интерстиций. До 60 % пациентов с РА имеют легочные проявления заболевания в виде интерстициальной болезни легкого (ИБЛ), ревматоидных узлов, поражения плевры, верхних (как крикоаритеноидит) или нижних (как бронхоэктазия, констриктивный или фолликулярный бронхиолит) дыхательных путей [39, с. 99–110, 40, с. 1441–1446]. РААБЛ обычно проявляется после установления суставных симптомов. Однако легочные проявления могут предшествовать установлению суставного РА, а в некоторых случаях ИБЛ, бронхоэктазы или облитерирующий бронхиолит могут начаться задолго до установления артрита [41, с. 1583–1591]. Для описания состояния, при котором у пациентов развивается положительная на АЦБ фиброзная ИБЛ, но без других клинических проявлений РА, используют разные термины: «ограниченный легкими РА», «ИБЛ с аутоиммунными проявлениями», «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями». На современном этапе специалисты предпочитают последний термин [42, с. 525–533].

Частота легочных проявлений у пациентов с РА, по данным разных авторов, широко варьирует, что, очевидно, может быть связано с чувствительностью используемых методов определения. Так, например, проявляющаяся клиническими

симптомами ИБЛ встречается у 5–17 % пациентов с РА [39–41], а поражение дыхательных путей, сопровождающееся кашлем или одышкой, встречается примерно у 30 % пациентов с РА. Частота рентгенологически доказанных манифестаций в легких для пациентов с РА выше, чем частота клинически проявляющихся заболеваний. По данным Т. J. Doyle et al. и М. Shaw [43, с. 454–463; 44, с. 1–16], рентгенологически доказанная ИБЛ встречается примерно у 30 % пациентов с РА, а заболевания дыхательных путей фиксируются у 60 % пациентов. Вместе с тем в исследованиях с применением компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) узловые образования легких были обнаружены только у 22 % пациентов [45, с. 815–819; 46, с. 697–700]. Ассоциированная с РА симптоматическая плевральная эффузия встречается реже, чем ИБЛ или болезнь дыхательных путей, – всего в 3–5 % случаев [47, с. 430–440; 48, с. 368–378].

Среди различных проявлений РААБЛ, ИБЛ клинически наиболее опасна, поскольку приводит к существенной морбидности и преждевременной смертности [44, с. 430–440; 49, с. 1322–1328]. По утверждению Lee et al., 2005 [50, с. 2019–2027], ИБЛ у пациентов с РА, по данным рентгенологического и морфологического исследования, часто проявляется в виде обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Это является главным отличием от других аутоиммунных заболеваний, при которых наиболее частым проявлением ИБЛ является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [51, с. 24–30; 52, с. 588–596]. Ассоциированная с РА НСИП и РА-ассоциированная ОИП имеют разные фенотипы и последствия. В ретроспективных исследованиях медиана выживаемости пациентов с РА, у которых была выявлена ОИП, была хуже, чем у пациентов с НСИП [52; 53, с. 1411–1417].

## Возможности скрининга РААБЛ

Оценка болезни легких, ассоциированной с РА, с помощью анализа легочной функции и КТВР не выполняется рутинно для пациентов без симптомов поражения легких. Для скрининга РА-ассоциированной ИБЛ (РААИБЛ) был предложен алгоритм клинического исследования пациентов с РА [54]. Он включает в себя обнаружение одышки при нагрузке или кашель в анамнезе, физикальный осмотр, направленный на поиск хрипов в легких, утолщение пальцев по типу «барабанных палочек». При отсутствии активных жалоб такое обследование рекомендуется проводить ежегодно. Но при выполнении такой программы диагностики субклинической болезни легких затруднительна вследствие ограниченности симптомов в ранний период заболевания. Высокая стоимость рутинного анализа легочной функции или КТВР (компьютерная томография высокого разрешения) у пациентов с РА снижает его доступность [55, с. 1397–1405].

Другим возможным методом скрининга можно считать рентгенографию грудной клетки, которая способна дать дополнительную информацию для диагностики РААБЛ [55]. Однако, как было показано, это исследование имеет ограниченное значение вследствие низкой чувствительности в определении ранней интерстициальной болезни легких или болезни дыхательных путей. Одновременно, поскольку значительная часть пациентов с РА являются курильщиками [56, с. 223–227], желателен скрининг по раку легкого, который тоже может повлиять на выявление ранней или субклинической болезни легких у пациентов с РА.

На основании выделенных вариантов (эндотипов) развития поражения легких, в альтернативной стратегии скрининга,

очевидно, можно рассматривать и менее специфические биомаркеры поражения легкого (например, определение специфических белков), ассоциированные с повышенным риском РААБЛ или просто с развитием болезни легкого. Однако скрининг серологических биомаркеров, которые достоверно предсказывали бы наличие, сложность протекания и степень риска прогрессии РААИБЛ в клинике, пока не очень успешен. Наличие в крови АЦБ или их титр не доказало своей информативности в качестве маркера риска [57, с. 1074–1077]. Концентрации матриксной металлопротеиназы MMP7, СХС-хемокинового лиганда 10 (СХСЛ10) и некоторых белков теплового шока, хоть и закономерно повышаются у пациентов с РА и ИБЛ (по сравнению с пациентами с РА, но без ИБЛ), на сегодняшний день не могут рассматриваться как надежные прогностические маркеры развития ИБЛ или любого другого фенотипа легочного заболевания [58, с. 28–38].

Важность понимания патогенеза болезни легких, а также признание гетерогенности причин и проявлений болезни легких, ассоциированной с РА, невозможно переоценить. Вместе с тем клинические доказательства соответствия определенных фенотипов легочных заболеваний эндотипам до сих пор не получены.

Очевидно, высокая сложность соподчинения механизмов локальных и системных механизмов воспаления, в том числе аутоиммунного, большое число генетических, эпигенетических и средовых факторов, разнонаправленно влияющих на формирование фенотипов заболеваний легкого, на сегодняшний день не дают возможности использовать фиксацию изменений в отдельных тонких механизмах патогенеза в качестве диагностических параметров. Тем не менее описанные закономерности представляют интерес не только с точки зрения понимания патогенеза и

патоморфоза РА и РААБЛ, но и открывают новые возможности для понимания патологических процессов при других заболеваниях дыхательных путей и паренхимы легких.

### Цитированная литература

1. **Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I. B.** Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – 388. – P. 2023–2038.
2. **Myasoedova, E., Crowson, C. S., Tureson, C. [et al.]** Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population – based study // *J. Rheumatol.* – 38. – 2011. – P. 983–989.
3. **Holers, V. M. [et al.]** Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2018. – 14. – P. 542–557.
4. **Deane, K. D. [et al.]** The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner // *Arthritis Rheum.* – 2010. – 62. – P. 3161–3172.
5. **Upham, J. W. & Xi, Y.** Dendritic cells in human lung disease: recent advances // *Chest*. – 2017. – 151. – P. 668–673.
6. **Audiger, C., Rahman, M. J., Yun, T. J. [et al.]** The importance of dendritic cells in maintaining immune tolerance // *Immunol.* – 2017. – 198. – P. 2223–2231.
7. **Nielen, M. M. [et al.]** Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors // *Arthritis Rheum.* – 2004. – 50. – P. 380–386.
8. **Willis, V. C. [et al.]** Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease // *Arthritis Rheum.* – 2013. – 65. – P. 2545–2554.
9. **Kallberg, H. [et al.]** Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – 70. – P. 508–511.
10. **Quirke, A. M. [et al.]** Bronchiectasis is a model for chronic bacterial infection inducing autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – 67. – P. 2335–2342.
11. **Reynisdottir, G. [et al.]** Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – 75. – P. 1722–1727.
12. **Mori, S., Koga, Y. & Sugimoto, M.** Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis // *Respir. Med.* – 2012. – 106. – P. 1591–1599.
13. **Aubart, F. [et al.]** High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2011. – 38. – P. 979–982.
14. **Giles, J. T. [et al.]** Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – 73. – P. 1487–1494.
15. **del Val del Amo, N., Ibanez Bosch, R., Fito Manteca, C. [et al.]** Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – 24. – P. 281–286.
16. **Clavel, C. [et al.]** Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor  $\alpha$  through Fc $\gamma$  receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen // *Arthritis Rheum.* – 2008. – 58. – P. 678–688.
17. **Khandpur, R. [et al.]** NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – 5. – P. 178ra140.
18. **Chen, J. [et al.]** An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis // *Genome Med.* – 2016. – 8. – P. 43.

19. **Zhang, X. [et al.]** The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment // *Nat. Med.* – 2015. – 21. – P. 895–905.
20. **Scher, J. U. [et al.]** The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity // *Microbiome.* – 2016. – 4. – P. 60.
21. **Mikuls, T. R., Payne, J. B., Deane, K. D. & Thiele, G. M.** Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a multisystem inflammatory disease: The spark that lights the fire in rheumatoid arthritis? // *Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – 137. – P. 28–34.
22. **Ruane, D. [et al.]** Microbiota regulate the ability of lung dendritic cells to induce IgA class-switch recombination and generate protective gastrointestinal immune responses // *Exp. Med.* – 2016. – 213. – P. 53–73.
23. **Gomez, A. [et al.]** Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible 0401 mice but not arthritis-resistant 0402 mice // *PLOS ONE.* – 2012. – 7. – P. e36095.
24. **Mikuls, T. R. [et al.]** Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – 66. – P. 1090–1100.
25. **Marchesan, J. T. [et al.]** *Porphyromonas gingivalis* oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – 15. – P. R186.
26. **Jung, H. [et al.]** Arthritic role of *Porphyromonas gingivalis* in collagen-induced arthritis mice // *PLOS ONE.* – 2017. – 12. – P. e0188698.
27. **Makrygiannakis, D. [et al.]** Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – 67. – P. 1488–1492.
28. **Hancock, L. A. [et al.]** Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice // *Nat. Commun.* – 2018. – 9. – P. 5363.
29. **Seibold, M. A. [et al.]** A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – 364. – P. 1503–1512.
30. **Juge, P. A. [et al.]** MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – 379. – P. 2209–2219.
31. **Peljto, A. L. [et al.]** Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *JAMA.* – 2013. – 309. – P. 2232–2239.
32. **Stock, C. J. [et al.]** Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis // *Thorax.* – 2013. – 68. – P. 436–441.
33. **Juge, P. A. [et al.]** Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis- interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – 49. – P. 1602314.
34. **Nureki, S. I. [et al.]** Expression of mutant Sftpc in murine alveolar epithelia drives spontaneous lung fibrosis // *Clin. Invest.* – 2018. – 128. – P. 4008–4024.
35. **Furukawa, H. [et al.]** Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope // *PLOS ONE.* – 2012. – 7. – P. e33133.
36. **Oka, S. [et al.]** Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2016. – 55. – P. 1301–1307.
37. **Tsui, J. L. [et al.]** Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome // *ERJ Open Res.* – 2018. – 4. – P. 00017–02018.
38. **Watkin, L. B. [et al.]** COPA mutations impair ER- Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis // *Nat. Genet.* – 2015. – 47. – P. 654–660.
39. **Norton, S. [et al.]** A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comor-

- bidity and extraarticular manifestations in RA and their impact on outcome // *Rheumatology*. – 2013. – 52. – P. 99–110.
40. **Wilsher, M. [et al.]** Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis // *Respir. Med.* – 2012. – 106. – P. 1441–1446.
41. **Bongartz, T. [et al.]** Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population based study // *Arthritis Rheum.* – 2010. – 62. – P. 1583–1591.
42. **Graney, B. A. & Fischer, A.** Interstitial pneumonia with autoimmune features // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2019. – 16. – P. 525–533.
43. **Doyle, T. J. [et al.]** A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Chest*. – 2014. – 145. – P. 454–463.
44. **Shaw, M., Collins, B. F., Ho, L. A. & Raghunath, G.** Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.* – 2015. – 46. – P. 1–16.
45. **Cortez, B. [et al.]** Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – 54. – P. 815–819.
46. **Portner, M. M. & Gracie, W. A. Jr.** Rheumatoid lung disease with cavitory nodules, pneumothorax and eosinophilia // *N. Engl. J. Med.* – 1966. – 275. – P. 697–700.
47. **Gauhar, U. A., Gaffo, A. L. & Alarcon, G. S.** Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – 28. – P. 430–440.
48. **Balbir-Gurman, A., Yigla, M., Nahir, A. M. & Braun-Moscovici, Y.** Rheumatoid pleural effusion // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2006. – 35. – P. 368–378.
49. **Kim, E. J. [et al.]** Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.* – 2010. – 35. – P. 1322–1328.
50. **Lee, H. K. [et al.]** Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Chest*. – 2005. – 127. – P. 2019–2027.
51. **Nurmi, H. M. [et al.]** Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Respir. Med.* – 2018. – 134. – P. 24–30.
52. **Solomon, J. J. [et al.]** Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.* – 2016. – 47. – P. 588–596.
53. **Tsuchiya, Y. [et al.]** Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome // *Eur. Respir. J.* – 2011. – 37. – P. 1411–1417.
54. **Hamblin, M. J. & Horton, M. R.** Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma // *Pulm. Med.* – 2011. – P. 872120.
55. **Kim, E. J., Collard, H. R. & King, T. E. Jr.** Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern // *Chest*. – 2009. – 136. – P. 1397–1405.
56. **Hutchinson, D., Shepstone, L., Moots, R., Lear, J. T. & Lynch, M. P.** Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – 60. – 2001. – P. 223–227.
57. **Inui, N. [et al.]** Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis // *Clin. Biochem.* – 2008. – 41. – P. 1074–1077.
58. **Chen, J. [et al.]** Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – 67. – P. 28–38.

## ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ СПАЕЧНОГО ИЛЕУСА (обзор литературы)

Ю.А. Бутенко, И.А. Акперов, А.М. Чернявый

*Представлен обзор современной литературы по проблеме спаечного илеуса. По литературным данным произведено ранжирование оперативных вмешательств по частоте возникновения такого осложнения, как спаечная кишечная непроходимость. Приведены данные частоты возникновения спаечной болезни и спаечного илеуса у пациентов, перенесших лапаротомию по поводу абдоминальных катастроф и опухолей.*

**Ключевые слова:** кишечная непроходимость, спаечная болезнь, адгезиолизис, осложнения лапаротомий, спаечный илеус.

## FREQUENT CAUSES OF ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION (literature review)

Yu.A. Butenko, I.A. Akperov, A.M. Chernyavy

*The article provides a review of modern literature on the problem of adhesions ileus. According to published data, surgical interventions were ranked by the frequency of complications such as adhesive intestinal obstruction. The data on the incidence of adhesive disease and adhesive disease in patients undergoing laparotomy for abdominal catastrophes and tumors.*

**Keywords:** intestinal obstruction, adhesive disease, adhesiolysis, complications of laparotomy, adhesive intestinal obstruction.

Спаечная болезнь является неизбежным следствием лапаротомных операций. В ряде исследований приводятся сведения, говорящие о стойком снижении качества жизни пациента при возникновении спаечной болезни. Напомним, что термин «качество жизни» подразумевает интегральную характеристику физического, социально-психологического и эмоционального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии.

Проявления спаечного синдрома многогранны, но зачастую обращают на себя внимание такие симптомы, как стойкие боли постоянного или схваткообразного характера после каждого приема определенного вида пищи, дискомфорт в животе, тревожное состояние, связанное с болезнью, астения, трудности с выполнением

профессиональных обязанностей. У 15 % оперированных больных наступает спаечный илеус, требующий в ряде случаев повторной операции. Возникает замкнутый круг – лапаротомия приводит к спайкам, спайки приводят к непроходимости, непроходимость ликвидируется лапаротомно. Каждая последующая операция приводит к возникновению вышеперечисленных симптомов и в той или иной степени снижает качество жизни.

**Целью исследования** явилось ранжирование на основании литературных данных структуры оперативных вмешательств по частоте инициации острой спаечной непроходимости.

Спайки в брюшной полости после лапаротомии, по данным некоторых авторов, возникают у 80–90 % оперированных пациентов [1], по другим данным – у 93 %

больных после хирургических абдоминальных операций и почти у 97 % – после открытых гинекологических вмешательств [2; 3], прочие же утверждают, что каждая лапаротомия сопровождается образованием спаек [4–6].

Частота острого спаечного илеуса за последние десятилетия по данным литературы увеличилась в два раза и составляет 50 % среди острой кишечной непроходимости неопухолевого генеза [7]. Важным фактором является то, что спаечная болезнь и ее осложнение – непроходимость – встречаются чаще у людей трудоспособного возраста (30–60 лет). Это подчеркивает социальную значимость проблемы. В 75–80 % случаев причиной возникновения механической кишечной непроходимости является спаечный процесс брюшной полости [8–12].

Трудности и несвоевременность диагностики, поздняя обращаемость больных выводят данную проблему на одно из первых мест в структуре хирургической летальности [13–15].

Летальность при острой спаечной кишечной непроходимости держится на уровне 15 %, трудоспособность восстанавливается только у 40–50 % больных, а после консервативного лечения – у 30–35 % [16].

По структуре оперативных вмешательств возникновение острого спаечного кишечного илеуса распределяется следующим образом: операции на нисходящей и прямой кишке (25 %), за ними следуют аппендэктомия (15–43,4 %), гинекологические операции (14–30,6 %), тотальная колэктомия (9 %), холецистэктомия (10,9 %), операции по поводу травм органов брюшной полости (10–20 %), резекция желудка (3,8 %), перфорации желудка и ДПК (1,9–13,3 %). В целом у 76 % больных спаечный процесс развился после операций, выполненных ниже поперечной ободочной кишки, у 14 % – выше поперечной

ободочной кишки. Около 1 % всех госпитализаций в стационары хирургического профиля и 3 % лапаротомий вызваны спаечной болезнью брюшной полости и ее осложнениями [17; 18].

## Выводы

1. Частыми вмешательствами, вызывающими в отдаленном периоде спаечный илеус, являются операции на дистальной части поперечной кишки, нисходящем отделе толстого кишечника, сигмовидной и прямой кишках, удельный вес в структуре заболевания – 76 %.

2. Ранжирование оперативных вмешательств, выполняемых в экстренном или срочном порядке, позволило выявить, что на первом месте по инициации илеуса стоят гинекологические операции и аппендэктомия, на втором месте – лапаротомии после травм органов живота и холецистэктомии, реже спаечный илеус возникает у пациентов, перенесших резекцию желудка и ушивание язвы желудка и ДПК.

## Цитированная литература

1. Ellis, H. Postoperative intra-abdominal adhesions: a personal view / H. Ellis // *Colorectal Disease*. – 2007. – V. 9 (Suppl. 2). – P. 3–8.

2. Хунафин, С. Н. Методы профилактики брюшинных спаек при острой спаечной кишечной непроходимости / С. Н. Хунафин, Г. А. Мурзин, А. А. Нуриахметов, И. Х. Гагтаров. – Текст : непосредственный // *Новые технологии в хирургии: Здоровоохранение Башкортостана*. – 2004. – № 3, спец. выпуск. – С. 110–111.

3. Polymeneas, G. A. comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy / G. Polymeneas, T. Theodosopoulos, A. Stamatidis, E. Kourias // *Surg. Endosc.* – 2001. – № 15. – P. 41–43.

4. **Томашук, И. П.** Ранняя спаечная кишечная непроходимость / И. П. Томашук, И. Д. Беломар, Е. П. Отурин. Киев: Здоровье, 1991. – 136 с.30. – Текст : непосредственный.
5. **Brüggmann, D.** Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options / D. Brüggmann, G. Tchartchian, M. Wallwiener [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – Vol. 107. – № 44. – P. 769–775.
6. **Di Zerega, G. S.** Contemporary adhesion prevention / G. S. Di Zerega // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol. 61. – P. 219–235.
7. **Ермолов, А. С.** Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии / А. С. Ермолов, Т. С. Попова, Г. В. Пахомова, Н. С. Утешев. – Москва : Мед-ЭкспортПресс, 2005. – С. 460. – Текст : непосредственный.
8. **Дьяконова, Е. Ю.** Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей / Е. Ю. Дьяконова, И. В. Поддубный, А. С. Бекин. – Текст : непосредственный // *Педиатрическая фармакология.* – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 315–319.
9. **Малков, И. С.** Острая кишечная непроходимость / И. С. Малков, В. Л. Эминов. – Текст : непосредственный // *Практическая медицина.* – Казань, 2008. – С. 18–22.
10. **Матвеев, Н. Л.** Внутрибрюшные спайки: недооцениваемая проблема (обзор литературы) / Н. Л. Матвеев, Д. Ю. Арутюнян. – Текст : непосредственный // *Эндоскопическая хирургия.* – 2007. – № 5. – С. 60–69.
11. **Смоленцев, М. М.** Оперативное лечение детей со спаечной кишечной непроходимостью на современном этапе / М. М. Смоленцев, М. П. Разин. – Текст : непосредственный // *Фундаментальные исследования.* – 2015. – № 1–8. – С. 1680–1684.
12. **Тарасенко, Э. И.** Острая спаечная тонкокишечная непроходимость: диагностика и лечение / Э. И. Тарасенко. – Текст : непосредственный // *Анналы хирургии.* – 2007. – № 4. – С. 61–65.
13. **Воробьев, А. А.** Спаечная болезнь брюшной полости: эндоскопическая хирургия / А. А. Воробьев. – Москва, 2003. – С. 204. – Текст : непосредственный.
14. **Коваленко, А. А.** Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндоскопической хирургической технологии в ее снижении / А. А. Коваленко, Ю. А. Веселов, Л. А. Левин. – Текст непосредственный // *Вестник Санкт Петербургского университета.* – 2009. – 2. – С. 80–95.
15. **Чекмазов, И. А.** Спаечная болезнь брюшины / И. А. Чекмазов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 160. – Текст : непосредственный.
16. **Vrijland, W. W.** Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyalu-ronic acidcarboxymethylcellulose membrane: a randomize clinical trial / W. W. Vrijland, L. N. Tseng, H. J. Eijkman [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235, N 2. – P. 193–199.
17. **Власов, А. Л.** Результаты анализа 64 случаев ранней спаечной непроходимости кишечника / А. Л. Власов, З. А. Хабибуллина, Д. В. Перископов. – Текст непосредственный // *Здравоохран. Башкортостана.* – 2003. – № 4. – С. 72.
18. **Плечев, В. В.** Новое в диагностике и хирургическом лечении острой спаечной непроходимости / В. В. Плечев, С. А. Пашков, П. Г. Корнилаев [и др.]. – Текст непосредственный // *Здравоохран. Башкортостана.* – 2004. – № 1. – С. 123–129.
-

УДК 616–073.67

## РЕНТГЕНАНАТОМИЯ ЗУБНОЙ КРИПТЫ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ

Т.А. Чепендюк, Е.Н. Швец

Зубную крипту следует считать провизорным органом, который инволюционирует в зубную лунку. Установлен факт опережающей минерализации стенки крипты и ее направляющего канала, что косвенно может свидетельствовать о ее протекционной роли в процессах формирования зуба. На основании полученных на ОПТГ данных выделены 4 формы зубных крипт: формирующаяся, шаровидная, эллипсоидная, сегментированная. Нами установлено, что сегментируется крипта на проксимальный (дно) и дистальный (вершина) отделы непосредственно перед прорезыванием зуба.

**Ключевые слова:** ортопантомограмма, зубная крипта, зубной зачаток, зубная лунка, зубная альвеола.

## PERMANENT TOOTH DENTAL CRYPT X-RAY ATOMYCRYPT

Т.А. Chependyuk, E.N. Shvets

The dental crypt should be considered a provost organ that invulnerates into the dental well. The fact of advanced mineralization of the crypt wall and its guide channel has been established, which can indirectly indicate its protective role in the processes of tooth formation. Based on the data obtained on OPTG, 4 forms of dental crypts are identified: emerging, spherical, ellipsoid, segmented. It is founded that the crypt is segmented into proximal (bottom) and distal (top) sections just before cutting the tooth.

**Keywords:** orthopantomogram, dental crypt, dental germ, dental well, dental alveola.

В литературе в основном описываются изменения, происходящие в зубном фолликуле в течение его онтогенеза, а орган, в котором происходят все эти изменения, до сих пор находится вне поля зрения исследователей-морфологов и клиницистов. В русскоязычной литературе место, в котором закладывается зуб, терминологически обозначается как вместилище, лунка, альвеола. Есть труды, посвященные одонтогенезу зубной альвеолы и рентгенологическому изучению ее стенки [1, 2]. Согласно учебникам по анатомии, атласам и монографиям зачаток зуба расположен в альвеолярном отростке челюсти, обозначаемом чаще всего как лунка (*alveola*). Иностранные ученые данную структуру именуют *bony crypts* (крипта). Так или иначе, речь идет о полостном тонкостенном костном образовании, заключающем в себе зубной зачаток. В силу замкнутости

его корректнее терминологически обозначать как *крипта* (*crypt*). Данный термин уже давно закрепился в мировой литературе [3–12].

В доступной нам литературе не обнаружены данные, описывающие и раскрывающие морфофункциональные закономерности крипты и ее высоко минерализованной стенки.

**Цель работы** – выявление общих рентгеноанатомических закономерностей возникновения и развития лунки зубного зачатка (крипты) на основе изучения панорамных рентгенограмм или ортопантомограмм (ОПТГ).

### Материалы и методы

Была изучена 221 ортопантомограмма челюстей детей в возрасте от 7 до 12 лет.

Данные панорамные рентгенограммы выполнены на цифровых установках (Simens). Материал был изучен методом визуальной сравнительной оценки конфигурации, размеров, рентгеновской плотности крипты зубного зачатка на различных этапах одонтогенеза.

### Результаты исследования

При обзорной оценке имеющихся рентгенограмм в первом приближении выявлены тени фолликулов зачатков всех постоянных зубов вне связи с их нормальной или девиантной локализацией в альвеолярном отростке. На большей части ОПТГ различаются тени зубных фолликулов, находящиеся на различных ступенях развития вплоть до сформированного, прорезывающегося или прорезавшегося зуба.

В первую очередь обращает на себя внимание то, что рентгенологически выявляемая крипта (1) зубного зачатка формируется до начала проявления признаков минерализации тканей зуба («пустая крипта») (рис. 1). Рентгенологически крипта видна в виде участка овальной формы с чётко выраженным ободком уплотнения,

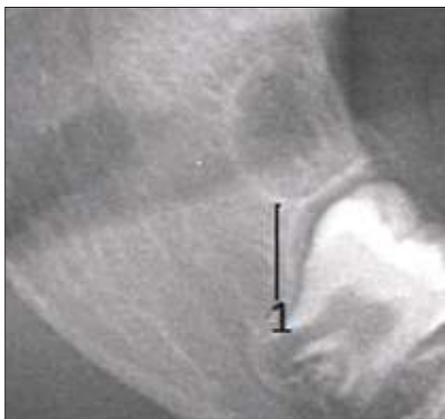


Рис. 1. Формирование костной степени (1) лунки (крипты) зубного зачатка

по периферии соответствующим стенке крипты. Ее плотность приближается к плотности кортикальной пластинки альвеолярного отростка. На изучаемых нами ОПТГ такие «пустые» анатомические структуры являются самым ранним рентгенологическим признаком развивающегося зуба, особенно четко визуализированы у 7-х и 8-х зубов нижней челюсти.

Рентгенологическая картина последующего этапа, связанного с полным формированием стенки крипты, характеризуется уже и признаками начальной минерализации твердых тканей зуба. При этом зубной зачаток располагается в центре лунки, но конгруэнтной. На ОПТГ визуализируется крипта с заключенной в ней коронкой формирующегося зуба, при рассмотрении которого видно, что процесс обызвествления начинается от эмаледентинной границы. Вначале минерализуется эмаль, а затем и менее плотный дентин. Одновременно с признаками минерализации зубного зачатка наблюдается и изменчивость конфигурации стенки его крипты. Данная изменчивость подчиняется не только собственным (имманентным) ее закономерностям, но явно связана и с морфологической изменчивостью развивающегося зуба.

На начальных этапах онтогенеза конфигурация рентгеновской тени крипты приближена к окружности (шару) (рис. 2). Данная конфигурация крипты представляет замкнутую структуру с плотностью стенки, аналогичной компактной пластинке альвеолярного отростка челюстей. По внешнему периметру крипты наблюдается зона пониженной рентгеновской плотности, плавно переходящая в структуры альвеолярного отростка. Внутри от периметра стенки крипты выявлена зона максимальной прозрачности, обрамляющая в виде каймы минерализованные ткани фолликула. В проксимальном отделе крипты данная кайма плавно переходит в более плотную (минерализованную) зону, мор-

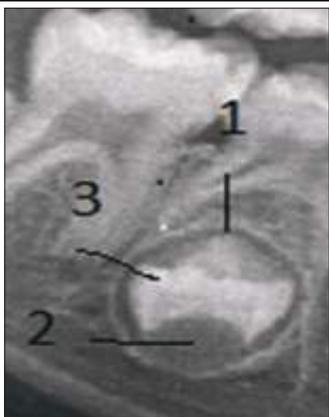


Рис. 2. Шаровидная конфигурация лунки (крипты):

1 – стенка крипты; 2 – формирующаяся пульпа зубного зачатка; 3 – дентин

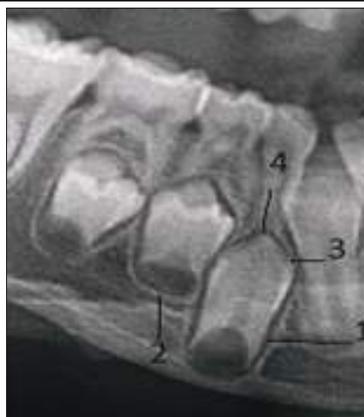


Рис. 3. Эллипсовидная конфигурация крипты зубного зачатка: 1 – стенка крипты;

2 – проксимальный отдел крипты; 3 – дистальный отдел (апикальный) крипты; 4 – место формирования направляющего канала

фологически соответствующую формирующейся пульпе (2) зубного зачатка. В зубном зачатке визуализируется эмаль и дентин (3), плотность которых существенно превышает плотность альвеолярного отростка.

На изображениях более зрелых и минерализованных зубных зачатков крипта увеличивается в продольном направлении в соответствии с удлинением корня зачатка, приобретая форму эллипса (рис. 3). Исходя из полученных данных, во всех криптах рентгенологически можно выделить проксимальный отдел – основание (дно) крипты (2) и дистальный (апикальный) отдел (3), который переходит в формирующийся направляющий канал (4), ведущий в ротовую полость.

На рентгенологической картине поздних этапов, непосредственно предшествующих прорезыванию зуба, контур крипты теряет эллипсовидную форму. Она вблизи шейки формирующегося зуба сужается, сближаясь с дентином корня, и обхватывает его в виде муфты. При этом проксимальный сегмент становится рентгенологически неотличимым от стенки лунки

зрелого зуба. Реконструкция боковых поверхностей крипты приводит ее внутреннюю очерченную к форме гиперболоида, при этом она приобретает конфигурацию сегментированной крипты, оказываясь разделенной данной «муфтой» (2) на два сегмента – дистальный (4) и проксимальный (1), имеющих основание (6), которые на более поздних этапах эволюционируют в противоположных направлениях (рис. 4). Исходя из морфологических данных, проксимальный отдел, уменьшаясь в объеме, становится зоной роста верхушки корня. В противоположность ему дистальный сегмент (2), наоборот, расширяется выше «муфты» (4), сливаясь с направляющим каналом (5), и формирует пути прорезывания зуба, что видно на ОПТГ (рис. 5).

Таким образом, мы констатируем полную трансформацию контура крипты. Она из выпуклой в центральной части анатомической структуры превращается в вогнутую. При этом обращает на себя внимание факт первичности минерализации, протекающей в стенке крипты аналогично таковой в твердых тканях зуба. Помимо первичности минерализации стенки крипты



Рис. 4. Сегментированная конфигурация крипты зубного зачатка: 1 – проксимальный сегмент; 2 – сужение крипты («муфта») в месте формирующейся шейки зубного зачатка; 3 – зубной зачаток; 4 – расширенный дистальный сегмент; 5 – место формирования направляющего канала

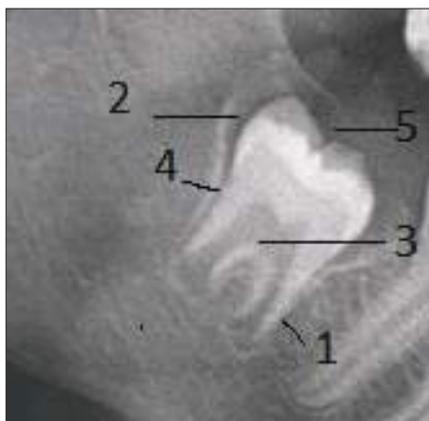


Рис. 5. Сегментированная крипта с уже раскрытым в ротовую полость направляющим каналом: 1 – проксимальный сегмент крипты; 2 – дистальный сегмент крипты; 3 – зубной зачаток; 4 – сужение крипты в виде муфты; 5 – направляющий канал

также происходит деминерализация стенок направляющего канала и сближение стенок крипты на уровне середины зубного зачатка.

## Обсуждение результатов исследования

В эволюции крипты и зачатка по показателям их минерализации отчетливо выделяются качественные изменения. К таким узловым моментам, в первую очередь, следует отнести возникновение минерализованной стенки крипты, которое предшествует появлению тени зубного зачатка. Формирование крипты – универсальное явление, достойное внимания в качестве дополнительного свидетельства особого, исключительного ее значения для процесса развития зубов. Минерализация тканей зачатка зуба по времени несомненно вторична: она визуализируется исключительно после обызвествления стенки крипты. Благодаря такой упреждающей минерализации крипта выполняет особую экранирующую функцию, защищающую зачаток от механических костных перестроек, наблюдающихся в челюстных костях во время их роста и описанных теоремой Фроста [13]. Эти законы работают при формировании, перестройке и развитии всего скелета, включая челюсти, но благодаря крипте не могут распространяться на защищенное ее стенкой пространство и его содержимое (зубной зачаток).

Динамичные модифицирующие механические условия до момента прорезывания зуба оказываются очень надежно выключенными (исключенными) из сферы действия механических сил, действующих в толще формирующейся челюсти, что позволяет в полной мере реализоваться генетическим программам вплоть до формирования тончайшей индивидуальной одонтоглифической картины [14].

Пока происходит полная минерализация зубного зачатка, вокруг него на рентгенограммах просматривается равномерная полоса рентгеновского просветления, одинаковая по ширине. Зубной зачаток приближается к стенке крипты, составляя

именно с этого времени и до окончания онтогенеза единый монолитный комплекс. Таким образом формируется периодонтальная щель. Морфологически этот этап характеризуется локальной трансформацией стенки крипты в замыкательную пластинку лунки зуба и возникновением в месте сужения периодонтальной связки.

Таким образом, на ОПТГ выявлена продолжающаяся трансформация конфигурации крипты от шаровидной формы к овоидной с последующей сегментацией и разделением крипты на два сегмента: проксимальный и дистальный. Проксимальный сегмент охватывает корни зубного зачатка, стремясь к полной конгруэнтности ему. В противоположность этому дистальный сегмент продолжает оставаться инконгруэнтным тени зубного зачатка. Он устроен более сложно, чем проксимальный и, судя по рентгенограммам, увеличивается в дистальном отделе за счет расширения границ устья направляющего канала. При этом процессе крипта теряет свой дистальный участок, а его место в дальнейшем будет занимать эпителиальная пробка, которую предстоит прорвать сформированному зубу по ходу своего прорезывания.

Процесс локальной трансформации замкнутой крипты в открытую в дистальном отделе – в лунку (альвеолу) – протекает очень быстро, о чем говорит редкая встречаемость на ОПТГ таких рентгенологических картин. Наиболее интересный факт, выявленный на рентгеновских изображениях – появление периодонтального сужения («муфты»), определяющего возникновение двух упомянутых сегментов.

### **Заключение**

Зубную крипту следует считать провизорным органом, который в последующем инволюционирует в зубную лунку.

Установлен факт опережающей минерализации стенки крипты и ее направляющего канала, что косвенно может свидетельствовать о ее протекционной роли и активном участии в процессах формирования и прорезывания сформированного зуба. Нами было установлено, что с анатомической точки зрения крипта, в которой закладывается и формируется зубной зачаток, является предшественницей лунки сформированного зуба. Крипта существует до прорезывания, при этом она практически замкнута со всех сторон, исключением является дистальный отдел (ведущий в ротовую полость через направляющий канал), поэтому более правильно с терминологической точки зрения называть ее зубной криптой. Она представляет собой костную пластинку отделяющую зачаток от челюстной кости и выполняет защитную функцию в отношении зачатка зуба до его прорезывания.

На основании полученных на ОПТГ данных нами выделены 4 формы зубных крипт: формирующаяся, шаровидная, эллипсоидная, сегментированная. Было установлено, что крипта сегментируется на проксимальный (дно) и дистальный (вершина) отделы непосредственно перед прорезыванием зуба.

### **Выводы**

1. Крипта зубного зачатка отличается повышенной плотностью, на начальных этапах и рентгенологически характеризуется замкнутостью.

2. Процесс минерализации стенки крипты опережает минерализацию твердых тканей зубного зачатка, что позволяет предположить, что крипта выполняет экранирующую функцию, защищая зачаток зуба от внешних воздействий, происходящих при росте и ремоделировании альвеолярных отростков челюстей.

3. Расширение дистального отдела крипты в направляющий канал прорезывания, предшествует перемещению прорезывающегося зуба.

4. Рентгенологическая картина трансформации стенки крипты включает постепенное, но существенное изменение конфигурации от шаровидной до овоидной и завершается образованием двух сегментов.

### Цитированная литература

1. **Окушко, В. Р.** Рентгенологическая анатомия лунки зубного зачатка / В. Р. Окушко, О. Ю. Алешкина, Т.А. Чепендюк. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24371> (дата обращения: 08.02.2020).
2. **Окушко, В. Р.** Онтогенез стенки альвеолы зачатка зуба по данным ортопантомографии / В. Р. Окушко, Д. Е. Суетенков, Т. А. Чепендюк / Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 561–565.
3. **Sarrafpour, B.(1), Swain, M., Li, Q., Zoellner, H.** Tooth eruption results from bone remodelling driven by bite forces sensed by soft tissue dental follicles: a finite element analysis. *PLoS One*. 13; 8(3):e58803. doi: 10.1371/journal.pone.0058803. Epub 2013 Mar 15.
4. **Liversidge, H. M.** Timing of human mandibular third molar formation. *Ann Hum Biol*. 2008 May-Jun; 35(3):294-321.
5. **Bradaschia-Correa, V.(1), Massa, L. F., Arana-Chavez, V. E.** Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats // *Cell Tissue Res*. – 2007 Dec. – 330(3):475–85.
6. **Uzamiş, M.(1), Kansu, O., Taner, T. U., Alpar, R.** Radiographic evaluation of third-molar development in a group of Turkish children // *ASDC J Dent Child*. – 2000 Mar–Apr; 67(2):136–41, 83.
7. **Saka, H.(1), Kikuchi, A., Ide, Y.** A morphological study of root resorption of the maxillary first deciduous molars. Department of Anatomy, Tokyo Dental College, Chiba, Japan // *Bull Tokyo Dent Coll*. – 1996 Aug; 37(3):137–44.
8. **Marks, S. C. Jr.** The basic and applied biology of tooth eruption. *Connect Tissue Res*. Department of Cell Biology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester 01655, USA1995;32(1–4):149–157.
9. **Wise, G. E.(1), Fan, W.** Changes in the tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bony crypts of rat molars during tooth eruption. Department of Anatomy, Texas College of Osteopathic Medicine, Fort Worth 76107J *Dent Res*. 1989 Feb; 68(2):150–156.
10. **Shiozaki, K.(1), Fukami, K., Kuribayashi, A., Shimoda, S., Kobayashi, K.** Mandibular lingual canals distribute to the dental crypts in prenatal stage. *Surgical and Radiologic Anatomy*. – July 2014. – Vol. 36, Issue 5. – P. 447–453.
11. **Hodson, J. J.** The gubernaculum dentis // *Dent Practit*. – Aug 1971. – 21(12):423–428.
12. **Cahill, D. R.** Histological changes in the bony crypt and gubernacular canal of erupting permanent premolars during deciduous premolar exfoliation in beagles // *J Dent Res*. – 1974; 53:786.
13. **Frost, H. M.** Bone's mechanostat. The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology. – December 2003. – Vol. 275A, Issue 2. – P. 1081–1101.
14. **Зубов, А. А.** Одонтология. Методика антропологических исследований / А. А. Зубов. – Москва : Наука, 1968. – 198 с. – Текст : непосредственный.

УДК 618.146

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОЛОГИЧЕСКИ ВЫЯВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Н. Андрус, О.В. Коваль, Т.А. Чепендюк

При проведении ретроспективного анализа результатов скрининг-диагностики установлено, что поражение эпителия шейки матки легкой степени (LSIL) чаще наблюдается у молодых женщин (54,3 %) и женщин среднего возраста (32 %). Поражение эпителия шейки матки тяжелой степени (HSIL) чаще отмечается у женщин 2-й возрастной группы – 58,2 %. Выявляемость плоскоклеточного рака шейки матки самая высокая в возрасте 51–60 лет и старше – 38,2 % и 35 % соответственно.

**Ключевые слова:** шейка матки, рак шейки матки (РШМ), вирус папилломы человека (ВПЧ), рак, дисплазия.

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CYTOLOGICALLY DETECTED CERVICAL PATHOLOGY

S.N. Andrus, O.V. Koval, T.A. Chependyuk

It is found that in a retrospective analysis of the results of screening diagnosis the lung cervical epithelium damage (LSIL) was more common in young women (54,3 %) and middle-aged women (32 %). Severe cervical epithelium damage (HSIL) is more common in women in the 2nd age group and is 58,2 %. The incidence of planocellular cervical cancer in patients is highest between 51–60 years of age and over 60 years of age and is 38,2 % and 35 %, respectively.

**Keywords:** cervical cancer, cervical carcinoma, human papilloma virus, cancer, dysplasia.

При проведении статистических исследований структуры онкологических заболеваний у женщин было выявлено, что рак шейки матки (РШМ) занимает второе место по распространенности после рака молочной железы. Стандартизированный показатель заболеваемости и смертности от рака шейки матки в мире составляет 16,2 и 9,0 на 100 тыс. населения соответственно [1].

В настоящее время общепризнанным этиологическим фактором рака шейки матки являются вирусы папилломы человека (данные пресс-релизов Всемирной организации здравоохранения 1996, 2006 гг.). Начало развития поражения плоского эпителия (дисплазии различной степени), а в последующем и РШМ происходит вследствие длительного пересстирования

вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетках данного типа эпителия. Вирус папилломы человека относится к роду вирусов семейства *Papoviridae*, имеет характерный жизненный цикл, тесно связанный с дифференцировкой кератиноцитов, а также сходную генетическую структуру и морфологию. ВПЧ содержат капсидные белки трех типов и комплексы замкнутой кольцевой ДНК с клеточными гистонами.

Выделяют более 120 типов ВПЧ. Полностью идентифицировано и секвенировано 85 типов, при этом около 40 из них вызывают поражение так называемой анально-генитальной области.

Вирусы папилломы человека обладают высокой тропностью к плоскому эпителию, способны инициировать процесс новообразования в клетках многослойно-

го плоского неороговевающего эпителия шейки матки [1–3].

Условно выделяют ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска. ВПЧ низкого канцерогенного риска – 6, 11, 42, 43, 44, 62, 70, 71, 74-го типов – приводят к появлению остроконечных кондилом гениталий (клинически) и дисплазиям [3, 4]. ВПЧ высокого канцерогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59, 56, 39, 66-го типов – вызывают опухолевое изменение эпителиоцитов, что приводит на начальных этапах к возникновению дисплазий тяжелой степени (предрака) (HSIL: CIN II, CINIII) с последующим перерождением преимущественно в плоскоклеточный рак или аденокарциному [5–8].

**Цель исследования:** выявление предраковых процессов и ранних форм рака шейки матки у женщин за 3 года (2016–2018 гг.) при профилактическом осмотре в гинекологических кабинетах с забором мазков для цитологического исследования с клиническим диагнозом «без патологии».

## Материалы и методы

Для удобства обследуемые женщины нами были разделены на 5 возрастных групп: 1-я группа (20–30 лет), 2-я (31–40 лет), 3-я (41–50 лет), 4-я (51–60 лет) и 5-я группа (60 лет и старше).

Чувствительность и эффективность цитологической диагностики предраковых процессов при ранних формах рака шейки матки зависит от качества забора материала, взятого врачом-гинекологом или акушеркой. Неукоснительно требуется проводить забор до бимануального исследования, без предварительного спринцевания женщин и протирания различными растворами поверхности шейки матки. Забор материала производится специальной цервикальной щеточкой широким круговым движением с двух мест: с поверх-

ности шейки матки и нижней трети цервикального канала. Материал осторожно равномерно наносят на предметное стекло, не повреждая клетки. Далее материал поступает в лабораторию, где проводится его фиксация 96 % этиловым спиртом, окрашивание азур-эозином по методу Романовского и последующее микроскопическое изучение.

Индикатором качества забора материала в цитogramмах служит наличие железистого эпителия либо клеток метаплазированного плоского эпителия, так как на стыке железистого и плоского многослойного эпителия, находящемся у наружного маточного зева женщин репродуктивного возраста и перемещающемся в цервикальный канал в пременопаузальный и постменопаузальный периоды, находятся клетки резервного эпителия, являющиеся стволовыми, за счет которых происходит заживление (эпителизация) и репарация слизистых половых органов при воспалительных процессах различной этиологии. В 2016 г. качество забора материала составляло 67 %, в 2017 и 2018 гг. – 73 и 85 % соответственно.

## Результаты исследования и их обсуждение

Для цитологического исследования, проводимого на базе цитологической лаборатории ГУ РКБ, был получен материал от 9800 женщин. У 3296 из них диагностированы патологические процессы: фоновые процессы (воспаления), дисплазия различной степени тяжести, а также рак шейки матки (табл. 1.)

Нами зафиксировано сокращение числа случаев выявления патологических процессов в шейке матки в 2017 г. (1035) по сравнению с 2016 г. (1119), а в 2018 г. наблюдался максимальный рост, выявленный патологии (1167).

Наивысший процент воспалительных заболеваний отмечен в 1-й возрастной группе – 40 %; во 2-ой группе – 31 %; в 3-й группе – 8,7 % (рис. 1). У женщин в 4 и 5 возрастных группах заболеваний не выявлено.

Поражение эпителия легкой степени (LSIL) распределилось следующим образом (рис. 2). В 1-й группе частота данной патологии в 8 раз выше (54,3 %), чем в 3-й (6,7 %), во 2-й группе в 6 раз выше (32 %), чем в 3-й (6,7 %), что является неблагоприятным фактором и может в дальнейшем способствовать возникновению цервикальной эпителиальной неоплазии высокой степени тяжести (HSIL) (рис. 3),

которая в 30–40 % случаев прогрессирует до стадии развития инвазивного рака [9, 10].

В 1-й возрастной группе выявлено у 3,8 % пациенток, что в 10 раз меньше чем в 3-й возрастной группе (38 %). Максимальное количество данной патологии приходится на 2-ю возрастную группу – 58,2 %. У женщин 50 и старше поражение эпителия не обнаружено.

Выявляемость плоскоклеточного рака шейки матки в 4-й и 5-й возрастных группах практически одинакова – 38,2 % и 35 % соответственно. Минимальное количество случаев во 2-й возрастной группе – 8,8 %, что практически в 2 раза

Таблица 1

Выявленные случаи патологических процессов за 2016–2018 гг.

Патологический процесс	Годы			
	2016	2017	2018	Всего
Рак	14	13	7	34
Поражение эпителия тяжелой степени (HSIL)	49	44	62	155
Поражение эпителия слабой степени (LSIL)	115	128	155	398
Воспаление, ассоциированное с ПВЧ	989	850	895	2734
Всего	1119	1035	1167	3321

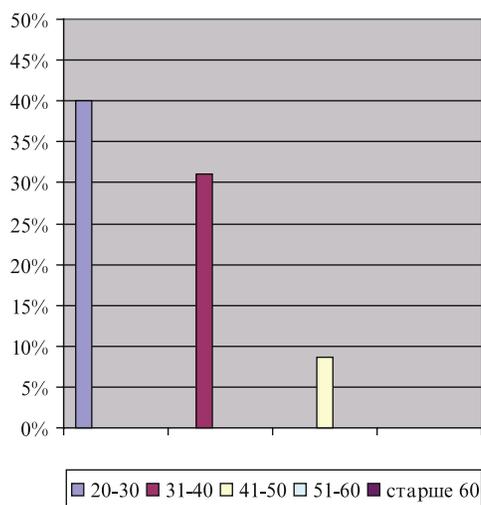


Рис. 1. Процент воспалительных заболеваний в разных возрастных группах

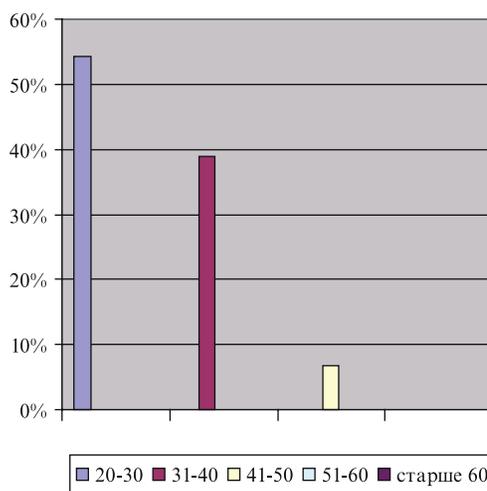


Рис. 2. Поражение эпителия легкой степени (LSIL) в разных возрастных группах

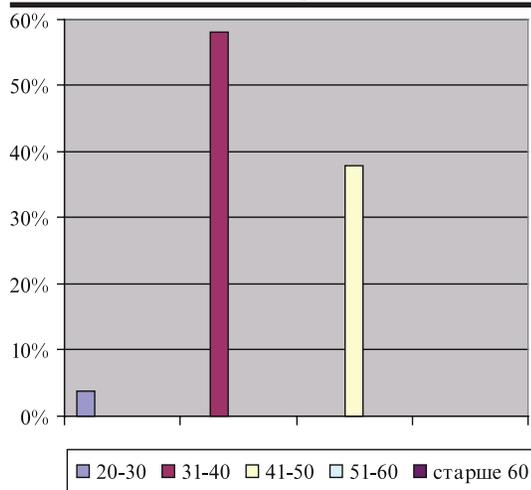


Рис. 3. Поражение эпителия тяжелой степени (HSIL) в разных возрастных группах

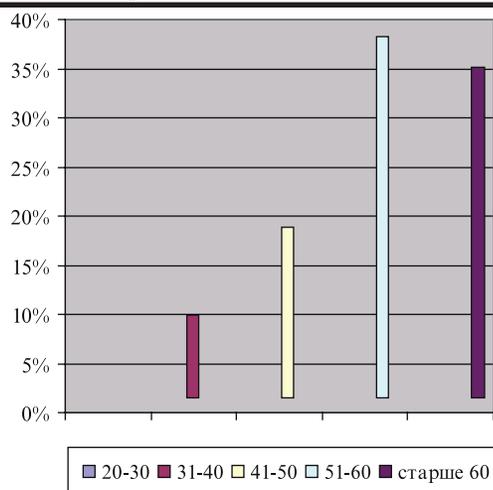


Рис. 4. Выявляемость плоскоклеточного рака шейки матки в разных возрастных группах

меньше, чем в 3-й (18 %). В 1-й возрастной группе данная патология не выявлена (рис. 4).

лиальных поражений плоского эпителия (дисплазий) и ранних форм рака шейки матки (CR in situ, микрокарцинома).

## Выводы

При проведении ретроспективного анализа результатов скрининг-диагностики установлено, что поражение эпителия шейки матки легкой степени (LSIL) чаще наблюдается у молодых женщин (54,3 %) и женщин среднего возраста (32 %)

Поражение эпителия шейки матки тяжелой степени (HSIL) чаще выявляется у женщин 2-й возрастной группы и составляет 58,2 %.

Выявляемость плоскоклеточного рака шейки матки у пациенток самая высокая в возрасте 51–60 лет и старше – 38,2 % и 35 % соответственно.

Низкий процент охвата женского населения профилактическим осмотром, недостаточно качественный забор материала на цитологическое исследование не позволяют достоверно выявить патологию шейки матки невизуальных форм: интраэпите-

## Цитированная литература

1. Генодиагностика инфекционных болезней / Л. Н. Уразова, И. Г. Видяева, О. Ю. Шипулина [и др.] – Текст : непосредственный // Труды Всероссийской научно-практической конференции. – 2007. – Т. 3. – С. 162–164.
2. **Richart, R. M.** A sea change in diagnosis and managing HPV and cervical disease / R. M. Richart [et al] // *Obstetrics and Gynecol.* – 2002. – Vol. 47. – P. 84–91.
3. **Уразова, Л. Н.** Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты / Л. Н. Уразова, И. Г. Видяева. – Текст : непосредственный // *Сибирский онкологический журнал.* – 2009. – № 1(31).
4. **Киселева, О. И.** Вопросы общей вирусологии: учебное пособие / О. И. Киселева, И. Н. Жилинская; под редакцией О. И. Киселевой. – Санкт-Петербург: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2018. – 374 с. – ISBN 978-5-94542-209-4. – Текст : непосредственный.

5. Guo, Z., Wu, F., Asplund, A. [et al.] // Mod. Pathol. – 2001. – Vol. 14. – P. 54–61.
6. Oglivle, G. S., van Niekerk, D. J. [et al.] A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design preliminary results // BMC Cancer. – 2010. – № 2. – 111p.
7. McCredie, M. R., Sharples, K. J. [et al.] Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 2. – P. 425–34.
8. Назарова, Е. Л. Лечение больных латентной формой папилломавирусной инфекции / Е. Л. Назарова, А. В. Йовдий. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 47–51.
9. Bosh, F. X. Human Papillomavirus science and technologies for the elimination of cervical cancer // Expert Opin Pharmacother. – 2011. – Vol. 12 (14). – P. 2189–2204.
10. Kulmala, S. M., Shadalova, I. P., Petrovitchev, N. [et al.] Prevalence of the most common high-risk HPV genotypes among women in the new independent states of the former Soviet Union. NIS Study Group // J. Med. Virol. – 2007. – 79 (6). – P. 771–781.

УДК 616.-031.14

## ПОЛИПАТИИ И ПОЛИПРАГМАЗИИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. Соколов, Я.И. Ковбасюк, А.В. Фус

*Проведено исследование структуры полипатии и полипрагмазии в амбулаторно-поликлинической практике среди 63 пациентов – жителей г. Тирасполя. На первом месте в структуре заболеваний при полипатиях находятся сердечно-сосудистые заболевания (66,6 %), на втором месте – заболевания пищеварительной и костно-мышечной систем (по 50,8 %). Данные заболевания наиболее часто сочетались между собой при образовании полипатий, что говорит о необходимости оптимизации работы участковых терапевтов, врачей ОВП, а также кардиологов. У пациентов с полипатией определялись и признаки синдромов дисплазии соединительной ткани (ДСТ).*

**Ключевые слова:** полипатии, полипрагмазии, дисплазия соединительной ткани.

## POLYPATHIA AND POLYPRAGMASY OF OUTPATIENTS -POLYCLINIC PRACTICE

V.A. Sokolov, J.I. Kovbasyuk, A.V. Fus

*It is conducted the research of polypathia and polypragmasy structure in outpatient-polyclinic practice among 63 patients – inhabitants of Tiraspol. On the first place in structure of diseases at polypathias there are cardiovascular diseases (66,6 %), on the second place of disease of digestive system and kostno-muscular system (on 50,8 %). These diseases were most often combined among themselves at formation of polypathia that tells about necessity of optimisation of work of local therapists, doctors, and also – cardiologists. At patients with polypathia the signs of syndromes abnormal a connecting fabric are defined.*

**Keywords:** polypathia, polypragmasy, abnormal a connecting fabric.

Полипатии – группа основных заболеваний, состоящая из этиологически и патогенетически связанных болезней «семейства болезней единого патогенеза» (коморбидность) или случайного сочетания заболеваний ассоциации болезней, или мультиморбидности [1]. Ожидается мировая тенденция увеличения числа коморбидных больных с полипатиями благодаря высоким достижениям в сфере диагностики и лечения многих хронических неинфекционных заболеваний и увеличения продолжительности жизни населения. Причем увеличение процентного отношения больных с полипатиями регистрируется как в молодом возрасте, так и у пожилых людей и составляет от 45 % до 72 % в разных странах. Вероятнее всего увеличение констатации коморбидных больных связано как с увеличением продолжительности жизни больных с хроническими неинфекционными заболеваниями, так и с улучшением диагностических возможностей, а также с доступностью медицины на со-

временном этапе. Врачебное сообщество все чаще сталкивается с пациентами, имеющими множество заболеваний, которым необходимо оказание качественно новой медицинской помощи, отличающейся от лечения изолированного заболевания. Рассматривая факторы риска и предрасполагающие к развитию полипатий состояния, обращает на себя внимание дисплазия соединительной ткани (ДСТ) как основа, на базе которой формируются полипатии [2]. В 2010 году создано международное научное общество мультиморбидности; объем публикаций по ключевому слову «мультиморбидность» с 2000 по 2012 год увеличился в 4,5 раз. В 2016 году российские ученые разработали клинические рекомендации «коморбидная патология в клинической практике». На современном этапе в отечественной медицине полипатиями, или множественными заболеваниями, считают наличие у пациента трех и более диагнозов одновременно [3]. Причины развития полипатий представлены на рис. 1.

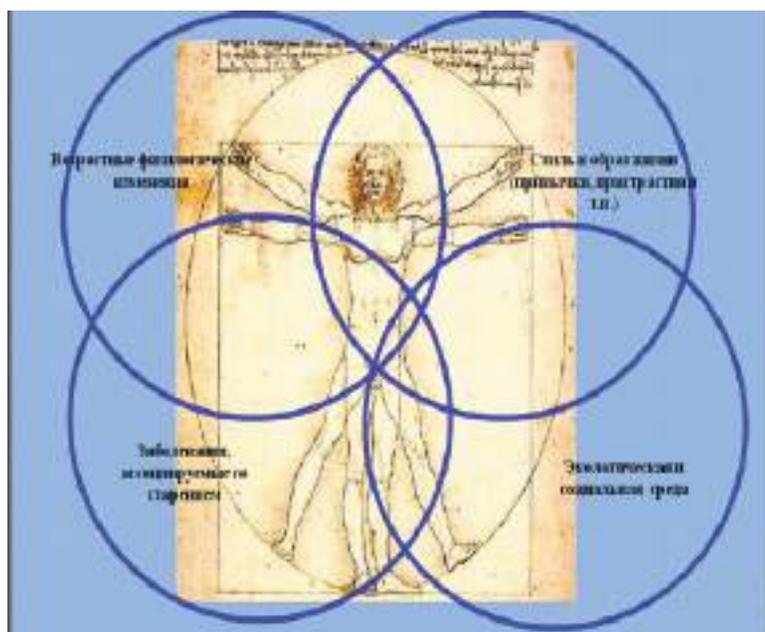


Рис. 1. Факторы риска развития полипатий



Рис. 2. Развития полиморбидности по единому патогенетическому пути коморбидности

Причинами развития заболеваний и полипатий могут быть различные факторы. В 20 % случаев это может быть экологическая и социальная среда, в 20 % – наследственные заболевания, в 10 % случаев – недостаточный уровень развития здравоохранения, и только 50 % – зависит от самого человека, его образа жизни количества вредных привычек и пристрастий. Механизм развития полипатий и полиморбидности по типу коморбидности можно представить в виде патогенеза атеросклеротических заболеваний.

Атеросклеротическое поражение разных артерий организма может вызвать различные заболевания органов и систем, включая ишемическую болезнь сердца, энцефалопатию головного мозга, артериальную гипертензию, атеросклероз сосудов нижних конечностей и кишечника (рис. 2) [4].

После популяционных исследований полипатий, проведенных А.С. Аведисовой с соавторами и опубликованных в 2018 г. в журнале неврологии и психиатрии, было указано на распространенность мультиморбидности среди населения старше 18 лет по странам: Китай – 45 %, Гана – 48 %, Индия – 58 %, Мексика – 64 %, ЮАР – 64 %, Финляндия – 68 %, Польша – 69 %, Испания – 69 %, Россия – 72 %.

Смертность мужчин от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 37,9 %, женщин – 29,3 %. На фоне полипатии на первом месте смертность от ИБС – 48,1 %, цереброваскулярных заболеваний – 38,9 %, болезни артериол – 7,8 %, РЗ – 4,7 %, АГ – 1,3 %. Отягощающим моментом для развития полипатии является сахарный диабет, при котором ИБС развивается в 2–6 раз чаще, и потому у таких пациентов повышен риск коронарных вмешательств и развития острого инфаркта, особенно в сочетании с артериальной гипертензией [4, 5].

**Цель исследования** – совершенствование методики дифференциации сочетанных неинфекционных хронических заболеваний (полипатий) и снижение необоснованного одновременного назначения множества лекарственных препаратов (полипрагмазий).

### Задачи исследования

1. Изучить распространенность и структуру полипатий.

2. Определить структуру факторов риска и их влияние на развитие хронических неинфекционных заболеваний.

3. Разработать научно обоснованные методы профилактики полипатий и полипрагмазий.

### **Материалы и методы исследования**

Работа является частью целевой программы НИЛ «ИНТЕРН» по изучению частоты полипатий и полипрагмазий среди больных с соматическими заболеваниями и дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Всего в течение 2019 г. взято под наблюдение 63 пациента и 60 человек контрольной группы, которые были осмотрены и опрошены с помощью анкет, разработанных в процессе исследования. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта (также разработана в процессе исследования), в которой отмечались сведения о перенесенных заболеваниях, объективные данные, внешние фенотипические признаки и висцеральные проявления ДСТ, а также данные, выявленные при дополнительных лабораторно-инструментальных исследованиях. Исследование выполнено на базе городских поликлиник № 1, № 2, амбулатории с. Суклея, стационара ТРКБ и данных архива поликлиники № 1 г. Тирасполя.

### **Результаты исследования**

Результаты исследования были занесены в индивидуальные карты и анкеты, оформлены в виде таблиц, в которых представлены данные о перенесенных заболеваниях, внешних фенотипических признаках и висцеральных проявлениях ДСТ. Возрастно-половой состав проанкетированных представлен в табл. 1.

Наличие в группе наблюдения лиц 18–20 лет (8 %) указывает на формирование полипатий уже в детско-подростковом периоде. Выявлено увеличение числа полипатий в возрасте от 21 года (6,4 %) до 60 лет (16,0 %) и резкий рост после 60 лет (46,1 %), что говорит о влиянии возраста на развитие полипатий.

Далее были изучены управляемые и неуправляемые факторы риска, такие как профессиональные вредности, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, повышенный сахар и холестерин, избыточная масса тела, и др. И оказалось, что среди управляемых факторов риска наиболее часто встречались ожирение – 43,2 %, дислипотеинемия – 27,2 %, курение – 24 %, гипергликемия – 17,6 %, гиподинамия – 13,6 %, профессиональные вредности – 4,8 %, алкоголь – 8,0 %. А среди неуправляемых факторов риска чаще определяласьотягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) – 16,8 %, костно-мышечной системы (КМС) – 8,8%, дыхательной системы (ДС) – 6,4 %, мочевыделительной системы (МВС), эндокринной системы (ЭС) и нервной системы (НС) – по 3,2 %, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 1,6 %, репродуктивной системы (РС) – 0,8%. Заслуживает внимания тот факт, что на долю аномалий внутренних органов и наружных аномалии развития как признаков ДСТ приходилось 23,2 %, т. е. 18,6 % и 4,8 % соответственно.

Затем было изучено распределение больных по числу диагнозов у одного пациента, и в большинстве случаев (62,1 %) оказалось, что у больных выставлялось по пять и более диагнозов (табл. 2).

Наиболее часто поражались следующие системы при полипатиях: сердечно-сосудистая – в 66,6 % случаев, или у 2/3 наблюдаемых; пищеварительная – у 50,8 %, или у каждого второго; костно-мышечная – у 50,8 % больных; эндо-

Таблица 1

## Возрастно-половой состав исследованного контингента

№ п/п	Возраст, лет	Всего	
		Кол-во испытуемых	%
1	18–20	5	8,0
2	21–30	4	6,4
3	31–40	5	8,0
4	41–50	10	16,0
5	51–60	10	16,0
6	61 и старше	29	46,1
7	Всего	63	100

Таблица 2

## Сочетание наиболее часто встречающихся патологий при полипатиях

№	Система	ДС	ССС	ЖКТ	МВС	РС	ЭС	СК	КМС	ОФТ	ЛОП	ЦНС	ДСТ
1	Дыхательная (ДС)	15	1	1	1			2	3	2	1	1	3
2	Кровообращения (ССС)	1	42	9	4		5	3	8	1	2	7	1
3	Пищеварения (ЖКТ)	1	9	32	2	1	5	1	4	1	2	2	4
4	Мочевыделительная (МВС)	1	2	2	17			1	4		3		2
5	Репродуктивная (РС)			1		5	2		2				
6	Эндокринная (ЭС)		5	5		2	18	1	4				1
7	Кровеносная (СК)	2	3	1	1		1	8					
8	Костно-мышечная (КМС)	3	9	4	4	2	4		32	3		3	
9	Заболевание глаз (ОФТ)	2	1	1					3	7			
10	Заболевание ЛОР органов	1	2	1	3						8		
11	Нервная (ЦНС)	1	7	2					3			14	1
12	Соединительная ткань ДСТ	3	1	4	2		1					1	12

Таблица 3

## Фактическое лечение при полипатиях

№ п/п	Количество одновременно принимаемых препаратов	Мужчины		Женщины		Всего	
		число	%	число	%	число	%
1	Два	–	–	–	–	–	–
2	Три	4	13,3	2	6,0	6	9,5
3	Четыре	8	26,6	10	30,3	18	28,5
4	Пять	10	33	10	30,3	20	31,7
5	Шесть и более	8	26,6	11	33,3	19	30,1

кринная – у 28,6 %, т. е. почти у каждого третьего; мочевыделительная – у 27,0 % больных; дыхательная – у 23,8 %; нервная – у 22,2 % пациентов.

Данные об особенностях лечения больных с полипатиями представлены в табл. 3.

При полипатиях 31,7 % пациентов назначалось 5 и более препаратов одновременно, 30,1 % – по 6 и более, 28,5 % – по 4 и более препарата, что, по всей вероятности, приводило к полипрагмазии у большинства пациентов и увеличению расходов на лечение.

## Заключение

Таким образом, согласно цели и задачам исследования за отчетный период (2019 г.) в рамках работы НИЛ «Интерн» были осмотрены и проанкетированы 63 пациента из амбулаторно-поликлинического контингента жителей г. Тирасполя на предмет наличия полипатий, полипрагмазий и признаков ДСТ. Полученные данные показали, что число полипатий было прямо пропорционально возрасту. Среди управляемых факторов риска наиболее часто встречались: ожирение – 43,2 %, дислиппротеинемия – 27,2 %, курение – 24 %, гипергликемия – 17,6 %, гиподинамия – 13,6 %, алкогольная зависимость – 8,0 % и профессиональные вредности – 4,8 %. А среди неуправляемых факторов риска чаще определяласьотягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы – 16,8 %, костно-мышечной системы – 8,8 % и дыхательной системы – 6,4 %. У 2/3 наблюдаемых пациентов при формировании полипатий выявлялись и сочетались между собой сердечно-сосудистые заболевания (66,6 %), заболевания пищеварительной и костно-мышечной систем (по 50,8 %), и почти у каждого третьего пациента – заболевания эндокринной системы (28,6 %).

Вместе с тем примерно у каждого четвертого пациента с полипатиями был выявлен факт наличия аномалии развития внутренних органов и наружных аномалий развития (23,2 %), т. е. определялись признаки ДСТ, ассоциированные с полипатиями. При этом у всех больных количество выставленных врачами клинических диагнозов было более 5 и поражались более 3–6 органов или систем, т. е. имели место полипатии. Кроме того, количество препаратов, которые принимали больные в среднем составляло более 5–6, т. е., вероятнее всего, имела

место полипрагмазия. Вместе с тем необходимо отметить, что признаки синдромов и фенотипов ДСТ в диагнозах врачей стационара и поликлиники № 1 не значились, т. е. их не ставили вообще, потому что, скорее всего, врачи не знали клиники этих синдромов и фенотипов ДСТ, а если знали, то не могли их правильно сформулировать.

## Выводы

1. Среди исследованного контингента больных выявлены полипатии у пациентов уже в возрасте 18–20 лет, число которых составило 8 %. Полипатии заметно увеличиваются с 21 года до 60 лет и резко возрастают после 60 лет, что говорит о влиянии возраста на развитие полипатий и очевидной необходимости открытия кабинета геронтолога в поликлиниках города.

2. Полипатии выявляются, как правило, у лиц старшего возраста, что существенно снижает качество жизни больного.

3. Недостаточно изучены управляемые и не управляемые факторы риска (курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, избыточная масса тела), а также наследственные факторы риска, включая внешние (косметические) и внутренние аномалии развития органов и систем (признаки ДСТ), способствующие развитию хронических заболеваний, на долю которых приходится примерно четверть от общего количества рассмотренных случаев (23,2 %). Некоторые авторы к управляемым факторам риска относят и уровень развития здравоохранения (низкое качество и несвоевременность медицинской помощи, неэффективность профилактических мероприятий, расхождение диагнозов и др.), которые также не были достаточно изучены в процессе исследования.

4. В структуреотягощенной наследственности преобладают сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов дыхания, костно-мышечной системы, болезни органов пищеварения.

5. На первом месте в структуре заболеваемости при полипатиях находятся сердечно-сосудистые заболевания (66,6 %), на втором месте – заболевания пищеварительной и костно-мышечной систем (по 50,8 %), а на третьем месте – заболевания эндокринной системы (28,6 %). Данные заболевания наиболее часто сочетались между собой, что говорит о необходимости оптимизации работы участковых терапевтов, врачей ОВП, а также кардиологов, геронтологов и других узких специалистов.

6. В большинстве случаев у больных выставлено пять и более диагнозов, чаще заболевания ССС, КМС ЖКТ и эндокринной системы, которые, как правило, сочетались между собой. При этом иногда при заболеваниях одной системы выставляется три и более диагнозов, которые фактически являются симптомами.

7. Полипатии приводят к полипрагмазии – к необоснованному назначению пяти и более препаратов.

8. Полипатии и полипрагмазии увеличивают расходы на лечение, что является социально-экономической проблемой.

9. Требуется усилия многих врачей первого звена, чтобы уменьшить удельный вес полипатий и полипрагмазий, ассоциированных с ДСТ.

10. Разработаны методические рекомендации по профилактике и лечению синдромов и фенотипов ДСТ, ассоциированных с полипатиями.

### Цитированная литература

1. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации по коморбидным заболеваниям. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – 18(1). – С. 5–55.

2. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. – Текст : непосредственный // Росс. кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – Прил. 1. – 32 с.

3. **Верткин, А. Л.** Коморбидные заболевания / А. Л. Верткин [и соав.]. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. Спецвыпуск: Амбулаторный прием. – 2014. – № 5 (9). – С. 31–36.

4. **Наумов, А. В.** Стратегия лечения пациентов с болью и соматической патологией / А. В. Наумов, П. А. Семенов, А. Л. Верткин. – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12. – № 9. – С. 111–114.

5. **Сычева, Д. А.** Полипрагмазия в клинической практике : проблема и решения / Д. А. Сычева, В. А. Отделенов. – Санкт-Петербург : Профессия. – 2016. – 224 с. – Текст : непосредственный.

## ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Я.И. Ковбасюк, В.А. Соколов, А.В. Фус,  
И.В. Скоробогатова

*Описаны результаты клинического исследования достаточно разнообразной структуры диспластических отклонений со стороны глаз, тканей органов ротовой полости, ушных раковин и носа у группы пациентов с ревматической патологией. Сами по себе такие изменения не играют существенной роли в выполнении органами своих функций, но в ряде случаев подобные аномалии говорят об отклонениях в состоянии соединительной ткани пациента и сочетаются с изменениями во внутренних органах, что может служить причиной развития многих хронических заболеваний.*

**Ключевые слова:** ревматическая патология, дисплазия соединительной ткани, органы зрения, ротовая полость, ушные раковины, нос.

## DYSPLASTIC CHANGES IN THE FACIAL SKULL IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Y.I. Kovbasyuk, V.A. Sokolov, A.V. Fus, I.V. Skorobogatova

*The article describes the results of a clinical study of a fairly diverse structure of dysplastic abnormalities from the eyes, organs and tissues of the oral cavity, ears and nose in a group of patients with rheumatic pathology. These changes themselves don't play a significant role in the performance of functions, but in some cases, such anomalies indicate the state of the patient's connective tissue and combine with changes in internal organs, which can also cause the development of many chronic diseases.*

**Keywords:** rheumatic pathology, connective tissue dysplasia, organs of vision, oral cavity, ears, nose.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) определяют прогноз течения и являются основой развития ассоциированной патологии внутренних органов, характеризующейся системностью поражения, хроническим, затяжным, прогрессивным течением, плохо поддающимся традиционным схемам медикаментозной терапии, возникновением серьезных осложнений, приводящих зачастую к летальным исходам [1, с. 271; 2, с. 39].

Частота единичных внешних фенотипических признаков чрезвычайно высока – они выявляются у 94 % лиц молодого возраста; распространенность собственно ДСТ составляет 13–65 % [3, с. 10; 4, с. 19; 5, с. 22] в зависимости от возраста, пола,

этнической принадлежности обследуемых и особенностей методических подходов исследователей. Широкий разброс данных связан с отсутствием единой терминологии и классификации, четкого набора учитываемых фенотипических признаков и диагностического алгоритма, что не только снижает эффективность медицинской помощи, но и нивелирует полученные результаты.

Между числом внешних фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ существует прямая взаимосвязь. Поэтому наличие определенной совокупности фенотипических проявлений ДСТ требует целенаправленного выявления возможных нарушений внутренних органов у данного

контингента пациентов [6, с. 73]. Так, при наличии трех внешних фенотипических признаков соединительнотканые аномалии со стороны сердца обнаруживались в 71 % случаев, а при наличии 4 и более признаков – в 89 % случаев [7, с. 32].

Более чем у трети лиц с ДСТ (36–68 %) наблюдаются офтальмологические проявления [8, с. 714]. Имеются описания семейного накопления некоторых вариантов врожденных пороков развития органа зрения, генетическая природа которых до настоящего времени неизвестна, но интенсивно изучается. Кроме того подтверждена генетическая этиология многих пороков, ранее считавшихся результатом тератогенного воздействия на плод и эмбрион. Поэтому число клинических форм наследственно обусловленных врожденных пороков развития глаза постоянно возрастает [9, с. 9].

**Цель исследования:** определить разнообразие структуры и взаимосвязь диспластических отклонений со стороны глаз, органов и тканей ротовой полости, ушных раковин и носа у группы пациентов с заболеваниями соединительной ткани (СТ).

## Материалы и методы

Обследовано 109 пациентов, страдающих различными заболеваниями СТ (остеохондроз – у 20 (18,4 %), остеоартроз – у 18 (16,6 %), РА – у 11(10,1 %)). Сбор информации осуществлялся при непосредственном обследовании больных; ретроспективном изучении амбулаторных карт данных пациентов.

## Результаты и их обсуждение

Среди всех 109 (100 %) обследованных преобладали женщины – 68 (62,4 %), в возрастных группах до 20 лет и 61 год и

более их было 14 (12,8 %) и 16 (14,68 %) соответственно.

Обращает на себя внимание высокий удельный вес наличия в семьях обследованных лиц с врожденной патологией внутренних органов – 27 (24,8 %), лиц с внешними врожденными отклонениями – 34 (31,3 %), врожденных пороков у самих исследуемых – 30 (27,6 %), аллергических реакций в анамнезе – у 28 (25,8 %) человек.

У подавляющего числа наблюдаемых (92, или 84,6 %) родственники с ревматической патологией, стоят на диспансерном учете у различных специалистов 65 (59,8 %).

При обследовании выявлялись различные фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) различной локализации, сочетаемости и степени выраженности. Отметим, что в ряде случаев аномалии отмечались в медицинской документации как диагнозы (косоглазие, ненормальная ширина глазных щелей) или осложнения дисплазии (миопия, дальнозоркость, частые носовые кровотечения и др.). Сами по себе диспластические изменения в клиническом отношении могут проявляться с разной степенью выраженности. Подобное отнесение аномалий к диагнозам или оценка возникших осложнений как диагнозов еще раз подтверждает мнение о том, что в классификации дисплазии отсутствует должная систематизация.

Среди наблюдаемых пациентов выявлена достаточно разнообразная структура диспластических отклонений со стороны глаз (табл. 1).

Наряду с диспластическими изменениями со стороны органов зрения выявлялись подобные изменения со стороны других анатомических образований головы (табл. 2).

Из табл. 2. видно, что в органах и тканях ротовой полости выявляется до-

## Структура признаков глазных аномалий

Диспластический признак со стороны глаз	Пациенты	
	Число	%
Сросшиеся брови (синофриз)	24	22,1
Микрофтальм (малые размеры глазного яблока)	2	1,8
Буфтальм (увеличенный («бычий») глаз)	2	1,8
Широко расположенные глаза (гипертелоризм)	13	12,0
Близко расположенные глаза (гипотелоризм)	11	10,1
Короткие и узкие глазные щели	13	12,0
Монголоидный разрез глаз (опущенные внутренние углы глазных щелей)	11	10,1
Антимонголоидный разрез глаз (опущенные наружные углы глазных щелей)	30	27,6
Гетерохромия радужки (неравномерное распределение пигмента между двумя глазами или в пределах одного глаза)	22	20,2
Голубой цвет склер	17	15,6
Патология зрения (прогрессирующая)	5	4,6
Миопия (близорукость)	12	11,0
Гиперметропия (дальнозоркость)	12	11,0
Глаукома	3	2,8
Колобома (клиновидные дефекты тканей глаза врожденного характера)	2	1,8

Таблица 2

## Диспластические изменения органов и тканей ротовой полости

Диспластический признак полости рта	Пациенты	
	Число	%
Толстые губы с бороздками	34	31,3
Высокое готическое нёбо	11	10,1
Макростомия (увеличение размеров рта)	4	3,7
Микростомия (уменьшение размеров рта)	6	5,5
Аномалия прикуса	12	11,0
Макродентия (увеличение размеров зубов)	9	8,3
Диастема (щель между центральными резцами)	41	37,7
Трема (наличие одного или нескольких промежутков между зубами при целом зубном ряде)	30	27,6
Нарушение расположения и роста зубов	5	4,6
Кариес	93	85,6
Скошенный подбородок	26	23,9
Пародонтоз / пародонтит	86	79,1
Несовершенный амелогенез (изменение цвета эмали зубов)	5	4,6
Исчерченность языка	14	12,9
Стоматит, гингивит	18	16,6
Другие заболевания	29	26,7

Анатомические аномалии ушных раковин и носа

Диспластический признак ушных раковин и носа	Пациенты	
	Число	%
Асимметричное расположение ушей	17	15,6
Низкое расположение ушей	11	10,1
Малые мочки ушей	17	15,6
Макротия (большие уши)	12	11,0
Микротия (маленькие уши)	8	7,4
Оттопыренные уши	17	15,6
Искривление носовой перегородки	8	7,4
Раздвоение кончика носа	32	29,4
Частые носовые кровотечения	5	4,6

статочное количество диспластических изменений, которые указывают на недостаточность соединительнотканых образований. Вопрос этот требует дальнейшего изучения.

Не меньшее число аномалий выявлено и при осмотре других частей головы (табл. 3).

Сами по себе перечисленные изменения не играют существенной роли в выполнении функций. Но литературные данные и наши наблюдения показывают, что в ряде случаев подобные аномалии сочетаются с изменениями во внутренних органах, а это может служить причиной развития многих заболеваний и способствовать хронизации процесса.

Обращает на себя внимание достаточное количество врожденных аномалий внутренних органов у наблюдаемых – 27 (24,8 %). Таким образом, подтверждаются наши предположения о наличии взаимосвязей между внешними и внутренними диспластическими процессами. Проблема состоит в выявлении тенденций или закономерностей возможных сопряжений внешних и внутренних аномалий у конкретного пациента.

Так, при клиническом обследовании пациентов с заболеваниями соединительной ткани и их кровных родственников

выявляется множество фенотипических признаков ДСТ, которые в ряде случаев осложняются различными заболеваниями, а иногда накапливаются в организме и изменяют его конституциональный статус. Предполагаем, что подобное накопление диспластических изменений может вызвать формирование различной патологии у плода, что приводит к его проблематичному вынашиванию или рождению с различными морфологическими дефектами.

Подобный клинический подход позволяет заподозрить некоторые наследственные заболевания. При выявлении макро- и микроаномалий следует искать подобные изменения во внутренних органах (врожденные кисты органов, диспластические изменения сердца, печени, почек, легких и пр.). Тщательный наружный осмотр всего тела и отдельных его частей помогает составить подробный графический ряд родословной, оценить полученную информацию и наметить план профилактической или диспансерной работы с пациентом.

## Выводы

1. Внешние фенотипические признаки недифференцированной соединительно-

тканной недостаточности могут служить индикатором, побуждающим к поиску соответствующих аномалий со стороны внутренних органов.

2. Полученные предварительные данные показывают, что недифференцированная недостаточность соединительной ткани (врожденная или приобретенная) проявляется единичными или множественными аномалиями различных органов и систем.

3. Четкого представления о данной проблеме в настоящее время нет, не разработаны критерии диагностики соединительнотканной дисплазии.

4. При выявлении фенотипических признаков ДСТ следует искать наличие подобных изменений во внутренних органах (врожденных кист органов, диспластических изменений сердца, печени, почек, легких и пр.). Раннее выявление таких лиц необходимо для формирования групп риска, диспансерного наблюдения, своевременной профилактики и лечения серьезных осложнений со стороны внутренних органов.

### Цитированная литература

1. **Кадурина, Т. И.** Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. – Санкт-Петербург : Невский Диалект, 2000. – 271 с. – Текст : непосредственный.

2. **Бугаева, И. В.** Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / И. В. Бу-

гаева; Тюменская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2010. – 39 с. – Текст : непосредственный.

3. **Кадурина, Т. И.** Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2010. – Т. 40. – С. 10–16.

4. **Нечаева, Г. И.** Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк. – Текст : непосредственный // Врач. – 2006. – № 1. – С. 19–23.

5. **Нечаева, Г. И.** Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22–28.

6. **Скалинская, М.** Дисплазия соединительной ткани и функциональное состояние билиарного тракта / М. Скалинская, М. Осипенко, С. Холин. – Текст : непосредственный // Врач. – 2009. – № 12. – С. 73–75.

7. Склеродегенеративные поражения аортального клапана и наследственные нарушения соединительной ткани / Э. В. Земцовский, Н. Н. Парфенова, С. И. Хасанова, Л. Б. Митрофанова. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2013. – № 1. – С. 32–36.

8. **Кадурина, Т. И.** Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : Элби, 2009. – 714 с. – Текст : непосредственный.

9. Клинико-генетические характеристики врожденных пороков развития органа зрения / О. В. Хлебникова, Е. Л. Дадали, Н. А. Беклемищева, В. В. Кадышев. – Текст : непосредственный // Медицинская генетика. – 2008. – № 8. – С. 9–22.

УДК 612.3+613.25

## ВОСПРИЯТИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ИЗ ОКРУЖАЮЩЕГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ПИЩЕВОМ ПОВЕДЕНИИ, РЕАКЦИИ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИИ МОТИВАЦИИ

Л.А. Листопадова

*В условиях эксперимента на лабораторных животных с помощью качественных и количественных морфометрических измерений была оценена экспрессия эмоций при мотивированном пищевом поведении, основанном на применении диеты с гедоническими свойствами. Предполагается, что целенаправленная коррекция диеты может быть использована для индуцирования взаимодействия орексинергической активирующей системы гипоталамуса и системы вознаграждения, поощрения, мотивации и благоприятного воздействия на психоэмоциональный статус.*

**Ключевые слова:** *орексинергическая активирующая система; мезолимбическая и мезокортикальная системы вознаграждения; пищевое поведение; экспрессия эмоций; мотивация; вознаграждение.*

## PERCEPTION OF MULTISENSORY SIGNALING FROM SURROUNDING ENVIRONMENT DURING FEEDING BEHAVIOR, REWARD REACTION AND MOTIVATION FORMING

L.A. Listopadova

*The article appreciates the expression of emotions during motivated feeding behavior based on hedonic diet by experimental approach with the help qualitative and quantitative morphometric measurements. It is suggested that purposeful correction of diets could be used for induction of orexinergic hypothalamic activating system and reward system interaction, motivation promotion and beneficial effect on emotional status.*

**Keywords:** *orexinergic activating system; mesolimbic and mesocortical reward systems; feeding behavior; emotion expression; motivation; rewarding.*

### Введение

Для раскрытия фундаментальных механизмов, лежащих в основе координации пищевого поведения, выражения эмоций и мотивации, остро необходимо сочетание психолого-социальных исследований, проводимых на людях, и экспериментальной работы с лабораторными животными.

В настоящее время не существует подходящей технологии, позволяющей исследовать *in vivo* молекулярные и клеточные процессы на нано- и микроуровне в

нейрональном или нейроглиальном аппарате регуляторных центров головного и спинного мозга человека. Даже использование электроэнцефалографических методов, компьютерной томографии или МРТ обеспечивает изучение процессов лишь на макроскопическом уровне. Хотя метаболизм углеводов и липидов, резистентность к инсулину, аэробные и анаэробные процессы в энергетическом и пластическом обмене могут быть успешно исследованы на людях. Тогда как морфометрические, гистохимические и цитохимические те-

стирования клеточных элементов орексинергической активированной системы и дофаминергической системы вознаграждения в вентрально-теgmentарной области ствола головного мозга могут проводиться только у лабораторных животных (крысах и мышях) [1].

Наша рабочая гипотеза состоит в том, что тонкая модуляция активности орексинергической системы латерального гипоталамуса (LH) и дофаминергической системы вентральной тегментальной области (VTA) лежит в основе координации пищевого поведения, экспрессии эмоций, мотивации, питания, ассимиляции и усвоения питательных веществ. Инициирование и поддержание этих систем детерминируется восприятием и рас-

познаванием мультисенсорных сигналов из окружающего пространства во время цикла «бодрствование – сон» [2]. Модуляция орексинергической активирующей системы головного мозга обеспечивает механизмы регуляции мотивированного поведения, системы вознаграждения и подкрепления, модуляции активности высших мозговых образований в динамике цикла «сон – бодрствование». В такой модуляции большое значение имеет восприятие комплекса сенсорных сигналов из окружающей среды [3]. Этот восходящий сигнальный поток, который может обладать гедоническим действием, направлен в определенные центры обработки информации и принятия решений в головном мозге (рис. 1).

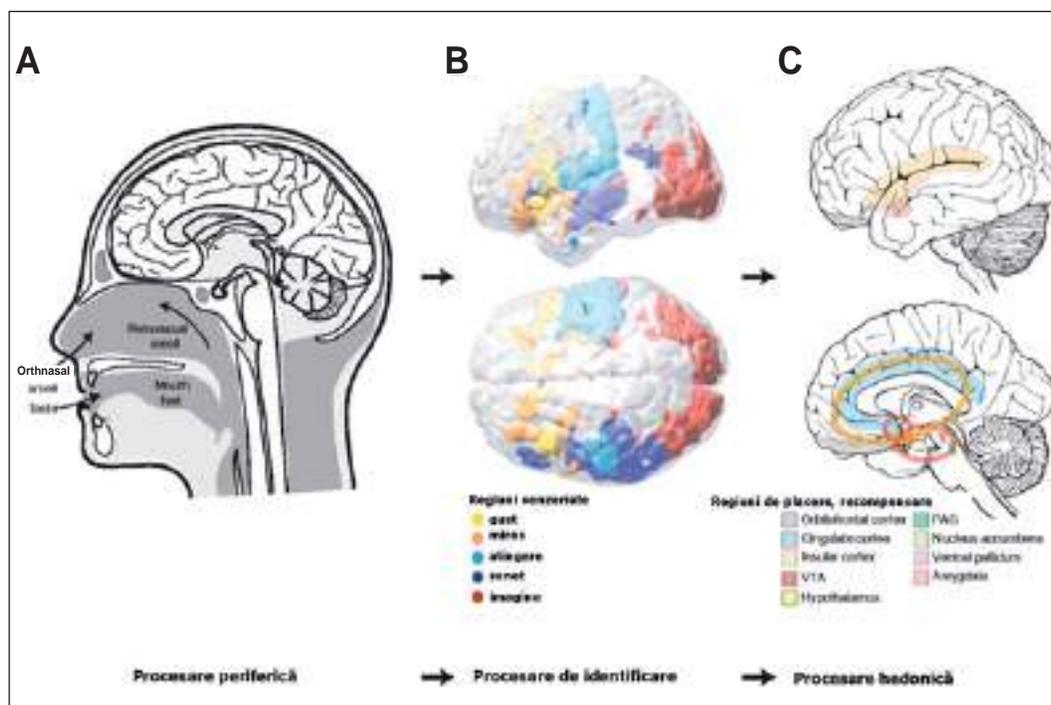


Рис. 1. Восходящий поток саногенной или диссаногенной сенсорной сигнализации из окружающего пространства о гедоническом характере пищи:

А – на периферическом уровне; Б – на уровне высшего коркового центра; С – индукция мозговой активности, обуславливающая саногенный эффект или диссаногенный эффект

На протяжении миллионов лет эволюции все нюансы общения организма с окружающим пространством стали детерминированными в генотипе живых существ. Сигнальным действием на организм обладают атмосфера, свет, вода, почва, рельеф, температура, а также пища и другие живые существа и объекты [3].

Приток мультисенсорной информации из окружающей среды играет решающую роль в пищевом поведении, направленном на удовлетворение потребности и получение удовольствия. В нервных центрах при этом формируется реакция вознаграждения и мотивация [1].

Для углубленного фундаментального исследования оси психовегетативных и психосоматических взаимодействий в ходе пищевого поведения, реакции вознаграждения и мотивации применяют электрофизиологическую регистрацию и стимуляцию, иммуногистохимический анализ, флуоресценцию клеточных оксисинергических и дофаминергических центров, а также областей локализации их рецепторов. Для комплексного изучения такие исследования объединяют с обследованием пищеварительной системы [6, 7].

Особое значение для безопасности и выживания живого объекта имеет наличие либо отсутствие источников сигнализации об агрессивности, которая создает социальный дискомфорт [3].

Мы принимаем во внимание, что эта мультисенсорная сигнализация осуществляется через определенные каналы, которые по своей физической природе делятся на визуальные, слуховые, обонятельные, биохимические, тактильные и биомагнитные. Очевидно, что идентификация канала зависит от того сенсорного пути, по которому обеспечивается прием сигнализации из окружающего пространства. В настоящее время существует наука *семиотика*, которая точно объясняет, как работает сигнал и каков его смысл.

*Биосемиотика* изучает действие знаковых систем в ходе обмена сигналами между живыми организмами.

В настоящее время усиленное антропогенное воздействие может привести к утрате тесной связи между человеком и окружающей природной средой вследствие создания искусственной среды. Согласно статистическому анализу, выполненному, например, в Канаде, большинство людей около 90 % времени в течение циркадной активности находятся во внутреннем пространстве здания (на работе, дома или в больнице). Внутренний интерьер зданий должен быть саногенным, т. е. приближенным к природным условиям.

Комплекс пищевой сигнализации, ее восприятие претерпевают значительные изменения в связи с обогащением пищевого рациона искусственными веществами. Замена природной среды, к которой организм эволюционно адаптирован, на искусственную приводит к выраженным изменениям высшей нервной деятельности. Весь комплекс мультисенсорной сигнализации обрабатывается в соответствии с его значимостью для безопасности, репродукции и алиментации [8].

Таким образом, любой сигнал об угрозе приводит к возникновению тревожности, страха или агрессивности. И наоборот, отсутствие угрожающих условий обеспечивает расслабленное и комфортное состояние [5].

Сигнализация о пище гедонистического характера или о желанном сексуальном партнере приносит удовольствие и вызывает ряд сенсорных, аффективных, когнитивных и соматовегетативных реакций, тесно связанных с работой центров активации и вознаграждения [9, 10, 11].

**Цель исследования.** Апробация методологического подхода для оптимизации и коррекции пищевого поведения и экспрессии соответствующих поло-

жительных эмоций, базирующегося на модуляции механизмов, регулирующих мотивированное поведение, уровень alertности и концентрации внимания, локомоции и ориентации в окружающем пространстве в течение цикла «бодрствование – сон».

## Материалы и методы

Объектом исследования служили лабораторные животные (крысы, *Rattus norvegicus*) – самцы массой тела 250–260 г, выращенные и содержавшиеся в условиях вивария на стандартном рационе питания со свободным доступом к воде при режиме освещения с 8:00 до 18:00 часов [9]. Для анализа пищевого поведения выполняли определение среднего количества и продолжительности актов пищевого поведения, а также количество съеданной пищи и выпиваемой воды за период регистрации.

Для того чтобы оценить эмоциональный фон, мы подсчитывали акты груминга, лежание и акты выражения положительных эмоций, проявляющихся двигательными реакциями в области головы животного. Апробировали методику качественной и количественной оценки у животных по положению вибрисов, глаз, области рта, положению ушей, цвету ушей, экспрессии положительных эмоций, которая характеризует состояние удовлетворения, удовольствия и расслабления [12]. Результаты оценочных индексов пищевого поведения систематически сопоставляли с динамикой массы тела [13]. Для того чтобы обеспечить более детальное изучение пищевого поведения, проводили видеомониторинг при помощи камеры (HD Webcam C615, Logitech), прикрепленной к клетке, перегородженной на 2 отсека, что позволяло параллельно исследовать двух животных.

Регистрацию пищевого поведения проводили в течение 60 минут (3600 секунд) спустя 2–4 часа после обеденного кормления.

Отдельная группа животных была мотивирована предварительной пищевой депривацией пищи с последующим введением гедонической пищи, т. е. любимой и разнообразной еды (рубленое мясо, рыба, сыр, яйцо, семена подсолнечника и семена тыквы в сочетании с овощами). У животных контрольной группы был стандартный рацион питания. Количество продуктов было ограничено в целях предотвращения переданья [13, 14].

В серии записей видеоизображений пищевого поведения мы проанализировали выражение эмоций в соответствии с руководством Rat Grimace Scale (RGS) [15]. Это руководство описывает психомоторные реакции лабораторных животных (крыс), в основном при болевых ощущениях. Каждый поведенческий акт был назван AU (блок действий, блок актов) [16]. Статистический анализ проводили методом ANOVA с использованием критерия t-Стьюдента и с помощью непараметрического критерия Wilkason.

## Результаты и обсуждение

Результаты показали, что уже через 2 дня мультисенсорной стимуляции гедонической пищей в сочетании с пищевой депривацией, которая в соответствии с рабочей гипотезой индуцирует реактивность нейронов активирующей системы, а затем системы вознаграждения, количество актов пищевого поведения, связанных с периодом записи (поиск и обнюхивание кормушки и поилки, подход к кормушке, подход к поилке, прием пищи и грызение клетки), значительно увеличилось (на 25,6; 38,7; 45,9; 120 и 128,3 % соот-

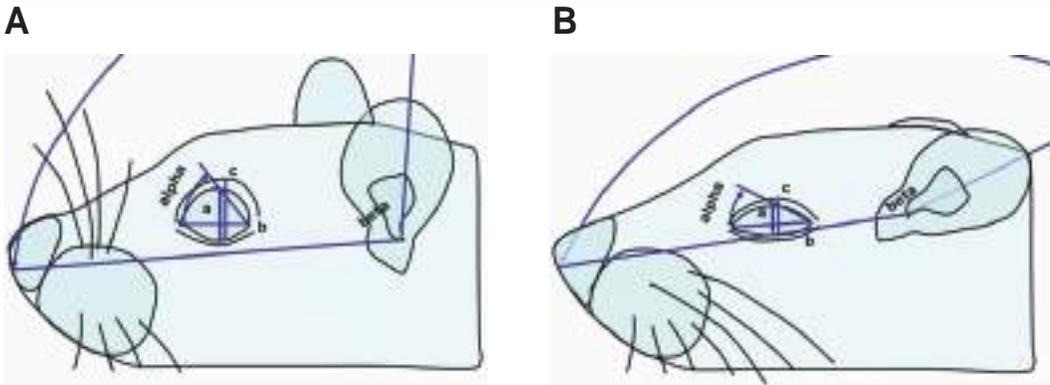


Рис. 2. Морфометрический индекс, применяемый для качественной и количественной оценки психомоторных реакций на саногенную и диссаногенную мультисенсорную стимуляцию:  
 А – проявление расслабления и удовольствия; Б – проявление стресса и боли;  
 а – высота глаз; б – ширина глаз; в – высота бровей; альфа – угол бровей;  
 бета – угол наклона гарнитуры

ответственно) по сравнению с данными контрольной группы.

Общая продолжительность каждого поведенческого акта увеличилась на 18,9; 17,6; 15,4; 17,6 и 20,3 % соответственно. Средняя продолжительность также значительно увеличилась – на 15,3; 18,6; 16,9; 18,3 и 16,3%,  $P < 0,05$ , соответственно.

В то же время после двух дней мультисенсорной стимуляции, относительное количество и общая продолжительность груминга и расслабленного сна не изменились, а только имели тенденцию к снижению, что может указывать на состояние возбуждения у животных.

Оценка экспрессии эмоций показала, что даже в первый день стимуляции гедоническим питанием у животных появились психомоторные реакции, свидетельствующие о положительном эмоциональном состоянии: поднятие и изменение цвета ушных раковин, интенсивные движения вибрисов, моторика рта и глаз.

Известно, что положение ушей под острым углом и их цвет объективно

отражают состояние удовлетворения, удовольствия и расслабления.

## Выводы

1. Экспериментальным путем доказали действенность разработанной нами коммуникационной сигнальной модели, которая обеспечивает условия саногенного и/или диссаногенного окружающего пространства при пищевом поведении в течение цикла «бодрствование – сон».

2. Строгим условием гармоничного обмена сигнализацией с окружающим пространством, по нашему мнению, является отсутствие угрозы разрушения организма или окружающей среды, наличие сигнала о гедонической пище.

3. Представляет интерес применение естественных и виртуальных «погружений» животного или человека в моделируемую саногенную среду для коррекции пищевого поведения и психоэмоционального статуса.

4. Экспериментальный подход, основанный на применении комплекса мультисенсорной сигнализации, достигающей высших регуляторных центров головного мозга, позволяет запустить активность орексинергических нейронов в латеральной области гипоталамуса, изменить пищевое поведение и психоэмоциональный статус.

### Цитированная литература

1. Reward components of feeding behavior are preserved during mouse aging / M. R. Harb, N. Sousa, J. Zihl, F. X. Almeida Osborne // *Front. Aging Neurosci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 242.
2. **Hutchinson, R. R.** Stalking attack and eating behaviors elicited from the same sites in the hypothalamus / R. R. Hutchinson, J. W. Renfrew // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1966. – Vol. 61. – P. 360–367.
3. **Russo, S. J.** The Brain Reward Circuitry in Mood Disorders / S. J. Russo, E. J. Nestler // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2013. – Vol. 14, nr. 9. – P. 609–625.
4. **Flynn, J. P.** Neural aspects of attack behavior in cats / J. P. Flynn // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1969. – Vol. 159. – P. 1008–1012.
5. **Darwin, C. R.** The expression of the emotions in man and animals / C. R. Darwin. – 3rd Ed. New York, NY: Oxford University Press, 1872. – 360 p.
6. **DiLeone, R. J.** Feeding as a Reward Mechanism / R. J. DiLeone, N. S. Narayanan, D. J. Guarnieri // *Sleep Loss and Obesity.* – 2012. – P. 47–60.
7. Psychomotor stimulants and neuronal plasticity / M. E. Wolf, X. Sun, S. Mangiavacchi, S. Z. Chao // *Neuropharmacology.* – 2004. – Vol. 47, suppl. 1. – P. 61–79.
8. **Hori, M.** Positive emotion-specific changes in the gene expression profile of tickled rats / M. Hori, T. Nayashi, Y. Nakagawa [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2009. – Vol. 2. – P. 157–161.
9. **Roberts, W. W.** Rewarding effect of performance of gnawing aroused by hypothalamic stimulation in the rat / W. W. Roberts, R. J. Carey // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1965. – Vol. 59. – P. 317–324.
10. **Shariff, F.** What are emotion expressions for? / F. Shariff, J. L. Tracy // *Curr. Dir. Psychol.* – 2011. – Vol. 20. – P. 395–399.
11. **Watson, R. R.** Chocolate in Health and Nutrition / R. R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi // New York: Humana Press. Springer, London: Heidelberg Dordrecht, 2013. – 552 p.
12. **Parr, L. A.** Facial expression categorization by chimpanzees using standardized stimuli / L. A. Parr, B. M. Waller, M. Heintz // *Emotion.* – 2008. – Vol. 8. – P. 216–231.
13. Guide for the care and use of laboratory animals. National Research Council. Eighth Edition. Washington (D.C.): The National Academies Press (USA), 2011, 220 p.
14. Nutrient Requirements of Laboratory Animals. National Research Council. Fourth Revised Edition. Washington (DC): The National Academies Press (USA), 1995, 192 p.
15. **Sotocinal, S. G.** The rat grimace scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions / S.G. Sotocinal et al. // *Mol. Pain.* – 2011. – Vol. 7. – P. 55.
16. **Langford, D. J.** Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse / D. J. Langford [et al.] // *Nat. Methods.* – 2010. – Vol. 7. – P. 447–449.

УДК 614.1(478.9)

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ПРИДНЕСТРОВСКОЙ МОЛДАВСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

М.П. Бурла

*Отражены аспекты, которые необходимо учитывать при исследовании региональных систем здравоохранения и оценке уровня здоровья населения территориальных единиц (стран, регионов и населенных пунктов). Рассмотрены показатели, используемые для анализа уровня развития здравоохранения, заболеваемости и смертности населения, а также вызывающие их факторы. Проведен анализ основных показателей, характеризующих систему здравоохранения Приднестровья, а также демографических показателей, обусловленных качеством медицинской помощи, в частности детской и материнской смертности. Отражены источники финансирования здравоохранения, их количественные значения и проведен сравнительный анализ некоторых из них с аналогичными показателями зарубежных стран. Предложен комплекс мер, направленных на повышение эффективности здравоохранения, прямо или косвенно влияющих на уровень и качество здоровья населения республики.*

**Ключевые слова:** система здравоохранения, уровень заболеваемости, общая смертность, инфантильная смертность, структура заболеваемости, страховая медицина, государственная целевая программа.

## STATE AND PROSPECTS OF HEALTH CARE DEVELOPMENT IN THE PRIDNESTROVIAN MOLDAVIAN REPUBLIC

M.P. Burla

*The article reflects the aspects that must be considered in the study of regional health systems and assessment of the level of health of the population of territorial units (countries, regions and settlements). The authors consider the indicators used to analyze the level of health care development, the level of morbidity and mortality of the population, as well as the factors that cause them. The analysis of the main indicators is conducted that characterize the health system of Pridnestrovie, the level and structure of morbidity of the population of the Republic, as well as demographic indicators due to the quality of medical care, in particular infantile and maternal mortality. The sources of health care financing, their quantitative values are reflected and a comparative analysis of some of them with similar indicators of foreign countries is carried out. A set of measures aimed at improving the efficiency of health care and other areas that directly or indirectly affect the level and quality of health of the population of the Republic is proposed.*

**Keywords:** health care system, morbidity, General mortality, child mortality, structure of morbidity, insurance medicine, state target program.

В Приднестровье создана собственная система здравоохранения и нормативно-правовая база, регулирующая различные аспекты, связанные с ее функционированием, а также с обеспечением населения республики медицинскими услугами в зарубежных странах. Определены источники финансирования, созданы органы

управления системой здравоохранения и учреждения по подготовке медицинских кадров высшей квалификации.

Разработаны и реализуются государственные целевые программы (ГЦП), которые финансируются за счет средств республиканского бюджета и частично за счет внешних ресурсов: «Онкология: со-

вершенствование онкологической помощи населению», «Профилактика туберкулеза», «Иммунизация населения ПМР», «Профилактика ВИЧ/СПИД-инфекции и инфекций, передающихся половым путем».

Заключены соглашения с зарубежными медицинскими организациями по оказанию высокотехнологичных медицинских услуг жителям республики. Привлекаются ресурсы для системы здравоохранения, предоставляемые в рамках глобальных и межгосударственных гуманитарных проектов.

Созданы новые медицинские учреждения (подразделения), способные оказывать высокотехнологичные медицинские услуги («Медин», «Тирамед», центр «Микрохирургия глаза»).

В то же время наблюдаются явления, свидетельствующие о наличии существенных проблем в здравоохранении. К ним можно отнести абсолютную нехватку финансовых средств, технологическое отставание от мировых медицинских стандартов, изношенность и убыточность отдельных ресурсных компонентов, отсутствие собственного производства лекарств, наличие таможенных и иных ограничений на импорт лекарств, отсутствие достаточных технических возможностей тотального контроля качества импортируемых и реализуемых лекарств, высокая текучесть кадров, эмиграция медицинских работников и выпускников медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

Дисбаланс между государственными обязательствами и реальными финансовыми возможностями приводит к увеличению объемов платной медицинской помощи. Нарастание платности порождает также скрытую коммерциализацию государственных медицинских учреждений. При этом отсутствует система обязательного медицинского страхования, которая призвана компенсировать больным людям расходы на лечение.

Представляется обоснованным проведение разнообразных исследований системы здравоохранения, включающих следующие аспекты: правовой, финансовый, кадровый, факторный, бихевиористический, этический, экологический, пространственный, фармацевтический, демографический, информационный, международный, управленческий.

Здоровье населения – медико-демографическая и социальная категория, отражающая физическое, психическое и социальное благополучие людей, осуществляющих свою жизнедеятельность в рамках определенных социальных общностей. Условно можно выделить три вида здоровья – физическое, психическое и социальное (нравственное). Выделяют также индивидуальное и общественное здоровье.

Для оценки состояния системы здравоохранения и уровня здоровья населения необходимо использовать совокупность показателей, отражающих кадровый состав работников, перечень организаций, их мощность и техническое оснащение, источники и объемы финансирования, состояние здоровья населения, доступ к медицинской помощи, степень влияния отдельных факторов на состояние здоровья населения, эффективность функционирования организаций здравоохранения [1].

В качестве суммарных индикаторов, синтезирующих влияние болезней, инвалидности и смертности, можно рассматривать:

1) показатель потерянного времени активной жизни вследствие болезней и инвалидности. Его можно определить как отношение периода нетрудоспособности, вызванного болезнью или инвалидностью, к плановому (календарному) рабочему периоду;

2) показатель потерянных лет потенциальной жизни вследствие преждевременной смертности, вызванной болезнью,

травмой. Его можно определить как разность между показателем средней ожидаемой продолжительности жизни и реально прожитым количеством лет.

Состояние индивидуального и общественного здоровья является следствием прямого или косвенного влияния множества факторов, среди которых можно отметить состояние окружающей среды (природной и антропогенной), образ жизни населения, жилищно-бытовые, экономические, биогенетические, социальные, технические, правовые и криминальные, политические и институциональные, военные, психологические, информационные условия, уровень развития здравоохранения и уровень образования населения. Существенное влияние на состояние здоровья и смертность в современном мире оказывают такие явления, как терроризм, суицид, конфессиональные особенности населения.

Многолетние наблюдения и оценочные данные свидетельствуют о том, что наибольшее влияние на состояние общественного здоровья оказывает образ жизни. По данным ВОЗ, от него зависит 50–54 % всех случаев заболеваний. На второе место по степени влияния на состояние здоровья людей можно поместить состояние среды жизнедеятельности человека (около 18–20 % заболеваний). На долю генетических факторов приходится 20–22 % всех болезней. Как ни парадоксально, но от уровня медицинской помощи зависит 8–10 % здоровья населения. Роль отдельных факторов и их влияние на здоровье отдельного человека (индивидуального здоровья) обусловлены его личными особенностями. Общеизвестно, что здоровый организм в меньшей степени подвергается отрицательному воздействию резких изменений в окружающей среде.

Современная система здравоохранения Приднестровья на начало 2019 г. включала: поликлиник – 17, сельских вра-

чебных амбулаторий – 38, фельдшерских здравпунктов – 19, фельдшерско-акушерских пунктов – 57, центра переливания крови – 3, станций (отделений) скорой помощи – 8, центров гигиены и эпидемиологии – 7, психоневрологических домов-интернатов и реабилитационных центров – 3, противотуберкулезных, онкологических, психоневрологических, наркологических и кожно-венерологических диспансеров и кабинетов – 31.

Динамика численности и структуры врачей по специальностям отражена в табл. 1.

Показатель обеспеченности врачами (на 1000 человек) характеризуется положительной динамикой. За 1995–2018 гг. он возрос с 32,5 до 40,6 врачей на 1000 человек, что обусловлено более высокими темпами сокращения численности населения.

В начале 2019 г. в системе здравоохранения было занято 3989 человек – среднего медицинского персонала, из которых 2387 медицинских сестер, 233 акушерок, 149 фельдшеров, 135 работников центров гигиены и эпидемиологии.

Несмотря на то, что медицинский факультет за 2011–2018 гг. выпустил более 450 врачей, республика испытывает большой дефицит медицинских кадров, особенно в сельской местности. Дефицит средних медицинских работников составляет около 200–250 человек, а врачей – 300–350.

На обеспеченность кадрами существенное влияние оказывает величина оплаты труда. В 2018 г. оплата труда в здравоохранении составила 178 долл., или 66,2 % от среднереспубликанского уровня (269 долл.), 35,1 % от величины оплаты труда в системе страхования и банковской сфере (507 долл.) и 26,1 % от аналогичного показателя в электросвязи (683 долл.).

Одним из показателей системы здравоохранения является количество больничных коек. Их абсолютное количество в

Динамика численности врачей по отдельным специальностям\*

	1995 г.	2001 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.	2018 г.	2018 г. к 2005 г., %
Всего врачей	2060	2051	2047	2000	1893	1889	91,7
Из них:							
Терапевтического профиля	626	489	577	480	409	388	62,0
Хирургического профиля	236	255	254	261	269	272	115,3
Акушеров-гинекологов	159	162	147	152	124	121	76,1
Педиатров	262	217	200	160	155	144	55,0
Офтальмологов	31	37	35	35	27	36	116,1
Отоларингологов	36	49	40	34	27	29	80,6
Невропатологов	54	73	68	57	65	66	122,2
Психиатров-наркологов	11	47	51	42	43	41	372,7
Фтизиатров	32	31	33	26	24	26	81,3
Дермато-венерологов	28	35	33	28	27	23	82,1
Врачей санитарно-противо-эпидемической группы	108	72	76	76	67	68	63,0
Стоматологов и зубных врачей	200	197	195	198	187	197	98,5

\* По данным Государственной службы статистики ПМР.

ПМР сократилось с 8316 в 1995 г. до 5095 в 2005 г. и до 4250 в 2018 г. В 1996 г. на 10 тыс. человек населения приходилось 119,2 койки, в 2000 г. – 100,8, в 2018 г. – 91,3.

Источниками финансирования здравоохранения Приднестровья являются средства, выделяемые из республиканского бюджета, средства граждан от оказания платных услуг, средства Государственного фонда социального страхования и Фонда капитальных вложений, финансовые и материальные средства, поступающие в качестве гуманитарной помощи в виде медикаментов, питания и других товарно-материальных ценностей. Основным источником финансирования являются средства республиканского бюджета, на долю которых в долгосрочном ретроспективном периоде приходилось более 80 % (табл. 2).

Несмотря на увеличение совокупных расходов на здравоохранение, их доля в ВВП не достигает 5%-го уровня, рекомендуемого ВОЗ (3,4 % – в 2000 г., 3,9 % –

в 2010 г., 3,7 % – в 2018 г.). Между тем, финансирование здравоохранения в развитых странах современного мира значительно превышает 5 % ВВП (например, в Германии – 9,4 %, в Швеции – 9,2 %, в Японии – 9,1 %, Франции – 8,7 %, Бельгии и Нидерландах – по 8,6 % в 2015 г.).

По нашим расчетам, объем расходов на здравоохранение на одного жителя в 2000 г. составил 11,4 долл., в 2005 г. – 36,6, в 2010 г. – 74,7, в 2015 г. – 67,7, в 2018 г. – 68,4 долл. Аналогичный показатель в Германии составил 4418 долл., в Швеции – 4280, в Японии – 3568 долл. (2015 г.).

Невысокой является доля услуг здравоохранения и санаторно-курортных услуг в общем объеме платных услуг, оказанных населению ПМР (в 2018 г. – 5,6 % и 1,6 % соответственно). По данным ПРБ, расходы населения Приднестровья на санаторно-курортное оздоровление в 2018 г. составили 35,2 млн руб. (0,36 % от суммарных расходов на покупку товаров и услуг), а на услуги платных поликлиник – 126,1

## Расходы государственного бюджета на здравоохранение\*

Показатель	1995 г.	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.	2018 г.
Расходы государственного бюджета, млн руб.	49,6	278,5	1347,3	3327,8	3104,2	4185,5
В том числе на здравоохранение, млн руб.	6,5	31,0	151,7	349,6	360,2	514,2
Доля здравоохранения в суммарных расходах государственного бюджета, %	13,1	11,1	11,3	10,5	11,6	12,3

\* По данным Государственной службы статистики ПМР.

*Примечание:* доходы от оказания платных услуг за 2018 г. составили 52,6 млн руб. Финансирование работ по строительству, реконструкции и капитальному ремонту объектов сферы здравоохранения из фонда капитальных вложений в 2018 г. составили 48,3 млн руб.

млн руб. (1,28 % от суммарных расходов на покупку товаров и услуг).

Достаточно высокой является доля медикаментов в структуре реализации непродовольственных товаров, которая в 2018 г. составила 19,1 % в крупных и средних организациях и 10,2 % – в организациях малого бизнеса.

На систему здравоохранения существенное влияние оказывают демографические процессы, в частности динамика возрастного состава населения. Между переписями 1989 г. и 2015 г. в составе населения увеличилась абсолютная численность и доля лиц старшего возраста. Так, доля лиц старше 65 лет в 2015 г. составила 15,1 %. Старение населения существенно повысило спрос на медицинские и гериатрические услуги.

В структуре заболеваемости населения по основным классам болезней (2018 г.) из 316 792 зафиксированных случаев заболевания на долю болезней органов дыхания пришлось 50,2 %, травм и отравлений – 9,0 %, болезней кожи – 7,2 %, мочеполовой системы – 7,0 %, костно-суставной системы – 2,7 %, системы кровообращения – 2,4 %.

Среди основных причин смертности населения выделяются ишемическая болезнь сердца, сосудистые поражения мозга, новообразования. В 2019 г. из общего

количества умерших (6810), 2362 человека (34,7 %) умерло от ишемической болезни сердца, 1279 (18,8 %) – от новообразований, 957 (14,1 %) – от сосудистых поражений мозга, 573 (8,4 %) – от других болезней системы кровообращения, 448 (6,6 %) – от болезней органов пищеварения, 187 (2,7 %) – от гриппа, ОРЗ, пневмонии и других болезней органов дыхания, 81 (1,2 %) – от гипертонической болезни. Особо следует отметить, что 42 человека покончили жизнь самоубийством, а 28 – умерли от туберкулеза.

Важнейшим индикатором уровня развития системы здравоохранения является инфантильная смертность. В долгосрочном ретроспективном периоде наблюдается тенденция ее сокращения. В 2000 г. она составила 19,8 %, в 2010 г. – 9,0 %, в 2019 г. – 3,9 %.

Доступность населения к качественной медицине в значительной степени определяется уровнем доходов. Величина основного источника дохода большинства жителей республики (зарботной платы, средней по Приднестровью) является невысокой (292 долл. – в 2017 г., 256 долл. – в 2018 г.).

Для перспективного улучшения здоровья граждан Приднестровья и оптимизации системы здравоохранения представляется обоснованной разработка и

реализация «Государственной комплексной программы развития здравоохранения, медицинской науки и медицинского образования». Наличие программы позволит более эффективно использовать и концентрировать финансовые, кадровые и технические ресурсы в приоритетных направлениях в условиях существенного дефицита средств. Определение приоритетов должно быть основано на анализе факторов системных и несистемных заболеваний, причин травматизма, инвалидности и смертности.

К стратегическим целям программы следует отнести:

- предупреждение распространения инфекционных и иных болезней и снижение уровня заболеваемости населения;
- сокращение общей, материнской и инфантильной смертности;
- сокращение травматизма и смертности, обусловленных внешними причинами (ДТП, отравлениями, потреблением суррогатов, несчастными случаями, насильственными действиями, суицидом);
- рост средней ожидаемой продолжительности жизни.

Программа должна включать следующие группы мероприятий.

#### I. В сфере здравоохранения:

1) создание, апробацию и внедрение системы обязательного медицинского страхования (ОМС) с целью получения дополнительного источника финансовых средств и повышения индивидуальной ответственности людей за состояние собственного здоровья;

2) обеспечение эффективного использования финансовых ресурсов ОМС для реализации государственных гарантий путем ежегодного принятия программ, включающих механизм, объем и виды медицинской помощи, которые будут финансироваться из страховых источников;

3) повышение экономической эффективности использования ресурсов здраво-

охранения (финансовых, кадровых, технических, фармацевтических);

4) усиление санитарно-профилактических аспектов деятельности медицинских учреждений, проведение полной иммунизации населения и мероприятий по оказанию немедикаментозной помощи населению;

5) оптимизация медико-экономических стандартов как инструмента, обеспечивающего защиту интересов потребителей медицинских услуг по объему гарантированной медицинской помощи, а также регулирование взаимоотношений между субъектами медицинского страхования;

6) обеспечение государственного бесплатного медицинского обслуживания на уровне минимальных социальных стандартов и доступа к ним социально незащищенных слоев населения (инвалидов, ветеранов и лиц с низким уровнем доходов);

7) усиление социальной и экономической ответственности учреждений здравоохранения за конечные результаты работы, повышение этических аспектов функционирования системы здравоохранения;

8) создание государственной системы тотального мониторинга состояния здоровья населения, в первую очередь детей;

9) оценку состояния здоровья населения на основе результатов мониторинга и их сравнения со стандартами качества здоровья;

10) укрепление звена первичной медицинской помощи населению, оптимизацию территориальной организации системы здравоохранения и повышение пространственной доступности населения сельских поселений ко всему комплексу высококачественных медицинских услуг.

#### II. В сфере демографии:

1) моделирование рождаемости и улучшение репродуктивного здоровья населения;

2) разработку и реализацию мероприятий, направленных на рост средней ожидаемой продолжительности жизни, особенно для мужчин.

### III. В сфере экономики:

1) рост уровня доходов трудоспособного населения и повышение размеров пенсий, что увеличит возможности оплаты медицинских услуг;

2) улучшение условий труда, снижение уровня производственного травматизма и источников профессиональных заболеваний;

3) организацию производства медико-фармацевтической продукции;

4) снижение уровня частных неформальных платежей населения и внедрение транспарентного механизма соплатежей наряду с существующей системой гарантированного объема бесплатной медицинской помощи;

5) создание смешанной многоканальной модели финансирования здравоохранения, включающей бюджетное финансирование, использование ресурсов профсоюзов и корпоративных структур (для оказания услуг санаториев, профилакториев и рекреационных объектов), покрытие расходов из страховых и гуманитарных фондов, покрытие расходов за счет личных ресурсов физических лиц.

### IV. В правовой сфере:

1) совершенствование нормативно-правовой базы, регламентирующей сферу здравоохранения, в направлении обеспечения прозрачности финансовых потоков, предоставления гарантированных объемов бесплатной медицинской помощи, а также легализации платных медицинских услуг, оказываемых государственными организациями здравоохранения;

2) обеспечение в полном объеме государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами.

V. В информационной сфере, включая СМИ:

1) широкую пропаганду через СМИ здоровьесберегающих форм поведения, здорового образа жизни, физической культуры, спорта, активных видов рекреации и туризма, рационального питания, ответственного отношения каждого гражданина к своему здоровью;

2) ограничение демонстрации агрессивной информации, отражающей разные виды насилия (морального, физического, сексуального, семейного), сквернословия, циничного юмора, сцен безнравственного поведения, курения, потребления алкоголя;

3) использование потенциала СМИ для повышения уровня санитарной культуры среди населения;

4) создание и внедрение единой системы, содержащей базу релевантной информации, касающейся всех аспектов деятельности системы здравоохранения.

### VI. В социальной сфере:

1) расширение доступности к объектам рекреации, физической культуры и спорта;

2) всемерное содействие борьбе с пьянством, алкоголизмом, наркоманией.

VII. В сфере природопользования и охраны окружающей среды:

1) совершенствование экономических и правовых механизмов природопользования;

2) улучшение качества окружающей среды (сокращение выбросов вредных веществ от стационарных и передвижных источников, уменьшение уровня шума и механических повреждений, внедрение безотходных и малоотходных технологий);

3) совершенствование структуры топливно-энергетического комплекса;

4) повышение степени озеленения населенных пунктов, создание новых дорожнозащитных, полезащитных, водозащитных и иных лесополос и увеличение лесистости территории;

5) улучшение качества питьевой воды и почвенного покрова.

VIII. В сфере научных исследований:

1) расширение круга научных исследований в сфере медицины, анатомии и физиологии человека, психофизиологии, экологии (с учетом особенностей заболеваемости населения) для улучшения состояния индивидуального и общественно-го здоровья;

2) разработку концепции развития преимущественно немедикаментозного здравоохранения, основанную на профилактических и превентивных мерах, здоровом образе жизни, развитии системы рекреации (отдыха и туризма), физической культуры и спорта;

3) разработку национальной программы здорового (рационального) питания различных групп населения.

IX. В сфере образования, подготовки и распределения кадров:

1) повышение эффективности системы медицинского профессионального образования с ориентацией на достижение мировых стандартов в подготовке врачей и других специалистов отрасли, оптимизацию системы повышения квалификации и аттестации специалистов сферы здравоохранения, обеспечение доступа медицинских работников к зарубежным системам переподготовки и повышения квалификации, использование потенциала современных систем дистанционного обучения для повышения квалификации и переподготовки медицинских кадров;

2) внедрение механизмов обязательной отработки для лиц, обучившихся в профессиональных медицинских организациях за счет средств бюджета;

3) разработку мер по привлечению молодых врачей в сельскую местность: увеличение размеров единовременного пособия для выпускников средних и высших профессиональных медицинских

учебных заведений, увеличение повышающих коэффициентов к заработной плате;

4) модернизацию системы управления отраслью.

Эффективность реализации Программы развития здравоохранения, медицинской науки и медицинского образования может дать большой эффект при условии реализации ряда мер в некоторых сопутствующих сферах, в частности в физической культуре и спорте, рекреации, производстве продуктов питания и их рациональном потреблении.

Об эффективности вложений в развитие и пропаганду физической культуры и спорта свидетельствуют следующие данные.

Рубль, вложенный в клиническую медицину, сохраняет ресурсов здоровья в среднем на 6 руб., в санаторно-курортное лечение – на 18 руб., в медицинскую реабилитацию – на 30 руб., в физическую культуру – на 42 руб., в рациональное питание – на 64 руб. Относительно клинической медицины эффективность профилактической медицины выше более чем в 10 раз. Максимальный эффект дают инвестиции в детское здоровье. Здесь среднее соотношение 1 к 200, а в здоровье детей в возрасте 4–6 лет – 1 к 400 [2].

## Цитированная литература

1. Прохоров, Б. Б. Показатели качества общественного здоровья как индикаторы устойчивого развития / Б. Б. Прохоров. – Текст : непосредственный // Устойчивое развитие : ресурсы России. – Москва : Издательский центр РХТУ, 2004. – С. 184–185.

2. Прохоров, Б. Б. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья / Б. Б. Прохоров, Д. И. Шмаков. – Текст : непосредственный // Проблемы прогнозирования. – 2002. – № 3. – С. 43–54.

УДК: 612.017.2

## СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ ЦЕНТРОВ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ, ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНВАЗИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕАБИЛИТАЦИИ ОСЛАБЛЕННЫХ ФУНКЦИЙ

А.Я. Бачу

*Представлена предварительная разработка принципов, имеющих стратегическое значение для проектирования центров творения здоровья, профилактики заболеваний и реабилитации функций. Экспериментально апробирована одна из оздоровительных программ, базирующаяся на аэробном физическом тренинге в водной среде. Получены свидетельства того, что 4-недельная программа способствует оптимизации функциональности системы кислородоснабжения и обмена газов, балансировки энергетического и пластического обмена; сдвигу соотношения жировой и мышечной массы в составе тела индивидов.*

**Ключевые слова:** центр творения здоровья (санокреаториум); санокреатологическая программа; аэробный физический тренинг в водной среде; лактатный порог; энергетический и пластический обмен.

## STRATEGY FOR DEVELOPMENT OF THE CENTRE FOR HEALTH AMELIORATION, NON-INVASIVE DISORDERS PROPHYLAXIS AND WEAKENED FUNCTIONS REHABILITATION

А.Я. Бачу

*The article deals with the preliminary development of strategic important principles for the design of centers for health creation, disease prevention and functions rehabilitation. One of the wellness programs is experimental tested based on aerobic physical training in the aquatic environment. Manifestation was obtained that the 4-week program helps optimize the functionality of the oxygen supply and gas exchange systems, balance energy and plastic metabolism, and shift the ratio of fat and muscle mass in the body of individuals.*

**Keywords:** health creation center (sanocreatorium); sanocreatological program; aerobic physical training in the aquatic environment; lactate threshold; energetic and plastic metabolism.

### Введение

В настоящее время стремительно реализуются проекты дальнейшей урбанизации населенных пунктов, реконструкции жилищного фонда, основанной на сверхвысокой плотности застройки, транспортного и пешеходного трафика, уничтожении естественного ландшафта, зеленых насаждений. Более того, внутренние воды (реки и озера), подземные воды подвергаются губительному антропогенному воздействию. Назрела серьезная социальная проблема, требующая незамедлительного

решения, поскольку многие современные реализуемые проекты оказывают значительное негативное влияние не только на экосистему водоемов и побережья, но и на общественное (публичное) здоровье населения.

Приемлемым вариантом решения этой проблемы является развитие отрасли лечебно-оздоровительного и экологического туризма в Приднестровье. Эта отрасль может и должна стать тем живительным источником, который вернет к жизни этот благодатный край и кардинальным образом изменит социально-экономичес-

кое положение его граждан. Только такое развитие представляется комплексным и требующим системного подхода. Продвижение лечебно-оздоровительного и экологического туризма привлечет внимание к рекам, водохранилищам, озерам, будут задействованы инвестиции в преобразование инфраструктуры прибрежных территорий и повышение социально-экономического и культурного уровня.

Формирование привлекательности Приднестровья, его заманчивости для потенциального туриста – это лишь одно из звеньев цепочки комплексных мероприятий. Подсказка кроется в самом названии: расположенность вдоль реки (артерии), уникальный в своем роде природный ландшафт, мирно сосуществующее местное население, сформированное на стыке славянской, романской, еврейской, тюркской культур. Даже негативное влияние на функционирование экосистемы реки, обусловленное строительством плотин и созданием искусственных водохранилищ, можно частично компенсировать рациональным использованием прибрежных зон, очень привлекательных для реализации здоровьесберегающих технологий на основе физио- и бальнеотерапии.

Цель исследования состоит в том, чтобы предварительно разработать стратегию создания центров улучшения состояния здоровья, профилактики заболеваний и реабилитации на основе проектирования санокреаториумов в прибрежной зоне реки и водохранилища и апробировать одну из санокреатологических программ.

## Материалы и методы

Для апробирования здоровьесберегающих технологий, которые планируем внедрять в прибрежные санокреаториумы, исследовали влияния физического аэробного тренинга (плавание разными стилями,

комплекс упражнений в воде) на организм 20 здоровых добровольцев – мужчины в возрасте 19–22 лет. Санокреаториум в отличие от санатория осуществляет деятельность, направленную не на купирование и лечение болезней, а на формирование здоровой, гармонически развитой личности, а значит, здорового общества. Включенные в программу исследования индивиды регулярно выполняли аэробный физический тренинг в воде не менее 3–5 раз в неделю. Для индивидуализации адаптационной (оздоровительной) программы строго учитывали интенсивность сеансов физического аэробного тренинга лиц, включенных в исследование, которую классифицировали как умеренно и высокоинтенсивную в соответствии с показателями потребления кислорода по отношению к максимальному потреблению кислорода (МПК) 70–90 %. Поскольку прямые методы определения МПК технически сложны, для массового обследования недоступны и чаще используются при тестировании высококвалифицированных спортсменов, мы применяли непрямой метод определения МПК. Для реализации комплексной схемы индивидуализации оздоровительной или реабилитационной программы строго необходим систематический мониторинг (скрининг) флуктуаций показателей систем газообмена и кровообращения, системы энергетического и пластического обеспечения функций, а также степени оксидативного стресса и активности антиоксидантных систем.

К сожалению, в наших условиях пока затруднительно выполнить комбинирование полиграфического электроэнцефалографического (ЭЭГ), электронейромиографического (ЭНМГ), электромиографического (ЭМГ) и кожногальванического (КГР) обследования для построения картины центрального утомления, нагрузки нервно-мышечного аппарата, сдвигов цикла бодрствование – сон,

психоэмоционального статуса индивида. Однако мы провели тестирование реагирования некоторых групп скелетной мускулатуры на предъявляемую физическую нагрузку, применяя систему скелетно-мышечного тестирования MES 9000 (Myotronics-Noromed Inc., США). Пульсоксиметрию (пульсовой оксиметр PULSOX-300i, KONICA MINOLTA) использовали в качестве неинвазивного способа мониторинга степени сатурации артериальной крови кислородом и индикации степени сбалансированности кислородотранспортной функции крови. Аэробные способности тестировали путем определения аэробного и анаэробного порога в динамике выполнения сеанса физического аэробного тренинга и после его завершения по перепадам уровня лактата в крови в режиме реального времени с использованием портативного анализатора лактата (EKF Diagnostics Scout 4). В качестве индикатора энергетического баланса также использовали сдвиг концентрации глюкозы, измеряемой с применением портативного глюкометра (Bionime Rightest GM300). Тестировали уровень глюкозы в крови в динамике выполнения всей программы аэробного тренинга, а также после завершения очередного сеанса. При этом мы учитывали примерный уровень употребления углеводов, жиров и белков с пищей по результатам опроса индивидов. Испытуемым было рекомендовано увеличить потребление углеводов. Также мы оценивали липидный обмен по уровню липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). Концентрации ЛПВП и ЛПНП определяли методом преципитации в условиях лаборатории. Процентные доли жировой и мышечной ткани мы осуществляли мануально путем калипометрии с применением измерительного прибора калипера электронного цифрового (КЭЦ-100-1-И-Д ТВЕС, Россия), выполняя измерения в семи зонах на теле

исследуемых индивидов. Статистический анализ выполняли методом ANOVA с применением *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Анализ существующего положения дел показал, что в Приднестровье потенциал санокреатологической деятельности не раскрыт до конца и реализуется не в полную мощь. Прежде всего недостаточно самих лечебно-оздоровительных баз, баз отдыха, рекреационных центров или аквапарков. К тому же степень привлекательности региона должна быть повышена путем создания комфортности и эстетичности руральной зоны (сельской местности). Проектируемый на побережье реки и водохранилища санокреаториум кроме всей необходимой инфраструктуры должен быть окружен благоустроенной сельской или городской застройкой.

Намечено несколько принципов создания комфортности и эстетичности руральной зоны. Они базируются на том, что потребность человека в тесном контакте с натуральным природным ландшафтом детерминирована генетически, равно как и территориальный инстинкт. Контакт с естественным природным ландшафтом, удаленным от урбанизированных зон, имеет первостепенное значение для формирования и сбережения здоровья – ментального, физического индивидуального и общественного. Однако у человека генетически закреплена также потребность в эстетическом оформлении и санитарном благоустройстве окружающего пространства, которое косвенно сигнализирует об отсутствии потенциальных угроз безопасности, аварийности, войны, катастроф, катаклизмов. Тогда как руины, замусоренность и захлапленность сигнализируют об обратном. Поэтому первый принцип организации саногенного (способствующего

шего оздоровлению) окружающего пространства – это обеспечение открытости пространства и свободного доступа к оборудованному природному ландшафту. В научной литературе это получило название «стремление к прекрасному» [1]. Именно этот принцип нарушается в урбанизированной зоне и в неправильно организованной сельской местности. Главная проблема – это закрытость и ограниченность пространства, наличие стен, ограждений, заборов, проезжей части автомагистралей. Эта проблема будет решена в условиях санокреаториумов путем максимально возможной планировки лесопарковой зоны, лишенной преград, потенциальных угроз, и внедрением экологически чистого транспорта.

Итак, первым условием практической реализации программ санокреаториумов

является обеспечение свободного доступа к естественному природному ландшафту, относительно комфортному для жизнедеятельности человека, экологически чистому, обогащенному зелеными насаждениями и наделенному необходимой инфраструктурой. В настоящее время уже существует множество архитектурных решений такой проблемы, и это работает в привлекательных мировых туристических объектах. Домики (бунгало) на сваях, далеко уходящие в море или выстроенные вдоль берега реки, водохранилища (рис. 1). Аквапарки, каскады бассейнов оборудуются таким образом, чтобы гармонично сливаться с природным ландшафтом.

Хижинки на деревьях, прозрачные домики на обрывах гор (рис. 2) также целенаправленно вписываются в окружающую экосистему.



Рис. 1. Пример конструкции домиков над водой вдоль прибрежной полосы водохранилища



Рис. 2. Прозрачный дом на обрыве скалы (Перу, Via Ferrata)

Второй базовый принцип в стратегии создания санокреаториумов – это обеспечение необходимых условий для разнообразия оздоровительных, рекреационных мероприятий, развивающих и реабилитационных процедур. Как известно, технологии восстановительной (реабилитационной) и спортивной медицины основаны на применении физических и физико-химических воздействий на организм человека разной модальности, т. е. мультимодальных. При таких физических воздействиях на организм задействуется одновременно комплекс сенсорных каналов. Активирование и модуляцию высших регуляторных нервных центров обеспечиваем восходящим потоком сенсорной сигнализации, отличающейся новизной, лишенной потенциальных угроз безопасности и насыщенной потенциальным наслаждением и удовольствием, т. е. обладающей гедоническим действием на организм. Поэтому комплексы упражнений, рекреационных или реабилитационных мероприятий осуществляются не только в оборудованных помещениях, но и непосредственно на открытом воздухе,

вблизи прибойной волны или на возвышенности для наилучшего восприятия открытого окружающего пространства. Детальный анализ циркадианной (суточной) активности современного человека позволил выявить, что около 90 % всего времени люди пребывают в закрытом помещении в окружении искусственной среды и потенциально опасных загрязнителей воздуха, воды и почвы [2, 3]. Благоприятный стимулирующий, модулирующий, развивающий и реабилитирующий комплекс физических факторов обеспечивается систематическими упражнениями (физическими, ментальными и эмоциональными). Прежде всего, в планируемую программу упражнений вводится аэробный физический тренинг. Адаптационная или реабилитационная программа на основе аэробного физического тренинга может включать в себя ходьбу, плавание, бег, греблю, спортивный танец, прыжки различной интенсивности, степ-аэробику. Все названные виды тренинга предпочтительно выполнять в лесопарковой зоне вдоль берега водохранилища, реки или непосредственно в воде. Физические

упражнения в воде можно осуществлять в акватории водохранилища, где вода обычно отличается прозрачностью благодаря большому объему воды и дренажу.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения физический тренинг выполняется не менее 3–5 раз в неделю. Такая нагрузка предусмотрена для практически здоровых лиц, имеющих базовую подготовку, т. е. для клиентов, а не для пациентов. Анаэробный силовой (резистентный) физический тренинг в условиях санокреаториума можно выполнять в тренажерном зале или на открытом воздухе, где установлены специальные тренажеры и спортивные снаряды. Создаются также условия для выполнения разнообразных комплексов проприоцептивных упражнений, направленных на развитие пластичности регуляторных нервных центров, гибкости и эластичности тканей опорно-двигательного аппарата. В стратегию создания санокреаториумов также входит оборудование на газоне, песке, гальке или в воде участков, пригодных для занятий йогой и сеансов рефлексотерапии под открытым небом. Комплексы проприоцептивных упражнений, выполняемые в водной среде, особенно приемлемы для обеспечения редуцирования гравитационной нагрузки на суставно-связочный аппарат. В санокреатологическую программу включается специальный тренинг, направленный на развитие и консолидацию сенсорно-моторной интеграции. В настоящее время технологии сенсорно-моторного тренинга достаточно интенсивно прогрессируют, требуют специального оборудования, поэтому могут быть привлекательными для инвестиций. Оборудование включает горки для развития навыков скалолазания, спусков на карабине; тарзанки; батуты; гамаки; ямы для прыжков и акробатических элементов, сенсорные комнаты, комнаты виртуаль-

ной реальности и т. п. Более полная программа оздоровления и реабилитации в условиях санокреаториума предусматривает и различные процедуры на основе физио- и бальнеотерапии. Основная задача практически реализуемых программ состоит в обеспечении как можно более разнообразного индивидуализированного тренинга, реабилитации и комфортного отдыха (рекреации).

Третий принцип требует включения в стратегию строгого соблюдения так называемой Глобальной политики питания (Global Nutrition Policy) [4, 5]. Во многих странах мира систематически осуществляется разработка научных основ и внедрение в повседневную жизнь адекватных режима и рациона питания, а также обеспечивается безопасность питания и снабжение питьевой водой. В настоящее время это входит в ряд приоритетных задач государственных программ общественного здравоохранения. Главными причинами все более серьезного отношения к питанию в этих государственных программах являются достаточно широкое распространение в обществе ожирения, нарушений обмена веществ, расстройств нейроэндокринных регуляторных механизмов, сахарного диабета 2-го типа и заболеваний желудочно-кишечного тракта. В глобальном масштабе действует Всемирная продовольственная программа (World Food Programme, WFP), которая, в частности, предусматривает обязательное обеспечение сбалансированного и адекватного питания населения разных возрастных категорий с низкими и средними доходами [6].

Четвертый принцип в стратегии создания центров улучшения здоровья состоит в строгой персонализации адаптационной, лечебно-оздоровительной или реабилитационной программы, которая базируется на профессиональном современном лабораторном мониторинге или скрининге

морфофункционального психоэмоционального статуса клиента или пациента. Для этой цели санокреаториумы оснащаются специализированными лабораториями или диагностическими центрами (пунктами), обладающими техническими возможностями проводить комбинированный комплексный мониторинг состояния нервно-мышечного аппарата; психо-эмоционального статуса; сбалансированности обмена веществ (углеводного, липидного и протеинового); аэробных способностей организма; состава тела (соотношения мышечной, жировой, костной ткани и воды; биомеханических особенностей локомоторной деятельности; цикла «бодрствование – сон» и наличия нарушений сна и т. д. Соблюдение четвертого принципа – это наиболее фундаментальная и наукоемкая составляющая стратегии создания санокреаториумов, поскольку любое физическое или психическое воздействие на организм при определенных условиях может быть дистрессогенным, повреждающим и патогенным.

В ходе апробации одной из санокреатологических программ, базирующейся на аэробном физическом тренинге, на 5, 15 и 30-й дни выявили у обследованных лиц достоверный прирост величины максимального потребления кислорода (МПК,  $VO_{2max}$ ) и его линейную зависимость от частоты сердечных сокращений (рис. 3).

Результаты определения МПК также демонстрируют, что выполнение индивидуальной санокреатологической программы на основе аэробного физического тренинга позволяет обеспечить не только поддержание, но и прирост аэробных способностей организма – в среднем от показателей: максимальная ЧСС (уд/мин) –  $181 \pm 6$ ; нагрузочная ЧСС (уд/мин) –  $80,1 \pm 3,2$ ; МПК (мл/мин/кг) –  $40,4 \pm 3,2$  – до показателей после завершения программы:  $191 \pm 6^*$ ;  $88,4 \pm 3,6$  и  $72,4 \pm 1,3^*$ , соответственно (\* –  $P < 0,05$ ).

Степень насыщения периферической циркулирующей крови кислородом ( $SpO_2$ ) в состоянии покоя после реализации оздоровительной программы становится выше, чем до начала программы аэробного фи-

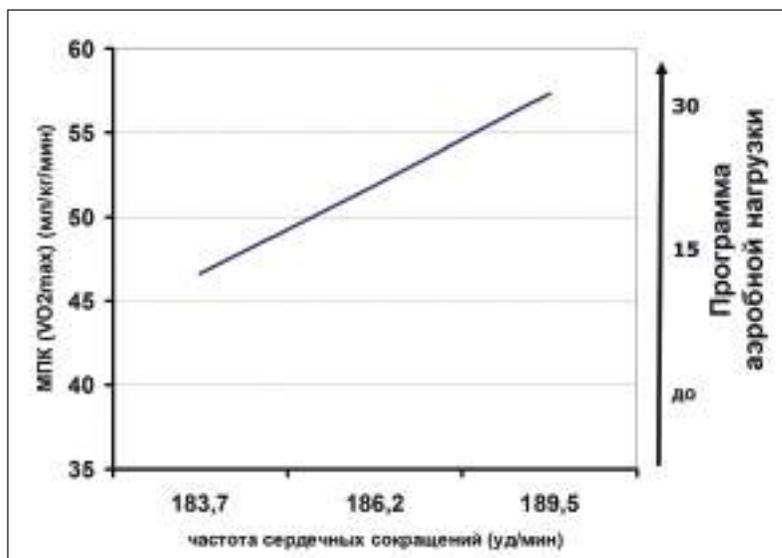


Рис. 3. Графическая презентация линейной зависимости между величиной МПК и частотой сердечных сокращений

зического тренинга на основе плавания. Например, в наших условиях величина  $SpO_2$  возросла от  $93,1 \pm 0,6$  до  $97,9 \pm 0,2$  % ( $P < 0,05$ ) после окончания программы адаптации (рис. 4).

Мониторинг уровня лактата при проведении оздоровительных программ в условиях санокреаториума позволил нам осуществить объективное определение индивидуальной аэробной зоны (между аэробным и анаэробным порогами), которая используется как наиболее оптимальная для индивидуально подобранного аэробного тренинга умеренной интенсивности. Результаты определения уровня лактата продемонстрировали, что реализация санокреатологической программы позволяет повысить лактатный порог и расширить индивидуальную оптимальную зону для тренинга.

Апробация примененной санокреатологической программы свидетельствует о

том, что аэробный тренинг существенно сказывается на балансе энергетического и пластического обмена в организме, увеличивая энергопотребление и энергопродукцию в активно работающей скелетной мускулатуре. Это подтверждает и определение состава тела, которое доказало, что процент жировой массы после завершения программы статистически достоверно уменьшается на фоне увеличения мышечной массы. Жировая масса абс. (кг) составляла  $11,56 \pm 0,98$ ; мышечная масса абс. (кг) –  $66,75 \pm 1,13$ ; жировая масса относ. (%) –  $14,8 \pm 1,1$ ; мышечная масса относ. (%) –  $85,2 \pm 4,3$ . После реализации программы показатели состава тела претерпели изменения: жировая масса абс. (кг) –  $10,11 \pm 0,98^*$ ; мышечная масса абс. (кг) –  $68,18 \pm 0,98^*$ ; жировая масса относ. (%) –  $12,9 \pm 1,1$ ; мышечная масса относ. (%) –  $87,1 \pm 4,3$ . Электрофизиологическое тестирование на основе электронейроми-

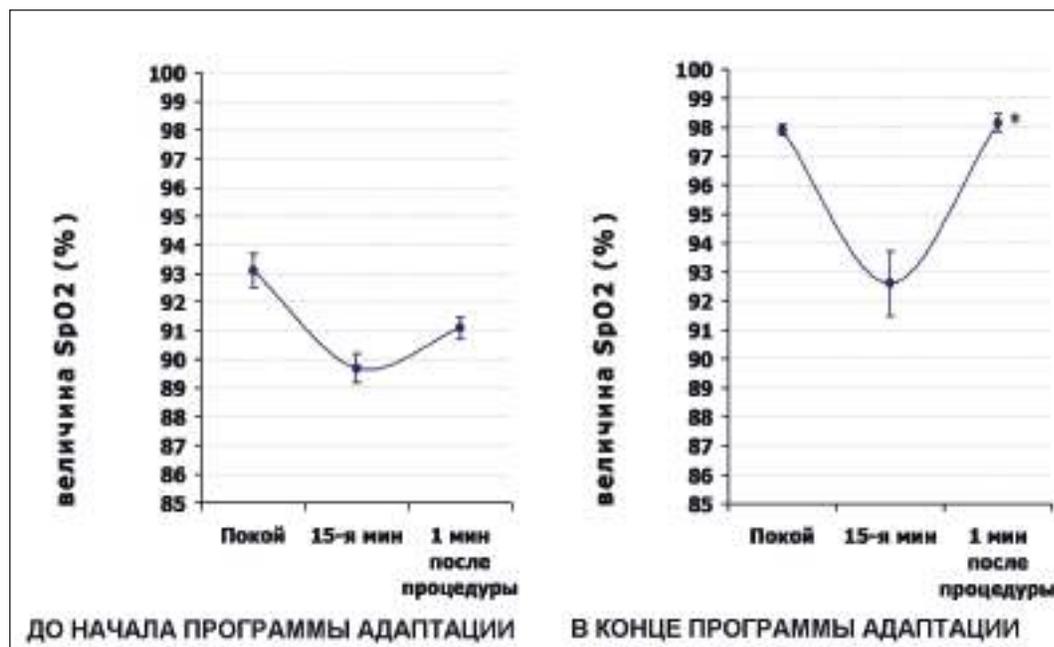


Рис. 4. Эффект санокреатологической программы адаптации на степень насыщения крови кислородом

ографии и электромиографии позволило контролировать утомляемость нервно-мышечного аппарата и обнаружить, что после завершения оздоровительной программы увеличиваются амплитуды М-ответов, сокращается их латентный период на верхней конечности: *m. abductor pollicis brevis*; *m. flexor pollicis brevis*; на нижней конечности: *m. vastus lateralis*; *m. tibialis anterior*. Также выявлено повышение скорости проведения возбуждения по срединному нерву (*n. medianus*) на верхней конечности, по *n. femoralis* (L2, L3 и L4) и *n. peroneus (fibularis) profundus* (L4, L5 и S1) – на нижней конечности.

Полученные результаты позволяют предположить, что апробируемая санокреатологическая программа адаптации, основанная на аэробном физическом тренинге, оказывает существенное балансирующее действие на процессы энергопродукции, углеводный и липидный обмен на фоне повышения аэробных способностей организма и морфофункционального статуса опорно-двигательного аппарата.

## Цитированная литература

1. **Breed, M. D.** Both Environment and Genetic Makeup Influence Behavior. Department of Ecology & Evolutionary Biology, University of Colorado at Boulder / M. D. Breed // Ed. Nature Education. – 2010.
2. **Klepeis, N. E.** The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants / N. E. Klepeis, V. C. Nelson // Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology. – 2001. – № 11. – P. 231–252.
3. Report on The Environment // United States Environmental Protection Agency. – 2018. – URL: [www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/introduction-indoor-air-quality](http://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/introduction-indoor-air-quality)
4. Global Nutrition Policy Review 2016–2017. – Ed. World Health Organization. – 2018.
5. Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief. – Ed. Department of Nutrition for Health and Development. World Health Organization. – 2014.
6. Student Nutrition Program. Nutrition Guidelines. Ministry of Children and Youth Services. – Ed. Queen's Printer for Ontario. – 2016.

УДК 544.165: 615.917

## РАЗРАБОТКА ГИБРИДНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О.В. Тиньков, В.В. Люленова, В.Ю. Григорьев

Выявлено, что наиболее перспективными противоопухолевыми препаратами являются ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), влияющие на рост раковых клеток, а также ингибиторы VEGFR-2, которые снижают кровоснабжение опухоли, приводя к ее гибели.

Разработаны адекватные модели Количественной Связи Структура–Активность (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) для ингибиторов HDAC, VEGFR-2 и роста клеток рака молочной железы MCF-7. Полученные QSAR модели использованы для виртуального скрининга (отбора) перспективных соединений с целью последующего синтеза и испытаний.

**Ключевые слова:** противоопухолевые агенты, молекулярные дескрипторы, машинное обучение, виртуальный скрининг.

---

**DEVELOPMENT OF HYBRID ANTI-CANCER DRUGS**

---

*O.V. Tinkov, V.V. Lyulenkova, V.Yu. Grigoriev*

*It is detected that the most effective anti-cancer drugs are inhibitors histone deacetylase (HDACi). The most promising anti-tumor drugs are histone deacetylase inhibitors (HDACi), which affect the growth of cancer cells, as well as VEGFR-2 inhibitors, which reduce the blood supply to the tumor, leading to its death.*

*The study developed adequate models of Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) for HDAC, VEGFR-2 inhibitors and MCF-7 breast cancer cell growth. The resulting QSAR models are used for virtual screening (selection) of promising compounds for subsequent synthesis and testing.*

**Keywords:** *antitumor agents, molecular descriptors, machine learning, virtual screening.*

Разработка противоопухолевых лекарственных препаратов является одним из перспективных направлений современной медицинской науки.

На сегодняшний день в качестве современного подхода к созданию противоопухолевых агентов рассматривается разработка гибридных препаратов, состоящих из двух или более активных функциональных групп (фармакофоров), действующих через несколько физиологических мишеней [1]. Концепция гибридных лекарственных препаратов подробно освещена в исследованиях [2, 3].

Среди важнейших противоопухолевых агентов выделяют ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi), например производные гидроксамовой кислоты (Вориностат, Ромидепсин, Белиностат), которые индуцируют апоптоз, арест клеточного цикла, дифференцировку, старение клеток при некоторых видах рака [4, 5].

Другой важнейшей физиологической мишенью в противоопухолевой терапии выступают рецепторные тирозинкиназы VEGFR-1, 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Блокирование данного сигнального пути снижает ангиогенез опухоли, приводя к нехватке питательных веществ и кислорода в опухолевых клетках. Среди ингибиторов VEGF можно выделить Вандетаниб, Седираниб, представляющие производные хиназолина [6, 7, 8].

Относительно недавно опубликован ряд примеров бифункциональных VEGFR-2–HDAC ингибиторов [9, 10].

Таким образом, перспективным является разработка бифункциональных препаратов на основе двух фармакофоров – хиназолинов и гидроксамовых кислот, одновременно ингибирующих VEGFR-2 и HDAC.

С учетом высокой стоимости и сложности разработки новых физиологически активных соединений актуальными являются методы Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) [11, 27].

В публикациях [12, 13] рассматривается применение QSAR моделирования для создания ингибиторов HDACs. Успешно использованы методы 3D-QSAR (ComFA, CoMSIA) в сочетании с молекулярным докингом.

Однако метод ComFA имеет определенные трудности, связанные с выравниванием трехмерных структур [14]. Применяемые регрессионные методы анализа данных (MLR, PLS) [15] обеспечивают адекватные результаты только при линейной связи между структурой и активностью / свойством. Одним из путей преодоления данного недостатка является применение методов машинного обучения. В публикации [16] авторы использовали метод k-ближайших соседей (k-nearest neighbor algorithm, kNN). Кроме этого, применяемые в большинстве QSAR моделей дескрипторы, например рассчитываемые программой Dragon v.6.0, не дают возможность проводить интерпретацию, результаты которой могут быть использо-

ваны при целенаправленном молекулярном дизайне.

В некоторых случаях [17, 18] авторы не приводят обязательных статистических характеристик моделей.

К сожалению, в большинстве разработанных QSAR моделей ингибиторов VEGFR-1, 2 [19–26] выявлены указанные ограничения и проблемы.

В ходе литературного анализа не было найдено публикаций, целью которых являлась разработка QSAR моделей бифункциональных VEGFR-2/HDAC ингибиторов, содержащих фрагменты хинозалинового цикла и гидроксамовые кислоты.

### Задачи исследования

1) разработка QSAR моделей гибридных VEGFR-2/HDAC ингибиторов, содержащих фрагменты хинозалинового цикла и гидроксамовые кислоты;

2) идентификация молекулярных фрагментов, оказывающих наибольшее влияние VEGFR-2–HDAC ингибиторную активность;

3) на основе полученных QSAR моделей проведение рационального молекулярного дизайна и виртуального скрининга соединений с целью определения наиболее перспективных структур для синтеза и дальнейших *in vitro* и *in vivo* исследований.

### Методика

Основой формирования наборов данных для QSAR моделирования послужили публикации [9, 10], в которых приведены экспериментальные характеристики в отношении трех видов активностей:

1) ингибирование HDAC (isoforms);

2) ингибирование VEGFR-2;

3) ингибирование роста клеток рака молочной железы MCF-7.

Выборки были объединены по соответствующим видам активностей.

Приведенные экспериментальные значения активностей в виде концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ , nM или  $\mu$ M) были преобразованы в наиболее общепринятый в QSAR анализе отрицательный десятичный логарифм указанной величины ( $pIC_{50}$ ) по формуле:

$$pIC_{50} = -\log_{10}(IC_{50}). \quad (1)$$

Для оценки предсказательной способности QSAR моделей первоначальный интегрированный набор по каждому виду активности разделяли на обучающую (ws) и тестовую (ts) выборки.

«ChemAxon Standardizer» использовали для стандартизации структур. Для построения моделей рассчитывали 2D симплексные дескрипторы (СД) [28]. Структурная интерпретация при использовании симплексных дескрипторов проводилась согласно рассмотренному ранее алгоритму [29].

Для моделирования с использованием симплексных дескрипторов применялся пакет «Scikit-learn», в котором интегрирован метод машинного обучения – метод опорных векторов (Support Vector Machine, SVM) [30]. Для внутренней валидации использовали пятикратную кросс-валидацию (5-folds) [31]. Также рассчитывали вхождение соединений в область применимости (applicability domain, AD) [32]. Данный подход для QSAR моделирования разработан в виде программы «SPCI», которая находится в свободном доступе [33].

Для сравнительного исследования предсказательной способности QSAR моделей, разработанных при помощи симплексных дескрипторов, использовали интернет-ресурс «OCHEM» [34]. В данном случае при моделировании выбирались дескрипторы PyDescriptor (ПД) [35] и метод экстремального градиентного бустинга [36]. Помимо этого для сравнительного

анализа при моделировании также были использованы физико-химические дескрипторы, рассчитываемые программой HUBOT [37]. Разработка QSAR моделей при использовании данных дескрипторов проводилась с помощью метода случайного леса (Random forest, RF) [38].

Качество прогнозов моделей оценивалось коэффициентом детерминации ( $Q^2$ ):

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_i (y_i - y_{mean})^2} \quad (2),$$

а также среднеквадратичной ошибкой (RMSE):

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (y_i - \hat{y}_i)^2}{m - 1}} \quad (3),$$

где коэффициент детерминации  $y_i$  – экспериментальное значение активности для  $i$ -го соединения,  $\hat{y}_i$  – рассчитанное значение активности для  $i$ -го соединения,  $y_{mean}$  – среднее значение экспериментальной активности,  $m$  – количество соединений в обучающей / тестовой выборке.

## Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены статистические показатели QSAR моделей, из которых видно, что построены приемлемые QSAR модели со схожей предсказательной способностью.

Одним из важнейших принципов QSAR моделирования в соответствии с рекомендациями экспертной группы Организации экономического сотрудничества и развития является интерпретация разработанной модели. К сожалению, значительная часть дескрипторов не позволяет проводить структурную интерпретацию. В связи с этим

использование симплексных дескрипторов является несомненным преимуществом.

Для интерпретации отобраны молекулярные фрагменты (заместители) использованные в публикациях [9, 10] в качестве изменяемого параметра с сохранением молекулярного остова, состоящего из гидроксамовой кислоты и N-фенил-4-аминохиназолина. Согласно проведенной интерпретации одновременно в указанные три вида активности значительный вклад вносят пентильная группа (особенно для HDAC, MCF-7), бром в *para* и *meta* положениях (относительно атома азота в N-фенильном фрагменте), хлор в *ortho* и *para* положениях (относительно атома азота в N-хлорфенильном фрагменте), а также пропильная группа (особенно для VEGFR-2). Закономерности находят подтверждение в исследованиях [9, 10], в которых осуществлен качественный анализ влияния структуры ингибиторов HDAC, VEGFR-2, MCF-7 на их активность.

Учитывая выявленную тенденцию и данные разработанных ранее фармакофорных моделей, нами был проведен рациональный молекулярный дизайн и предложен ряд структур (**7a-c**), которые согласно спрогнозированным значениям обладают сопоставимой активностью с наилучшим соединением) [9, 10]. В табл. 2 для сравнительного анализа приведены экспериментальные значения соединений **6fd** и **6l** согласно исследованиям.

Смоделированные нами соединения **7a**, **7b**, **7c** согласно расчетам обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к HDAC и MCF-7 по сравнению с Вандетанибом и Вориностатом и значительной активностью по отношению к киназе VEGFR-2, что дает возможность их предлагать как перспективные гибридные VEGFR-2 – HDAC ингибиторы.

Кроме этого, для определения наиболее перспективных гибридных ингибиторов был проведен виртуальный скрининг

300 структур с помощью моделей, разработанных экспертной системой OCHEM.

В ходе виртуального скрининга были отобраны соединения, соответствующие условиям:

1) спрогнозированные значения  $pIC_{50}$  для MCF-7 больше 5.4, для HDAC – 7.9. Указанный лимит детерминирован экспериментально определенными в публикации [10] значениями активностей лекарственного препарата Вориностат;

2) 5 соединений с наилучшим значением  $pIC_{50}$  для VEGFR-2.

Наиболее перспективные соединения приведены в табл. 3.

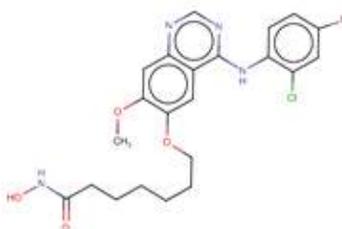
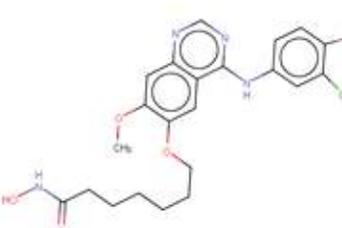
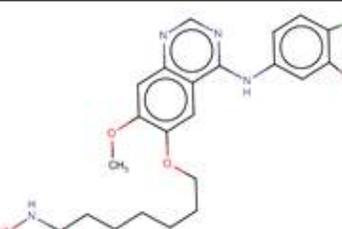
Таблица 1

Статистические показатели QSAR моделей

Вид активности	Дескрипторы для разработки QSAR модели	$Q^2$	RMSE	$Q^2_{\text{test}}$	RMSE <sub>test</sub>
HDAC	СД	0.9	0.2	0.7	0.4
	ПД	0.8	0.4	0.7	0.5
	НУВОТ	0.9	0.2	0.7	0.5
VEGFR-2	СД	0.5	0.3	0.6	0.3
	ПД	0.6	0.3	0.9	0.2
	НУВОТ	0.5	0.3	0.9	0.1
MCF-7	СД	0.7	0.4	0.9	0.2
	ПД	0.7	0.4	0.8	0.3
	НУВОТ	0.8	0.3	0.9	0.2

Таблица 2

Результаты целенаправленного молекулярного дизайна

Название	Соединение	Спрогнозированные значения, $pIC_{50}$					
		HDAC		VEGFR-2		MCF-7	
		СД	ПД	СД	ПД	СД	ПД
7a		8.2	8.2	6.0	6.6	5.7	5.9
7b		8.4	8.3	6.5	6.3	5.7	5.9
7c		8.3	8.3	6.5	6.3	5.7	5.9

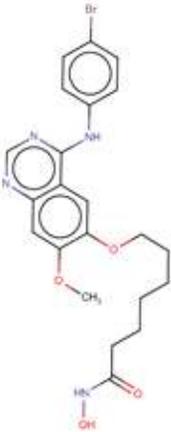
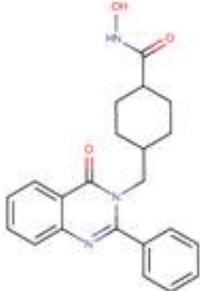
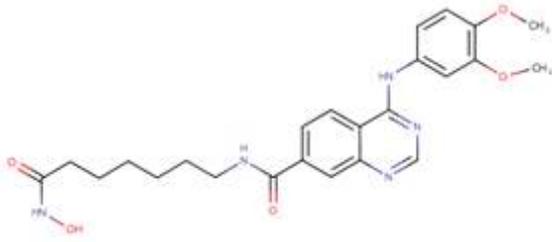
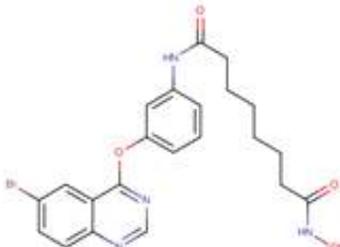
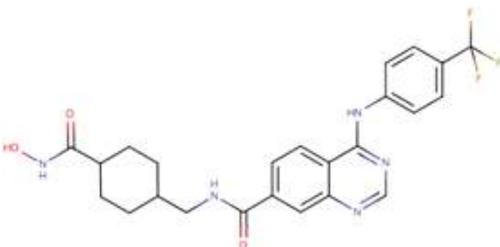
Название	Соединение	Спрогнозированные значения, $pIC_{50}$					
		HDAC		VEGFR-2		MCF-7	
		СД	ПД	СД	ПД	СД	ПД
6fd		8.7		7.2		6.1	

Таблица 3

## Результаты виртуального скрининга

№ п/п	Структура	Рассчитанное значение $pIC_{50}$		
		HDAC	VEGFR-2	MCF-7
1		8.0	6.6	5.5
2		8.0	6.6	5.4

№ п/п	Структура	Рассчитанное значение $pIC_{50}$		
		HDAC	VEGFR-2	MCF-7
3		8.1	6.6	5.5
4		8.0	6.5	5.8
5		8.0	6.5	5.4

Для всех приведенных в табл. 3 структур с помощью программы «Marvin Sketch v. 18.8.0» (<https://chemaxon.com/products/marvin>) была проведена проверка наличия структур в базе данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), при этом данные соединения не были идентифицированы, что свидетельствует об их новизне.

## Выводы

В ходе выполненных расчетных экспериментов:

- разработаны высококачественные математические QSAR модели, обладающие приемлемой предсказательной способностью;

- проведена интерпретация, которая позволила количественно описать и ранжировать молекулярные фрагменты, устойчиво повышающие ингибирующую активность в отношении MCF-7, VEGFR-2 и HDAC.

- предложены пять перспективных гибридных VEGFR-2/HDAC ингибиторов, которые планируется синтезировать для определения их физиологической активности.

## Цитированная литература

1. **Berube, G.** An overview of molecular hybrids in drug discovery/ G. Berube // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2016. – Vol. 11. – No 3. – P. 281–305.2.

2. **Morphy, R.** Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm / R. Morphy, Z. Rankovic // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 48. – No 21. – P. 6523–6543.
3. **Meunier, B.** Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? / B. Meunier // *Accounts of Chemical Research*. – 2008. – Vol. 41. – No 1. – P. 69–77.
4. **Johnstone, R. W.** Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer / R. W. Johnstone // *Nat. Rev. Drug DiscoVery* – 2002 – Vol. 1 – P. 287–299.
5. **West, A. C.** New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment / A. C. West, R. W. Johnstone // *J Clin Invest*. – 2014 – Vol. 124. – P. 30–39.
6. **Paris, M.** Histone deacetylase inhibitors: from bench to clinic / M. Paris, M. Porcelloni, M. Binaschi [et al.] // *J Med Chem*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1505–1529.
7. **Wells, S. A.** Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer / S. A. Wells, J. E. Gosnell, R. F. Gagel [et al.] // *J. Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28 – P. 767–772.
8. **Liu, J. F.** Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 study / J. F. Liu, W. T. Barry, M. Birrer [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 1207–1214.
9. **Peng, F. W.** Hybrids from 4-anilinoquinazoline and hydroxamic acid as dual inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor–2 and histone deacetylase / F. W. Peng, T. T. Wu, Z. W. Ren [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – Vol. 25. – No 22. – P. 5137–5141.
10. **Peng, F. W.** Design, synthesis and biological evaluation of N-phenylquinazolin–4-amine hybrids as dual inhibitors of VEGFR–2 and HDAC / F. W. Peng, J. Xuan, T. T. Wu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 109. – P. 1–12.
11. **Зефирова, Н. С.** Рациональный дизайн лекарств / Н. С. Зефирова, О. Н. Зефирова. – Текст непосредственный // *Химия и Жизнь*. – 2004. – № 11. – С. 6–9.
12. **Pham-The, H.** Quantitative structure-activity relationship analysis and virtual screening studies for identifying HDAC2 inhibitors from known HDAC bioactive chemical libraries / H. Pham-The, G. Casañola-Martin, K. Diéguez-Santana [et al.] // *SAR QSAR Environ Res*. – 2017. – Vol. 28 (3). – P. 199–220.
13. **Tang, H.** Novel inhibitors of human histone deacetylase (HDAC) identified by QSAR modeling of known inhibitors, virtual screening, and experimental validation / H. Tang, X. S. Wang, X. P. Huang [et al.] // *J. Chem Inf Model*. – 2009. – Vol. 49 (2). – P. 461–76.
14. **Debnath, A. K.** Mechanistic interpretation of the genotoxicity of nitrofurans (antibacterial agents) using quantitative structure activity relationships and comparative molecular field analysis / A. K. Debnath, C. Hansch, K. H. Kim [et al.] // *J. Med Chem*. – 1993. – Vol. 36. – P. 1007–1016.
15. **Aihua, X.** Quantitative structure-activity relationship study of histone deacetylase inhibitors / X. Aihua, L. Chenzhong, L. Zhibin [et al.] // *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*. – 2004. – Vol. 4. – P. 273–299.
16. **Zhao, L.** A novel two-step QSAR modeling work flow to predict selectivity and activity of HDAC inhibitors / L. Zhao, Y. Xiang, J. Song [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. – 2013. – Vol. 23. – P. 929–933.
17. **Ragno, R.** Class II-selective histone deacetylase inhibitors. Part 2: alignment-independent GRIND 3-D QSAR, homology and docking studies / R. Ragno, S. Simeoni, D. Rotili [et al.] // *Eur. J. Med. Chem*. – 2008. – Vol. 43. – P. 621–632.
18. **Ragno, R.** 3-D QSAR studies on histone deacetylase inhibitors. A GOLPE/GRID approach on different series of compounds / R. Ragno, S. Simeoni, S. Valente [et al.] // *J. Chem. Inf. Model*. – 2006. – Vol. 46. – P. 1420–1430.
19. **Saeed, M. E.** Quantitative Structure-Activity Relationship and Molecular Docking of Artemisinin Derivatives to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 / M. E. Saeed, O. Kadioglu, E. J. Seo [et al.] // *Anticancer Research*. – 2015. – Vol. 35. – P. 1929–1934.

20. **Patel, A.** QSAR Study on N- (Aryl)-4- (Azolyethyl) Thiazole-5-Carboxamides: Novel Potent Inhibitors of VEGF Receptors I and II / A. Patel, C. Karthikeyan, N. S. Moorthy [et al.] // *Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 5. – P. 455–461.
21. **Patel, A.** QSAR Study on Hetaryl Imidazoles: A Novel Dual Inhibitor of VEGF Receptors I and II / A. Patel, C. Karthikeyan, Moorthy N. S. [et al.] // *Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 6. – P. 24–29.
22. **Ugale, V. G.** Molecular modeling studies of quinoline derivatives as VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitors using pharmacophore based 3D QSAR and docking approach / V. G. Ugale, M. H. Patel, S. J. Surana // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 10. – P. S1980–S2003.
23. **Ul-Haq, Z.** Ligand-Based 3D-QSAR Studies of Diaryl Acylsulfonamide Analogues as Human Umbilical Vein Endothelial Cells Inhibitors Stimulated by VEGF / Z. Ul-Haq, U. Mahmood, S. Reza [et al.] // *Chem Biol Drug Des.* – 2011. – Vol. 77. – P. 288–294.
24. **Deeb, O.** Exploring QSARs of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) tyrosine kinase inhibitors by MLR, PLS and PC-ANN / O. Deeb, S. Jawabreh, M. Goodarzi // *Curr Pharm Des.* – 2013. – Vol. 19 (12). – P. 2237–2244.
25. **Reid, T. E.** Cheminformatic-based Drug Discovery of Human Tyrosine Kinase Inhibitors / T. E. Reid, J. M. Fortunak, A. Wutoh [et al.] // *Curr Top Med Chem.* – 2016. – 16 (13). – P. 1452–1462.
26. **Sharma, B. K.** A quantitative structure-activity relationship study of novel, potent, orally active, selective VEGFR-2 and PDGFR $\alpha$  tyrosine kinase inhibitors: Derivatives of N-Phenyl-N0 -{4-(4-quinolyloxy)phenyl}urea as antitumor agents / B. K. Sharma, S. K. Sharma, P. Singh [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 168–173.
27. **Люленова, В. В.** Использование компьютерных технологий и моделирования в фармации / В. В. Люленова, О. Г. Колумбин, Т. В. Башкагова. – Текст : непосредственный // Материалы XI Международной конференции «Математическое моделирование в образовании, науке и производстве». – Тирасполь, 2019. – С. 123–127.
28. **Polishchuk, P. G.** Simplex representation of molecular structure - a chemoinformatic tool for calculation of simplex descriptors / P. G. Polishchuk. – URL: <https://github.com/DrrDom/sirms>.
29. **Polishchuk, P. G.** Universal Approach for Structural Interpretation of QSAR/QSPR Models. / P. G. Polishchuk, V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko [et al.] // *Molecular Informatics*. – 2013. – Vol. 32. – P. 843–853.
30. **Cristianini, N.** An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods / N. Cristianini, J. Shawe-Taylor. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – P. 189.
31. **Григорьев, В. Ю.** Количественные модели «структура-свойство» органических соединений / В. Ю. Григорьев: диссертация ... доктора химических наук: 02.00.03, 02.00.04. – Черноголовка, 2013. – 324 с.
32. **Cronin, M. T. D.** Quantitative structure-activity relationships (QSARs) – applications and methodology / M. T. D. Cronin // *Recent Advances in QSAR Studies*. – London: Springer, 2010. – P. 8.
33. [http://qsar4u.com/pages/sirms\\_qsar.php](http://qsar4u.com/pages/sirms_qsar.php)
34. (<https://ochem.eu>)
35. **Masand, V. H.** PyDescriptor: A New PyMOL Plugin for Calculating Thousands of Easily Understandable Molecular Descriptors / V. H. Masand, V. Rastija // *Chemom. Intell. Lab. Syst.* – 2017. – Vol. 169. – P. 12–18.
36. **Sheridan, R. P.** Extreme Gradient Boosting as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships / R. P. Sheridan, W. M. Wang, A. Liaw // *J. Chem. Inf. Model.* – 2016. – Vol. 56. – P. 2353–2360.
35. **Raevsky, O. A.** Complete Thermodynamic De-scription of H-Bonding in the Framework of Multiplicative Approach / O. A. Raevsky, V. Yu. Grigor'ev, D. B. Kireev [et al.] // *Quant. Struct.-Act. Relat.* – 1992. – Vol. 11. – P. 49–63.
36. **Svetnik, V.** Random forest: a classification and regression tool for compound classification and QSAR modeling / V. Svetnik, A. Liaw, C. Tong [et al.] // *J. Chem Inf Comput Sci.* – 2003. – Vol. 43. – P. 1947–1958.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦЕВТИКЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.Л. Малаештян, В.В. Люленова

*Обсуждаются главные направления наномедицинских исследований, потенциал и преимущества применения нанолечков. Рассматривается возможность применения металл-органических каркасных структур (МОКС) в качестве транспортеров лекарств. Исследуется возможность использования гибридных пористых материалов на основе циркония как целевых транспортеров лекарств. Получены монокристаллы гексаядерного кластера циркония, которые могут использоваться в качестве исходного соединения для синтеза наноразмерных МОКС.*

**Ключевые слова:** нанотехнологии, нанолечков, фармацевтика, наномедицина, металл-органические соединения, цирконий.

## THE USE OF NANOTECHNOLOGY IN PHARMACEUTICALS FOR THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS

Yu.L. Malaeshtyan, V.V. Lyulenova

*The article discusses the main directions of nanomedical research, the potential and advantages of using nanomedicines. The possibility of using metal-organic framework structures (MOFs) as drug transporters is considered. The possibility of using hybrid porous materials based on zirconium as target drug transporters is investigated. Single crystals of a zirconium hexanuclear cluster have been obtained, which can be used as the starting compound for the synthesis of nanoscale MOFs.*

**Keywords:** nanotechnology, nanodrugs, pharmacy, nanomedicine, MOFs, zirconium.

### Введение

В настоящее время наблюдается рост числа публикаций и исследований, посвященных новому разделу медицинских знаний – наномедицине. Главными направлениями наномедицинских исследований являются:

- доставка лекарственных препаратов в поврежденные ткани;
- изучение диагностических подходов, повышение чувствительности и решающей способности методов лабораторной диагностики.

В последние годы активно разрабатываются нанолечков, оказывающие таргентное, или точечное, воздействие на организм, способные лечить только орган, который поражен, не влияя на другие органы или ткани.

Нанотехнологии широко применяются для доставки лекарственных средств, что является особенно актуальным для терапии онкологических заболеваний, патологии нервной и сердечно-сосудистой систем, в спортивной медицине.

Сегодня, в экспериментальной и клинической фармакологии используют такие наноструктуры, как фуллерены, нанотрубки, дендримеры, липосомы, нанокластеры. Наночастицы обладают антиоксидантными, антибластомными свойствами, структурируют воду, повышают синтез АТФ, усиливают восприимчивость к лекарственным препаратам, ускоряют реакции и метаболизм лекарственных средств в организме [1].

Большое внимание ученые уделяют фосфолипидам, наночастицы которых применяются для введения вакцин и лекарственных соединений. Лекарственные средства

нового поколения обеспечивают постепенное дробное поступление лекарств в строго определенные органы или клетки-мишени и оптимизируют фармакологические свойства лекарственного вещества. Разработанные системы доставки используются в эндокринологии, кардиологии, пульмонологии, онкологии и других областях.

Нанотехнологии применяются как для создания новых лекарственных средств, так и для совершенствования хорошо известных препаратов с целью повышения эффективности их действия, улучшения биодоступности и уменьшения побочных эффектов. Синтезируются наноносители с высокой способностью к проникновению активных компонентов внутрь клетки, что улучшает фармакокинетические показатели и возможность создания альтернативных лекарственных форм, а также переход от инъекционных форм препаратов к назальной и трансдермальной [2].

Например, нанотрубки можно использовать как микроскопические контейнеры для транспорта многих химически или биологически активных веществ: белков, ядовитых газов, компонентов топлива и даже расплавленных металлов. Нанотрубки обладают повышенным сродством с липидными структурами, они способны образовывать стабильные комплексы с пептидами и ДНК-олигонуклеотидами и даже инкапсулировать эти молекулы. Совокупность указанных свойств обуславливает их применение в виде эффективных систем доставки вакцин и генетического материала.

К неорганическим наночастицам, одному из важнейших классов нанопереносчиков, относятся соединения оксида кремния, а также различных металлов (золота, серебра, платины). Наночастица может иметь кремниевое ядро и внешнюю оболочку, сформированную атомами металла. Использование металлов позволяет создавать переносчики, обладающие рядом уникальных свойств. Так, их актив-

ность может регулироваться термическим воздействием (инфракрасное излучение), а также изменением магнитного поля. В случае гетерогенных твердофазных композитов, например наночастиц металла на поверхности пористого носителя, вследствие их взаимодействия появляются новые свойства. Самыми распространенными платформенными технологиями являются микрокапсулирование, а также технологии получения матричных, многослойных, оболочечных таблеток и капсул.

## Методика

Для синтеза гетерогенных твердофазных композитов используют металл-органические каркасные структуры (МОКС), известные под названием MOFs (*metal-organic frameworks*). Их получают из органических мостиковых лигандов, которые связывают металлические центры.

Из-за легкого производства при низких затратах МОКС привлекают многих исследователей для изучения их новых биохимических свойств для наномедицинских применений [3]. Так, например, наночастицы МОКС на основе циркония (Zr) могут быть получены путем смешивания определенного соотношения соединения Zr и органического линкера в диметилформамид (DMF) и инкубации в течение нескольких часов при слегка повышенной температуре [4]. Синтез традиционных неорганических коллоидных наночастиц требует использования гидрофобных органических растворителей и высокой температуры для достижения хорошего качества. При синтезе же наноразмерных МОКС обычно не требуется сверхвысокая температура или длительный органический синтез. Благодаря этому преимуществу можно легко получать различные наночастицы МОКС для дальнейших биохимических исследований. Ранние биомедицинские исследования МОКС были в

основном направлены на доставку лекарств с использованием МОКС в качестве носителя [5]. В нашей предыдущей статье мы в виде краткого обзора описали, какие еще существуют возможности использования МОКС для транспортировки лекарств [6].

Но МОКС может использоваться в медицине и для других целей, например в фотодинамической терапии. Такое неинвазивное лечение, вызывает огромный интерес благодаря меньшему количеству вредных побочных эффектов [7]. В 2014 году первая группа наноструктурных наночастиц, использованная для фотодинамической терапии, была представлена группой Лин [8].

Нанопластинку на основе гафния (Hf) (Hf-МОКС) диаметром 100 нм и толщиной 10 нм готовили с использованием сольвотермического метода посредством координации между Hf и 5,15-ди-(*p*-бензоато)-порфирина. Этот Hf-МОКС показал по меньшей мере двукратное увеличение выделения  $^1\text{O}_2$  по сравнению со свободным порфирином.

В 2016 г. группа Чжоу разработала управляемый по размеру синтез порфириновой МОКС на основе Zr (Zr-МОКС) для целевой фотодинамической терапии [9]. Широкий диапазон размеров Zr-МОКС с точным контролем был подготовлен для зависящего от размера клеточного поглощения и фотодинамической терапии. Исследования внутриклеточной цитотоксичности показали, что 90 нм наночастицы Zr-МОКС демонстрируют лучшую эффективность фотодинамической терапии.

В случае МОКС на основе Zr карбоксилата, как и фосфоната, могут образовывать координационные связи с цирконием, перекрывающая лиганд на поверхности циркониевого соединения. Однако сродство связывания между Zr и фосфонатом сильнее, чем между Zr и карбоксилатом. Группа Farha продемонстрировала, что как карбоксилатные, так и фосфонатные концевые лиганды могут быть включены на поверхность NU-1000 [10].

Тем не менее дополнительные фосфонатные концевые лиганды могут разлагать структуру NU-1000, а карбоксилатные концевые лиганды – не разлагают.

Гистидин, который может быть легко интегрирован в белки или пептиды, значительно расширил возможности для таргетного использования молекул МОКС. Группа Lächelt сообщила об удачном включении олигогистидиновых меток с МОКС [11]. Несмотря на различные металлические компоненты, MIL-88A, HKUST-1 и Zr-fum показали значительное связывание с His-меткой. Флуоресцентные модели, включающие His-карбоксифлуоресцеин, His-зеленый флуоресцеиновый белок и His-ATTO 647N – меченный человеческий трансферрин, были выбраны для проверки координационного связывания и клеточной интернализации с использованием проточной цитометрии и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Связывание His-меток с МОКС продемонстрировало общий метод функционализации МОКС с возможностью доставки белка и лекарственного средства. Но ограниченная гистидиновая группа в пептиде и белках может ограничить применение этой общей стратегии функционализации поверхности из-за относительно слабого сродства связывания между гистидином и металлическим узлом наночастиц МОКС.

## Результаты и обсуждение

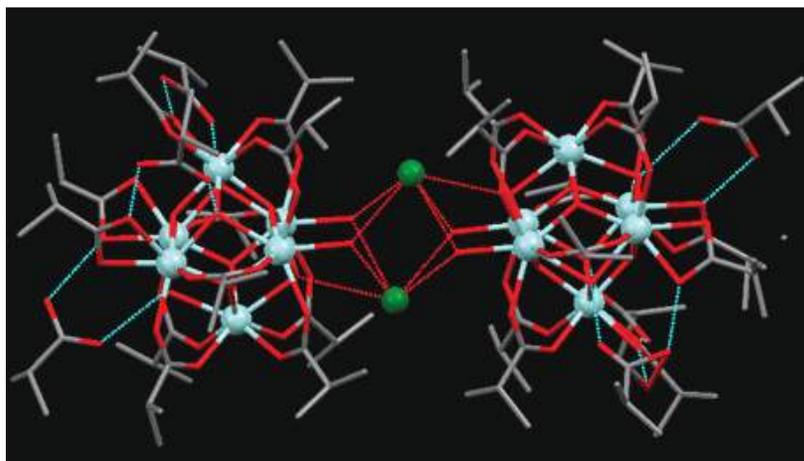
Наши последние интересы были сосредоточены на поиске альтернативных кластеров оксидов металлов. Кластеры многоядерных оксидов металлов, такие как полиоксометаллаты, представляют значительный интерес для материаловедения, поскольку они могут быть функционализированы определенными группами, например электронными, магнитными или каталитическими функциональными группами.

Чтобы выяснить, в какой степени принципы классических полиоксометаллатов применяются к альтернативным структурам оксидов металлов, мы исследовали синтез многоядерных кластеров оксида циркония. Это связано с их широким диапазоном координационных чисел, что приводит к более разнообразной структуре. В связи с этим мы изучили функционализацию предварительно сформированных диамагнитных высококонденсированных структур на основе  $\{Zr_6O_4(OH)_4\}$  и  $\{Zr_{12}O_{11}(OH)_{11}\}$ , которые позволяют осуществлять прямую координацию 3d-ионов с ядром из оксида металла с центрами спинов [12]. Такой подход позволяет декорировать гексаядерный диамагнитный каркас  $\{Zr_6O_4(OH)_4\}$  до шести 3d-ионов металлов, таких как марганец (III), железо (III) и никель (II). Когда додекаядерный кластер  $\{Zr_{12}O_{11}(OH)_{11}\}$  был использован в качестве предшественника для дополнения переходными ионами, такими как Co (II) или Ni (II) с 4,4'-бипиридином в качестве мостикового лиганда, образовались необычные макроциклические структуры [13]. Также было показано, что строительные блоки  $\{Zr_{12}O_{11}(OH)_{11}\}$  могут быть связаны в координационные полиме-

ры при добавлении ионов Co (II) и пиперазина в реакционную систему [14].

В 2019 году на основе совместной научно-исследовательской деятельности по гранту DAAD с сотрудниками Кильского университета Германии был проведен синтез исходного соединения для получения новых МОКС на основе циркония.

В этом отношении, испробовав различные методы синтеза, мы синтезировали и вырастили монокристаллы нового гексаядерного кластера Zr (IV). Кластер был проанализирован с помощью ряда физико-химических методов, таких как элементный анализ, инфракрасная спектроскопия, ядерно-магнитно-резонансная и масс-спектрометрия. Полученные монокристаллы этого соединения были изучены также методом рентгеновской кристаллографии. Последний метод выявил точный состав с формулой  $[Zr_6O_4(OH)_4(isobutyrate)_{12}(H_2O)] \cdot Cl$ . Это было ранее подтверждено масс-спектрометрией ES, выполненной в  $CH_3OH$  с пиком  $m/z - 1678,94$  при 100 %, соответствующим формуле  $[Zr_6O_4(OH)_4(isobutyrate)_{11}(H_2O)(CH_3OH)]^+$ . Кристаллическая структура комплекса показана на рисунке.



Структура синтезированного соединения  $[Zr_6O_4(OH)_4(isobutyrate)_{12}(H_2O)] \cdot Cl$ , определенная рентгено-структурным анализом

Вышеупомянутый кластер состоит из центрального гексаядерного каркаса Zr (IV). Ионы металлов в нем соединены между собой группами OH и атомами кислорода. Кроме того, геометрия атомов обеспечивается карбоксильными группами, координированными моно- и бидентатно. В элементарной ячейке присутствуют два кластера, которые связаны широким диапазоном водородных связей между ионами Cl и атомами кислорода. Важность этого соединения заключается в том, что оно может служить хорошим предшественником для синтеза координационных полимеров. Во-первых, его получение не так сложно, во-вторых, выход реакции довольно высок, достигает 90 %, что так же очень важно.

МОКС Zr-карбоксилата очень нестабильны в водном растворе из-за низкого координационного сродства. Наночастицы МОКС на основе Zr очень чувствительны к фосфатсодержащим буферным системам и среде для культивирования клеток RPMI, которые имеют высокую концентрацию фосфат-иона благодаря более высокому сродству связывания между фосфат-ионом и Zr-ионом [15]. Коллоидная стабильность в водном растворе из-за большого размера (100 ~ 500 нм) МОКС также должна быть улучшена путем поверхностной функционализации. Пегилирование или инкапсуляция другого гидрофильного лиганда необходимы для улучшения коллоидной стабильности наночастиц МОКС для физиологических исследований [16]. Без решения проблемы биостабильности МОКС в физиологических условиях любые другие биомедицинские применения МОКС будут бесполезными.

### Выводы

Синтезированное нами исходное соединение – гексаядерный нанокластер циркония – будет использоваться как каркас для

связывания мостиковых лигандов и дальнейшего синтеза наноразмерных МОКС.

В перспективе эти соединения могут служить транспортерами лекарств либо использоваться в фотодинамической терапии для усиления действия лекарственных препаратов.

*Благодарности.* Ю.Л. Малаештян выражает благодарности гранту DAAD за предоставление возможности осуществления научных исследований в Германии.

### Цитированная литература

1. Гинцбург, А. Л. Инновационные аспекты разработки нановакцин и диагностических тест-систем / А. Л. Гинцбург, В. Г. Лунин, А. С. Карягина. – Текст : непосредственный // Инновации. – 2007. – № 12. – С. 62–66.
2. Козырев, С. В. Нанобиотехнологии – панорама направлений / С. В. Козырев, П. П. Якуцени. – Текст : непосредственный // Рос. нанотехнологии. – 2008. – Т. 3. – № 3–4. – С. 8–11.
3. Sindoro, M. / M. Sindoro, N. Yanai, A. Y. Jee, S. Granick // Acc Chem Res. – 2014. – Feb 18. – 47(2).459 – 69.
4. Wang, X. G. / X. G. Wang, Q. Cheng, Y. Yu, X. Z. Zhang // Angew Chem Int Ed Engl. – 2018. – Jun 25. – 57(26).7836 – 7840.
5. Horcajada. P. / T. Chalati, C. Serre, B. Gillet [et al] // Nat Mater. – 2010 Feb. –9(2).172 – 8.
6. Малаештян, Ю. Л. Металл-органические каркасные структуры как транспортеры лекарств / Ю. Л. Малаештян, В. В. Люленова. – Текст : непосредственный // Вестник Приднестровского университета. Сер.: Медико-биологические и химические науки. – 2019. – № 2(62). – С. 102–106.
7. Fan, W., Huang, P., Chen, X. // Chem Soc. Rev. – 2016. – Nov 21; 45(23):6488-6519.
8. Lu, K., He, C., Lin, W. // Am Chem Soc. – 2014. – Dec 3; 136(48):16712-5.
9. Park, J., Jiang, Q., Feng, D., Mao, L., Zhou, H. C. // Am Chem Soc. – 2016. – Mar 16; 138(10):3518-25.

- 
10. Reynders, K., Illidge, T., Siva, S., Chang, J. Y. // De Ruyscher D Cancer Treat Rev. – 2015. – Jun; 41(6):503-10.
11. Röder, R., Preiß, T., Hirschle, P. [et al.] // Am Chem Soc. – 2017 Feb 15; 139(6):2359-2368.
12. Malaestean, I. L., Speldrich, M., Ellern, A. [et al.] // Dalton Trans., 2011, 40, 331.
13. Malaestean, I. L., Kutluca, M., Speldrich, M. [et al.] // Inorg. Chim. Acta, – 2012. – 380, 72.
14. Malaestean, I. L., Kutluca-Ahci, M., Besson, C. [et al.] // CrystEngComm. – 2014, 16, 43.
15. Chen, Y., Li, P., Modica, J.A. [et al.] // Am Chem Soc. – 2018. – May 2; 140(17):5678-5681.
16. Duan, X., Chan, C., Lin, W. // Angew Chem Int Ed Engl. – 2019. – Jan 14; 58(3):670-680.
- 

УДК 615.1:658.827

## ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ МАРКИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ГРАФИЧЕСКОЕ ОФОРМЛЕНИЕ

Т.В. Стаматова

*Рассматриваются нормативные требования, практика, современные тенденции и проблемы, связанные с графическим оформлением упаковок лекарственных средств, применяемых в странах-производителях фармацевтической продукции. Показана актуальность корректного и достоверного нанесения информации на упаковку препарата. Обобщается опыт применения действующих требований регламентов по нанесению необходимой информации на упаковку с точки зрения процедур регистрации лекарств и потребностей потребителя. Определены проблемы и предложены пути их решения.*

**Ключевые слова:** графическое оформление упаковки лекарства, маркировка упаковки, обязательная информация на упаковке лекарственного средства, регистрационный номер, рекламные надписи, фармакопея, условия хранения, вспомогательные вещества.

## PROBLEMS OF MODERN MARKING OF MEDICINES. GRAPHIC DESIGN

Т.В. Stamatova

*This article discusses the regulatory requirements, practice, current trends and problems associated with the graphic design of pharmaceutical packaging used in the countries producers of pharmaceutical products. The relevance of correct and reliable application of information on the packaging of the drug is shown. The experience of applying the current requirements of the regulations on applying the necessary information to the packaging in terms of drug registration procedures and user needs is summarized. The article identifies the problems and suggests ways to solve them.*

**Keywords:** graphic design of a medicine package, labeling of a package, mandatory information on a medicine package, registration number, advertising labels, pharmacopeia, storage conditions, excipients.

Согласно закону «О фармацевтической деятельности Приднестровской Молдавской Республики» (Ст. 14) маркировка и оформление лекарственных средств

для медицинского применения и изделий медицинского назначения, производимых или ввозимых на территорию республики фармацевтическими организациями, устанавливаются органом государственной власти, в ведении которого находятся вопросы здравоохранения, с учетом требований международных норм и стандартов.

На основании закона издан нормативный документ «Инструкция по графическому оформлению лекарственных средств», утвержденный 30.09.2008 г. Приказом МЗ и СЗ № 482 (САЗ 08-45). Требования нормативного документа определяют, что лекарственные средства должны быть соответствующим образом маркированы и содержать информацию для потребителя и регулирующих органов. Она необходима для идентификации препарата в процессе регистрации и сертификации лекарственного препарата, для принятия решения о допуске к обращению на региональном фармацевтическом рынке, а также для эффективного и безопасного применения [1]. Процедура регистрации лекарственных средств является эффективным заслоном на пути фальсифицированных лекарств к потребителю. Как показывает практика, из всех методов, применяемых для обнаружения фальсифицированных лекарственных средств, наибольшие результаты (более 50 %) дает внешний осмотр дозированных форм и их упаковки. Во многих случаях факт подделки устанавливают по несоответствию маркировки препарата и оригинальной продукции. В первую очередь это касается текста, наносимого непосредственно на упаковку или этикетку. Вся фармацевтическая продукция, поступающая потребителю, должна быть идентифицирована посредством маркировки, требования к которой устанавливаются национальным законодательством на основе рекомендации ВОЗ [2]. Именно это определяет актуальность темы и вызывает необходимость исследования проблем, связанных с графическим оформлением упаковки лекарственных средств.

Изучением данной темы занимались ученые-провизоры В.Л. Багирова, Е.Л. Ковалева, И.А. Баландина, М.Н. Лякина, А.Н. Яворский и др.

Согласно требованиям ВОЗ маркировка лекарственного средства должна нести следующую обязательную информацию: наименование лекарственного продукта, перечень активных ингредиентов, описанных с применением международных непатентованных наименований (МНН) и с указанием количественной величины каждого из них. Необходимо также указывать число лекарственных доз; массу или объем; номер партии, присвоенный изготовителем; дату выпуска в некодированном виде; любые специальные условия хранения; указания по применению, а также предостережения; наименование и адрес завода-производителя или лица, ответственного за выпуск продукта в продажу.

Маркировка упаковок всех лекарственных средств производимых, регистрируемых в республике и выпускаемых в обращение на фармацевтический рынок в соответствии с нормативными требованиями, должна содержать информацию на одном из государственных языков. Данная информация должна включать: торговое название препарата, международное непатентованное наименование, название предприятия-производителя, номер серии и дату изготовления, способ применения, дозу и число доз в упаковке, срок годности, условия отпуска и хранения, меры предосторожности при применении лекарственного средства. Введение дополнительных данных, не включенных в вышеуказанные требования, а также допустимые сокращения при маркировке препаратов устанавливаются нормативными документами по согласованию с органом контроля качества лекарственных средств [3]. Требования к оформлению упаковки в ПМР соответствуют рекомендациям ВОЗ.

Если говорить о проблемах, связанных с графическим оформлением упаковки лекарственных средств, то следует отметить, что в регулирующих нормативных документах не разграничено, какая именно информация указывается на первичной, а какая на вторичной упаковке, что вызывает дополнительные вопросы у изготовителей, экспертных и контролирующих организаций. В настоящее время маркировка препаратов, изготавливаемых отечественными производителями, регламентируется инструкцией по графическому оформлению лекарств, производимых на территории Приднестровской Молдавской Республики. Общие требования и правила, установленные данной инструкцией, не могут быть распространены на зарубежные препараты. Так, согласно принятой в ПМР и большинстве стран СНГ практике дата выпуска лекарственного препарата заложена в номере серии и легко читаема, поскольку номер серии формируется традиционно по единому для всех отечественных производителей принципу [3].

Иная ситуация с зарубежными препаратами. Дата выпуска может быть закодирована буквами в номере серии или вообще не связана с номером серии и наносится отдельно. Для отечественных препаратов исключены латинские названия, которые используются только для лекарственного растительного сырья. В то же время в некоторых странах на упаковках в обязательном порядке приводятся латинские названия с указанием номера регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

В ПМР и ряде стран бывшего СССР в соответствии с принятой практикой регистрация лекарственных средств пересматривается каждые 5 лет и нанесение номера регистрационного удостоверения на упаковку обязательно. Вместе с тем для зарубежных фирм, проводящих перерегистрацию препаратов каждые 5 лет и полу-

чающих при этом новые регистрационные удостоверения, в нормативных документах не оговорена необходимость указания регистрационного номера на упаковке, поэтому на фармацевтическом рынке находятся в обращении зарубежные лекарственные средства в упаковке, на которой отсутствуют регистрационные номера. На Украине, например, регистрационный номер не меняется при проведении перерегистрации. Поскольку наличие регистрационного номера на упаковке является для потребителя в определенной степени подтверждением безопасности, качества и эффективности препарата, возможно, целесообразно использовать этот опыт. А на упаковках лекарственных препаратов, произведенных в странах ЕС, предусматривается обязательное нанесение номера торговой лицензии – без нее препараты не допускаются на фармацевтический рынок Европейского Союза.

В инструкции по графическому оформлению лекарств не регламентируется нанесение на упаковку названия лекарственной формы, а определено, что название лекарственного препарата формируется следующим образом: наименование действующего вещества (в именительном падеже) или торговое название (в именительном падеже) и далее – название лекарственной формы, нередко – способ применения, дозировка (концентрация). Это требование поставило производителей в сложную ситуацию, так как на первичной упаковке, например ампуле, нанести целиком такую информацию невозможно. По нашему мнению, в данном случае целесообразно разделить название лекарственного средства, наименование его лекарственной формы, указание способа применения препарата при описании маркировки упаковки. В связи с этим уместно отметить, что в требованиях к маркировке лекарств в различных нормативных документах ВОЗ и ЕС название препарата, его

лекарственной формы и способ применения указываются самостоятельно.

Представляется важным решение вопроса об указании на упаковке сведений информационного характера. В Инструкции по графическому оформлению лекарственных средств возможность нанесения на упаковку тематического рисунка оговорена только для лекарственного растительного сырья. В утвержденной нормативной документации на зарубежные препараты, как правило, нет указаний на наличие рисунков на упаковке, только фотографии упаковки включаются в разделы, отражающие элементы графического оформления препарата при проведении процедуры регистрации и сертификации.

По реализуемой в аптеках фармацевтической продукции можно судить о том, как широко используются зарубежными производителями изобразительные средства. В Директиве 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г. уточняется, что на вторичной упаковке могут быть помещены символы или пиктограммы, которые помогают усвоить информацию, перечисленную в качестве обязательной. Это требование включает название препарата, его лекарственную форму, способ введения, а также информацию, которая соответствует краткой характеристике продукта и полезна для медицинского просвещения, за исключением элементов, способствующих продвижению препарата на рынке [5]. Однако в некоторых случаях иностранными производителями отмечается использование разъяснительных надписей, попадающих под категорию рекламных. Например, надписи, связанные с указанием качественных характеристик лекарства «Проверенное качество» или «Произведено по стандартам GMP» [4]. В то же время отечественные производители ограничены в своих действиях требованиями нормативного документа и не могут позволить себе таких надписей на упаковке.

Согласно инструкции для ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств (список А и Б) на упаковке должно быть указано: «применять по назначению врача». Однако нет ясности в толковании этого указания. Так, одни специалисты считают, что предписание «применять по назначению врача» означает, что этот препарат должен отпускаться только по рецепту врача. В то же время в недавние времена на упаковках целого ряда препаратов, относящихся к категории безрецептурных (таблетки анальгин, свечи анузол, таблетки нитроглицерин), было написано: «применять по назначению врача». Если же надпись «принимать по назначению врача» имеет самостоятельное значение, а не тождественна указанию отпуска по рецепту, то она должна быть и на зарубежных упаковках. Согласно принятым ЕС решениям маркировка лекарственного препарата должна быть приведена на языке того государства, на рынке которого этот препарат реализуется, однако это не исключает возможности представления данных на нескольких языках при условии, что тексты будут идентичными [5]. Из-за различий в требованиях к графическому оформлению, особенно в тех случаях, когда предполагается двуязычная маркировка, в процессе регистрации лекарственного средства возникают проблемы в отношении согласования текста маркировки препаратов, выпускаемых в бывших республиках СССР для реализации на фармацевтическом рынке в РФ и ПМР.

Разные нормативные требования к графическому оформлению создают затруднения при оформлении упаковки лекарств. Так, например, на Украине принят стандарт ОСТУ 64-7-2000 «Графическое оформление лекарственных средств». Общие требования, разработаны с учетом директивы Совета ЕС. В Беларуси и на Украине для лекарственных препаратов,

фасованных в тубы для упаковок малых размеров (тубы, блистеры, флаконы), возможно обозначение срока годности на первичной упаковке в виде «Срок годности 2 года», что не допускается отечественными требованиями (срок годности указывается датой окончания срока годности: «годен до ...»). Согласно ОСТУ обязательно, например, наличие названия предприятия производителя на блистере (стрипе) независимо от того, вкладывается он или нет во вторичную, индивидуальную упаковку, нанесение на упаковку предупреждения о хранении в недоступном для детей месте. На упаковках зарубежных препаратов в последнее время нередко указывается дистрибьютор, что допускается Фармакопеей США (USP 24). Все перечисленное не оговорено в требованиях отечественных нормативных документов.

Нередко возникает непонимание при формулировке условий хранения в нормативной документации на лекарственные препараты и на их упаковке. Так, индийские производители, руководствуясь Индийской фармакопеей, под указанием «хранить в прохладном месте» подразумевают температуру от 8 °С до 25 °С. В ГФ ПМР XI издания, под прохладной подразумевают температуру от 12 °С до 15 °С. В USP 24 прохладной считается температура от 8 °С до 15 °С, в Японской фармакопее также не выше 15 °С. Кроме того в USP 24 и в Индийской фармакопее существует понятие «storage under nonspecific conditions» (хранение в неспецифических условиях), которое используется в том случае, если в монографии (фармакопейной статье) на лекарственный препарат не приведены конкретные указания на температурные пределы и условия хранения. Но это понятие, как оговорено в фармакопеях, обязательно включает защиту от влаги, замораживания и излишнего нагревания (температура выше 40°С). Действующие в ПМР Фармакопеи IX, X, XI, XII, XIII РФ

предполагают разные температурные условия хранения лекарств, исходя из требований фармакопейной статьи.

Трактовка понятия «комнатная температура» также неодинакова: в ГФ ПМР XIII издания – это 15–25 °С, в зависимости от климатических условий допускается до 30 °С, в Японской фармакопее – 1–30 °С, в Европейской фармакопее – 15–25 °С. Следует обратить внимание на то, что в Европейской фармакопее оговариваются не условия хранения, а условия проведения лабораторных анализов, однако многие фирмы при нанесении условий хранения тем не менее ссылаются на это указание.

Необходимо также иметь в виду, что США и страны, входящие в ЕС, используют не среднеарифметические значения температур, а так называемую среднюю кинетическую температуру – ее значения выше, чем рассчитанные средние арифметические. По величине средней кинетической температуры выделены 4 климатические зоны, учитывая рынки сбыта на всей планете: зона I – умеренный климат, зона II – субтропический климат с возможно высокой влажностью, зона III – жаркий и сухой климат, зона IV – жаркий и влажный климат. В соответствии с этими зонами определены рекомендуемые условия хранения лекарственных средств [6]. В настоящее время в ПМР и РФ не определены термины «хранение в обычных условиях», «хранение в нормальных условиях», а обозначение «комнатная температура» применимо к узкому температурному интервалу (18–20 °С). Исходя из этого, возможны следующие альтернативные варианты: либо температурные условия хранения всегда обозначать в числовом выражении диапазона температур, либо должна быть определена и принята собственная терминология или восприняты предложения ВОЗ или ЕС.

ВОЗ и USP 24 предлагают не использовать термины «комнатная температура»

или «условия окружающей среды». Это вытекает из необходимости информирования потребителя лекарств по вопросам, связанным с условиями хранения препаратов. Ведь любые условные обозначения, незнакомые неспециалистам, не позволяют добиться правильного понимания потребителем. Для однозначного толкования терминов целесообразно указывать конкретные числовые значения допустимых температурных пределов хранения.

Маркировка является неотъемлемой частью официальной информации о лекарстве, ее назначение состоит в обеспечении однозначного и безопасного его применения потребителями. В связи с этим интересно отметить, что в USP 24 для парентеральных лекарственных препаратов или препаратов для местного применения требуется перечисление в маркировке используемых вспомогательных компонентов. Для парентеральных препаратов указывается количество вспомогательных веществ или их пропорции, за исключением веществ, используемых для доведения pH или достижения изотоничности (в маркировке может быть отмечено их присутствие и причина, по которой они включены).

По USP 24 обязательно указание в маркировке содержания спирта в жидких лекарственных формах [7]. В Европейской фармакопее констатируется необходимость заявления в маркировке жидких лекарственных препаратов используемого антимиicrobialного консерванта. На Украине обязательно приведение в маркировке полного перечня вспомогательных веществ для препаратов, предназначенных для парентерального введения, наружного применения, офтальмологических препаратов и указание на упаковке названия и концентрации используемого антимиicrobialного консерванта для всех лекарств.

В нормативных документах приведен перечень наполнителей, оказывающих

определенное побочное действие, которые должны указываться в маркировке всех лекарственных препаратов. В этом перечне определено, в каких случаях те или иные вспомогательные компоненты должны быть указаны на упаковках лекарственных препаратов, и поясняется, по какой причине это необходимо делать. Наполнители на упаковке либо называются МНН, как рекомендовано ВОЗ (если таковые имеются), либо используются их обычные названия. Химически модифицированные наполнители должны быть обозначены соответствующим образом, чтобы их не путали с неизменяемыми веществами (например, модифицированный крахмал).

Вопрос цветового решения упаковок с различным содержанием действующих веществ не в полной мере соблюдается производителями в различных странах и не отражается в нормативной документации на лекарственное средство, особенно при создании фармакопейной статьи предприятия, что соответственно порождает вопросы при проведении регистрации и сертификации препаратов.

Требуется более детальной систематизации и унификации толкование терминов применяемых при обозначении действия активного вещества в организме: «таблетки с контролируемым высвобождением», «таблетки с замедленным высвобождением», «таблетки пролонгированного действия» (ретард, модифицированное высвобождение) и другие подобные термины.

Имеется определенная путаница и с применением терминов «Бальзам» и «Эликсир», что вызывает несоответствие между лекарственной формой и торговым названием лекарств, предназначенных для приема внутрь, а по лекарственной форме определяемых для местного и наружного применения.

Термин «драже» также имеет разночтения: на западе, согласно определению фармакопеи, под этим термином понима-

ют таблетки, покрытые сахарной оболочкой, а в РФ драже имеют сферическую форму и изготавливаются путем послойного нанесения активных действующих веществ на микрочастицы инертных носителей с использованием сахарных сиропов (с формированием из них препарата сферической формы). Правильное толкование и понимание таких терминов имеет значение при регистрации и сертификации лекарственного средства, применении его врачом.

К числу проблемных вопросов маркировки следует отнести и необходимость указания на упаковке не только действующих веществ, но и всевозрастающую потребность перечисления вспомогательных компонентов препарата. Именно эти составляющие элементы в ряде случаев вызывают побочное действие на организм, что требует ограничения применения лекарственного средства. Поэтому нормативные документы не всех стран требуют указывать на упаковке в составе препарата вспомогательные вещества. К ним, в частности, относятся: полиспирты, масла, пшеничный крахмал, сорбит, сахароза, красители (E110, E122, E124, E151), глюкоза и другие вещества. Если рассматривать вспомогательные вещества, то не все они имеют МНН, а в разных странах и называются по-разному. Так, краситель кислотный красный E122 имеет названия «азорубин», «кармуазин». Качество вспомогательных веществ, выпускаемых промышленностью, нормируется в основном техническими условиями (ТУ), ГОСТ или, в лучшем случае, фармакопейной статьёй предприятия (ФСП). Практика регистрации лекарственных средств показывает, что подобный подход приводит к различному написанию названия вещества на упаковке, в инструкции по медицинскому применению и в нормативных документах.

Таким образом, рассмотренные особенности графического оформления упа-

ковки лекарственных средств в странах, производящих те или иные препараты, необходимо учитывать при проведении работ по регистрации и сертификации. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости унификации существующих требований к графическому оформлению лекарственных средств отечественных производителей с учетом мировой практики и разработки нормативных документов по признанию графического оформления упаковок зарубежных лекарственных средств, поступающих на республиканский фармацевтический рынок. При разработке нормативных документов необходимо учитывать, что маркировка, с одной стороны, обеспечивает идентификацию препарата, с другой – содержит информацию о лекарственном средстве, его активных и вспомогательных веществах. Такой подход дает представление о самом препарате, что позволяет специалистам получить необходимые сведения и достигнуть положительного лечебного результата при учете всех необходимых мер по применению и хранению препарата.

### Цитированная литература

1. Закон ПМР О фармацевтической деятельности в Приднестровской Молдавской Республике [Принят ВС ПМР, текущая редакция на 9 августа 2012 г.].

2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики об утверждении положения о порядке ведения Государственного регистра лекарственных средств для медицинского применения и изделий медицинского назначения от 10 августа 2015 г. № 208.

3. Инструкция: По графическому оформлению лекарственных средств, производимых на территории Приднестровской Молдавской Республики, утв. Приказом МЗ и СЗ ПМР 30.09.2008 г. № 482 // САЗ 08-45.

4. Ковалева, Е. Л. Регламентация требований по графическому оформлению лекарственных средств / Е. Л. Ковалева, В. Л. Багирова. – Текст : непосредственный // Аптека. – 2003 г. – № 8. – С. 58–63.

5. Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского союза 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г. «О Кодексе Сообщества о лекарственных средствах для использования человеком».

6. Ковалева, Е. Л. Проблема современной маркировки лекарственных препаратов / Е. Л. Ковалева, В. Л. Багирова, К. С. Шаназаров. – Текст : непосредственный // Фармация. – 2002. – № 4. – С. 4–8.

7. Формирование регистрационного досье на лекарственные препараты / Е. Л. Ковалева, В. Л. Багирова, И. А. Баландина, М. Н. Лякина. – Текст : непосредственный // Фармация. – 2006. – № 5. – С. 6–8.

УДК 615.1:658.827

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*В.Ф. Торлак*

*Рассматриваются проблемы обеспечения качества современных лекарственных средств в зависимости от характеристик, применяемых в процессе фармацевтического производства различных вспомогательных веществ. Раскрывается необходимость применения вспомогательных веществ при формировании лекарственных форм в зависимости от целевого назначения препарата и обращается внимание на обоснованность использования вспомогательных веществ, имеющих сертификаты фармакопейного качества, подтверждающие возможность их применения в медицинском производстве. Приводятся примеры и анализируются факты, когда вспомогательные вещества в силу различных причин способствовали утрате качества и переводу отдельных лекарственных средств в разряд недоброкачественных с последующим их уничтожением.*

**Ключевые слова:** *вспомогательные вещества, лекарственная форма, активные фармацевтические ингредиенты, фармакопейная статья, национальная система сертификации, вещества для фармацевтического применения.*

## EXCIPIENT SUBSTANCES AND SOME PROBLEMS QUALITY OF MODERN MEDICINES

*V.F. Torlak*

*The article discusses the problems of ensuring the quality of modern medicines, depending on the characteristics used in the pharmaceutical production of various excipients. The necessity of using excipients in the formation of dosage forms depending on the intended use of the drug is substantiated and attention is drawn to the need to use excipients with pharmacopoeias certificates confirming the possibility of using such substances for medical production. The author gives examples and analyzes the facts when, for various reasons, excipients contributed to the loss of quality and the transfer of certain drugs to the category of substandard ones with their subsequent destruction.*

**Keywords:** *excipients, dosage form, active pharmaceutical ingredients, pharmacopeia article, national certification system, substances for pharmaceutical use.*

При производстве и изготовлении лекарственных средств широко применяются различные вспомогательные вещества. Эти вещества включаются практически во все лекарственные формы как аптечного изготовления, так и заводского производства, и выполняют разнообразные функции. Редко, когда в состав лекарственной формы не входят компоненты, не являющиеся носителями лекарственных веществ, призванные повысить биодоступность, облегчить проведение технологического процесса, изменить органолептические характеристики препарата и т. д. Вместе с тем, именно вспомогательные вещества в силу различных условий и обстоятельств нередко являются причиной снижения качества того или иного лекарственного средства. Нарушение качественных характеристик может проявиться в виде вкраплений в твердых лекарственных формах, изменения цветности лекарственного средства, сколов и осыпи в таблетках, изменения заявленного нормативными документами времени распадаемости препаратов или их растворимости.

Аналитические расчеты показывают, что в Приднестровье ежегодно бракуется более 5 % лекарственных средств по показателю «описание». Из данных, представленных в таблице, видна устойчивая тенденция роста этого показателя. Выбравка по показателю «описание» включает перечень отклонений в описании внешнего вида лекарства от заявленного в нормативных документах. Вышеуказанные от-

клонения от стандартов качества являются основанием для отнесения лекарственного препарата в разряд недоброкачественных. Проявляются такие отклонения от стандартов качества лекарственных средств в большинстве случаев по причинам, в той или иной степени связанным с несоответствующими для фармацевтического производства качественными характеристиками вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственной форме, или их непредвиденным химическим взаимодействием как между собой, так и с активным фармацевтическим ингредиентом препарата.

Эксперты региональных контрольно-аналитических лабораторий и органов системы национальной сертификации медико-фармацевтической продукции, включая и Приднестровье, при проведении процедуры сертификации, т. е. подтверждении заявленных производителем качественных характеристик лекарственных средств, при принятии решения о допуске препарата к обращению на фармацевтическом рынке обычно рассматривают в качестве основной характеристики лекарства три составляющие: безопасность, эффективность и качество.

Практика проведения проверочных испытаний по подтверждению качественных характеристик лекарств показывает, что вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственных препаратов, существенно влияют на показатели, определяющие качество, и, вместе с тем, позволяют значительно расширить ассортимент

**Выбравка лекарственных средств ГУ «ЦКОМФ»  
по показателю «описание» за 2016–2019 гг.**

№ п/п	Год	Всего забраковано партий лекарств	В т. ч. по показателю «описание»	Отношение к общей забраковке, %
1	2016	75	5	6,7
2	2017	91	5	5,5
3	2018	71	8	11,3
4	2019	60	10	16,7

лекарственных средств различной степени биодоступности и терапевтической эффективности. Тем не менее, в силу разных обстоятельств вспомогательные вещества нередко становятся причиной потери качества препарата и, как следствие, его недопуска к обращению на фармацевтическом рынке [1, 2]. Результаты аналитических исследований и обобщение причин проведенных выбраковок лекарственных средств в процессе процедуры сертификации на базе ГУ «ЦКОМФП» позволяют автору подтвердить вывод ученых-фармацевтов о том, что вспомогательные вещества, содержащиеся в лекарственных препаратах, не всегда можно считать безопасными и не влияющими на качественные характеристики последних. Эти выводы также содержатся в научных публикациях следующих авторов: Г.Н. Алеева, В.Н. Большакова, Ю.А. Егошина, Е.Т. Жиликова, А.В. Захарченко. Данное обстоятельство подчеркивает актуальность рассматриваемой темы и вызывает необходимость ее дальнейшего исследования.

Изучение вопроса показывает, что при производстве лекарственных средств используется большое количество наименований вспомогательных веществ и еще больше их производных и смесей. Вспомогательные вещества – это дополнительные вещества, однозначно необходимые для производства лекарственного препарата. Поэтому к их качеству как составных элементов лекарственной формы должны, на наш взгляд, применяться более высокие, фармакопейные требования, они должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией: ГФ, ФС, ВФС, в крайнем случае ФСП. Регламентация качества вспомогательных веществ различными специальными ГОСТами или ОСТАми предполагает приемлемую степень качества для определенных технических и пищевых целей, но не для использования

в производстве медикаментов. Для производства лекарственных средств, стандартом, на наш взгляд, могут служить только фармакопейные требования к качеству вспомогательных веществ. Многие вспомогательные вещества включены в такие национальные фармакопеи, как Российская (ГФ XIII), Европейская (Eur. Ph.), Британская (Br. Ph.), США (USP), Японская (JP), однако этого количества вспомогательных веществ явно недостаточно. Отдельные вспомогательные вещества внесены в общеизвестные национальные справочники: Physician's Desk Reference, Vidal, Handbook of Pharmaceutical Excipients и др. В ряде стран разработаны и действуют национальные руководства по регулированию производства, дистрибуции и обеспечения качества вспомогательных веществ на фармацевтических рынках зарубежных стран. Так, в Государственный Реестр Лекарственных Средств Российской Федерации включено относительно незначительное число наименований вспомогательных веществ к общему количеству веществ, широко применяющихся в качестве вспомогательных при производстве лекарственных препаратов. Изучение вопроса показывает, что в России и в странах СНГ, основных поставщиков лекарств на фармацевтический рынок Приднестровья, не в полной мере ведется национальная номенклатура вспомогательных веществ и не всегда прописаны нормативные требования к их качеству и контролю как субстанций, применяемых в производстве лекарств.

Заслуживает внимания и проблема того, что не во всех субъектах СНГ разработан порядок регулирования и обращения вспомогательных веществ на фармацевтическом рынке производителей лекарств. Некоторые международные фармацевтические организации, такие как ICH, IPES, FDA предложили отнести вспомогательные вещества наряду с фармацевтичес-

кими субстанциями к особой категории веществ «для фармацевтического применения» и осуществлять контроль их качества по соответствующим фармакопейным требованиям. Но практика показывает, что большая часть вспомогательных веществ, применяемых производителями лекарственных средств, по-прежнему продолжает контролироваться по ГОСТ и ТУ, в которых не указывается возможность применения данного вещества в фармацевтическом производстве.

Следует понимать, что стандартом для фармацевтического производства является Фармакопея. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности, пока не выяснилось, что эти вещества способны в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ. Это влияние может выражаться в усилении действия лекарственных веществ или снижении их активности, приводить к порче или изменять характер действия под влиянием комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и других причин [3].

Вспомогательные вещества способны также влиять на физико-химические характеристики лекарственных форм. Добавление различных стабилизирующих веществ в лекарственные формы обеспечивает высокую эффективность препаратов в течение длительного времени и имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов.

Однако необходимо учитывать, что вспомогательные вещества поступают от большого количества производителей: предприятий министерств и ведомств химической, пищевой промышленности и др. Это вызывает потребность в унификации предъявляемых к ним требований. Здесь

можно привести аналогию с реактивами для проведения анализов. Так, например, серная кислота, произведенная по ГОСТу, и серная кислота, также произведенная по ГОСТу, но с отметкой на этикетке реактива ЧДА (чисто для анализов), из-за разницы в степени очистки приведут к разным результатам для искомых показателей. Таким образом, качество вспомогательных веществ существенно зависит от степени их чистоты, отсюда вытекает уровень их активности и взаимодействия с комплексом веществ, содержащихся в лекарственной форме.

Существующая практика допущения требований к качеству вспомогательных веществ в соответствии с техническими условиями и стандартами (ТУ) и ГОСТ противоречит современной международной практике и не способствует переходу на фармакопейное качество вспомогательных веществ, так как требования ТУ и фармакопейных стандартов качества существенно различаются. Данное обстоятельство не позволяет организовать методологическую работу в области оценки качества вспомогательных веществ. Только подход, основанный на фармакопейных требованиях к качеству вспомогательных веществ, позволит создавать комбинации вспомогательных веществ и будет способствовать разработке более безопасных и высокоэффективных лекарственных форм.

С точки зрения фармации, лекарственное вещество редко поступает в организм в чистом виде. Оно практически всегда имеет соответствующее своему назначению лекарственную форму и представляет по составу своеобразную композицию из действующего вещества и одного или нескольких вспомогательных материалов [6]. Обоснованный выбор вспомогательных веществ позволяет снизить концентрацию лекарственного вещества при сохранении терапевтического эффекта. Именно поэтому при разработке состава и технологии производства любого лекарственно-

го препарата особое внимание уделяется способности высвобождения действующего вещества, которая в значительной степени зависит от выбора вспомогательных веществ.

При исследовании возможного влияния вспомогательных веществ на качественные характеристики лекарственных препаратов исходят из того, что они при формировании лекарственных форм в производственных условиях однозначно необходимы. Вспомогательные вещества широко применяются при производстве лекарственных средств в качестве добавок к действующей субстанции для придания препарату требуемых цвета, вкуса, запаха, выступают в роли связующих и разрыхляющих элементов, наполнителей лекарственной формы, а также в качестве пролонгирующих и стабилизирующих факторов [4].

Рассматривая такой показатель идентификации, как цвет, являющийся одним из наиболее надежных способов идентификации лекарств, отметим, что на него влияет исключительно применение вспомогательных веществ, которые, в свою очередь, могут служить фактором риска снижения качества препарата. Известно, что пациенты соотносят цвет с определенным лечебным фармакологическим эффектом. Так, цвет препарата может уменьшать или усиливать эффект восприятия лекарства. Доказано, что психологическое напряжение снижается или усиливается в зависимости от реакции пациента на цвет и имеют большую степень ассоциативности со специфическими показаниями. Например, желтый, оранжевый и лавандовый цветовые оттенки вызывают психостимулятивный эффект и применяются при производстве многих антидепрессантов. Белый цвет обычно ассоциируется с облегчением боли. Такие цвета, как серый, темно-синий, светло-зеленый, не могут быть точно распределены по назначениям препаратов, поэтому они используются

в качестве нейтральных цветов, которые не усиливают специфическое повышение эффективности лекарственного средства. Но вместе с тем краситель, не являясь активным фармацевтическим ингредиентом, во многих случаях способен изменить терапевтическое действие препарата, провоцировать у пациентов аллергические реакции. По причине включения в лекарственные формы вспомогательных веществ, не соответствующих фармакопейному качеству, или их непредсказуемого взаимодействия в лекарственной форме при проведении процедур, связанных с обеспечением качества медико-фармацевтической продукции, нередко приходится выбраковывать лекарственные препараты и не допускать их к обращению на фармацевтическом рынке Приднестровья.

Например, лекарственный препарат «Фарингосепт» (таблетки для рассасывания) содержит в качестве вспомогательных веществ какао, сахарозу, лактозы моногидрат, гуммиарабик, поливидон К30, магния стеарат. Поливидон К30 представляет собой водорастворимый синтетический полимер и имеет гигроскопическую природу с хорошими адгезивными свойствами, стабильный pH и обладает способностью образовывать прозрачные пленки. Его водный раствор представляет собой желтую прозрачную жидкость. Является пищевой добавкой E 1201, его применение регламентируется требованиями Российского СанПин 2.3.2. 1293-03 от 26.05.2008 г. Предположительно, нарушение технологии производства, правил хранения в условиях повышенной влажности, при транспортировке или применение не соответствующего требованиям или стандартам качества поливидона К30 способствовало нарушению пленкообразования и появлению желтых вкраплений и пятен в таблетках, что привело к выбраковке препарата и недопущению его к обращению на фармацевтическом рынке.

Лекарственный препарат «Ацеклофенак» (таблетки, покрытые оболочкой) содержит вспомогательные вещества: целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, поливидон К 30, натрия стеарилафумарат. Натрия стеарилафумарат – смазывающее вещество (лубрикант), широко применяется в фармацевтической отрасли для предотвращения налипания прессуемого материала к пуансонам и матрице. Данная группа вспомогательных веществ также оказывает значительное влияние на прочность, распадаемость и время растворения таблеток [5]. На наш взгляд, именно некачественный натрия стеарилафумарат мог стать причиной выбраковки данного препарата из-за наличия сколов и шероховатостей в связи с несоответствием требованиям Государственной фармакопеи по показателю «средняя масса».

Лекарственное средство «Флатон» (таблетки) содержит вспомогательные вещества: симетикон, гемицеллюлозу, экстракт желчи, молочный сахар (лактозы моногидрат), кукурузный крахмал, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), кальция стеарат. Симетикон представляет собой кремнийорганическое соединение группы полидиметилсилоксанов, обладает свойствами пеногасителя, а кальция стеарат используется в фармацевтической и косметической промышленности для таблетирования лекарственных веществ и витаминов как агент гелеобразования. Гемицеллюлоза – полисахарид клеточной оболочки, имеет свойство удерживать воду и способствует расщеплению растительной клетчатки. Можно с большой долей вероятности предположить, что из-за этого вспомогательного вещества препарат был признан недоброкачественным по показателю «распадаемость».

Препарат «Левозин» (таблетки) содержит вспомогательные вещества: микрокристаллическую целлюлозу, куку-

рузный крахмал, натрия бензоат, тальк очищенный, натрия крахмалгликолят, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, натрия кроскармеллозу, диоксид кремния коллоидный. Состав оболочки: диоксид титана, гидроксипропилметилцеллюлоза. Диоксид титана – вещество белого цвета, не растворим в воде и кислотах. При нагревании окрашивается в желтый цвет. Применяется диоксид титана в косметологии, пищевой промышленности и фармацевтике. В фармацевтическом производстве он добавляется в качестве пигмента, придающего медикаментам белизну высокой степени, и обеспечивает покрытие таблеток оболочками. Некачественный диоксид титана мог стать причиной появления желтых вкраплений в оболочке таблеток и последующей их выбраковки.

Вспомогательные вещества не только позволяют придать препарату нужную лекарственную форму, обеспечить комплекс необходимых физико-химических свойств для правильного распределения по организму, но также способны активировать действие основного действующего вещества лекарственного препарата или сглаживать его побочные эффекты. Они влияют на резорбцию лекарственных веществ из лекарственной формы, усиливая или ослабляя действие активного вещества, т. е. вспомогательные вещества позволяют регулировать фармакодинамику лекарственных средств и их терапевтическую эффективность. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению качественных характеристик, изменению свойств или полной потере лечебного действия лекарственного вещества. Причиной этому является взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ, при изготовлении лекарственных форм. Очень часто результаты этого взаимодействия видны после ее назначения больному в виде побочных эффектов. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно яв-

ления комплексообразования и адсорбции, способные изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ [7].

По этой причине международной практикой производства лекарств прописаны требования, предъявляемые к вспомогательным веществам: химическая индифферентность, соответствие медицинскому назначению лекарственного препарата, биологическая безвредность и биосовместимость с тканями организма, отсутствие алергизирующего и токсического действий.

Правильным подбором вспомогательных веществ можно локализовать действие лекарственных средств, например для действия мази на эпидермис кожи используют вазелин, так как он не обладает способностью проникать в более глубокие слои. Напротив, для таких лекарственных веществ, как гормоны (адиурекрин), калия йодид и других, которые должны оказывать общее действие на организм, необходимо проникновение их через кожу, подкожную жировую клетчатку в кровь. С этой целью в качестве мазевой основы используют соответствующие вещества, чаще всего их комбинации, которые повышают проницаемость клеточных мембран. Вспомогательные вещества могут ускорять или замедлять всасывание лекарственных веществ из лекарственных форм, влиять на фармакокинетику и ее качество. Так, применение жира свиного в качестве вспомогательного вещества для производства Мази «Др. Тайсс с живокостом» периодически приводит к его порче, выбраковке и переводу в категорию недоброкачественных лекарств, подлежащих уничтожению. Причиной такого явления служит способность этого жира «прогоркать» под воздействием содержащегося в воздухе кислорода, света и влаги, приобретает кислую реакцию, неприятный запах и раздражающе воздействовать на кожу.

Особое внимание уделяется способности вспомогательных веществ прида-

вать лекарственной форме структурно-механические, физико-химические свойства и обеспечивать прописываемую нормативными документами степень биодоступности. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на вкус, запах, цвет, обязаны соответствовать степени микробиологической чистоты изготавливаемого препарата по нормам предельно допустимой микробной контаминации и, соответственно, иметь возможность подвергаться стерилизации, так как именно вспомогательные вещества чаще всего являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов. Качество и соответствие вышеуказанным требованиям вспомогательных веществ регулируется нормативной документацией: Государственной Фармакопеей, фармакопейными статьями или временными фармакопейными статьями на данное вещество. Использование веществ по ГОСТ или ТУ допускается, если имеется указание на применение данной квалификации вещества в фармакопейной статье на готовое лекарственное средство. Общее количество вспомогательных веществ регламентируется и не должно превышать 20 % от массы входящих в пропись лекарственных веществ. Отдельные исключения от этой нормы указаны в частных фармакопейных статьях.

Подводя итог, можно сказать, что процедура подбора вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии производства лекарственных форм и обеспечения качества лекарственных средств в процессе транспортировки, хранения в пределах срока годности. Рациональное использование вспомогательных веществ позволяет значительно повысить эффективность фармакотерапии. Получение новых вспомогательных веществ создает принципиально новые высокоэффективные лекарственные

формы, удобные для применения и имеющие достаточно длительные сроки годности. При этом следует понимать, что абсолютно индифферентных веществ нет. Вспомогательные вещества могут повышать или понижать фармакологическое действие, усиливать или устранять побочные эффекты, оказывать влияние на микробиологическую чистоту, стабильность и биодоступность лекарственных препаратов. Таким образом, по нашему мнению, широкий спектр свойств вспомогательных веществ и их многообразие побуждает специалистов, связанных с фармацевтической наукой и производством, к стремлению в максимальной степени ограничить и свести практику применения вспомогательных веществ не фармакопейного качества в будущем к минимуму с последующей перспективой исключения их использования.

### Цитированная литература

1. **Алеева, Г. Н.** Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и

терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова. – Текст : непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 4.

2. Вспомогательные вещества. Материалы информационного сайта. – URL : <http://capsulator.narod.ru>

3. Вспомогательные вещества. Материалы информационного сайта. – URL : <http://www.lisyz.ru>

4. **Гай, А.** Качество на этапе разработки для вспомогательных веществ / А. Гай. – Текст : непосредственный // Фармацевтическая отрасль. – 2012. – № 3 (32). – С. 60–64.

5. **Захаренко, А. В.** Вспомогательные вещества / А. В. Захаренко. – URL : <http://pharmic.ru>. – Текст : электронный.

6. **Макаров, А.** Вспомогательные вещества / А. Макаров. – URL : <http://pharmic.ru>. – Текст : электронный.

7. Фармацевтическая технология : учебное пособие / Под редакцией В. И. Погорелова. – Ростов на Дону : Феникс, 2002. – Текст : непосредственный.

8. Интернет ресурс [www.guckomfp.idknet.com](http://www.guckomfp.idknet.com)

# ВЕТЕРИНАРИЯ

УДК 619.616

## ПАРАЗИТОЗЫ ЖИВОТНЫХ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ПРИДНЕСТРОВЬЕ

*В.Ф. Абрамова, К.С. Литвинова*

*Отражены вопросы эпизоотологии некоторых паразитозов животных в зависимости от эколого-климатических факторов и экстенсивности заражения в условиях региона с целью прогнозирования заболевания и разработки мер борьбы.*

**Ключевые слова:** *гельминтозы, трематоды, нематоды, прогнозирование, паразитоценозы, экстенсивность инвазии, личинки (партениты) трематод.*

## PARASITOSIS OF ANIMALS AND THEIR PREDICTION IN PRIDNESTROVIE

*V.F. Abramova, K.S. Litvinova*

*The article reflects the questions of the epizootology of some animal parasitoses depending on environmental and climatic factors and the extent of infection in the region, with the aim of predicting the disease and developing control measures.*

**Keywords:** *helminthiasis, trematodes, nematodes, prognosis, parasitocenoses, extensiveness of invasion, larvae (parthenitis) of trematodes.*

Знание паразитарной ситуации в том или ином регионе весьма важно, но следует отметить, что в одном организме одновременно можно обнаружить кроме гельминтов и возбудителей протозоозов, также и арахноэнтомы. Такая совокупность ассоциации организмов разных типов, классов и отрядов представляет паразитоценоз [1, 2, 3]. В этих случаях при правильной диагностике подход к мерам борьбы и профилактики должен быть комплексным. Чтобы не допустить такой паразитологической ситуации в

планах противоэпизоотических мероприятий необходимо отражать и вопросы прогнозирования паразитозов на основе статистических данных прошлых лет и анализа природно-климатических условий. Вопросами прогнозирования паразитозов у разных видов животных занимались ученые России, Молдовы и др. [4, 5]. В условиях Приднестровья нами проведены научное исследование и анализ некоторых статистических и лабораторных данных, с участием студентов кафедр.

## Материалы и методы исследований

Материалом для исследований служили фекалии крупного и мелкого рогатого скота, а также данные ветеринарно-санитарной экспертизы туш. С целью определения яиц трематод был использован метод седиментации (последовательного промывания), нематод – метод флотации (Фюллеборна), определение личинок нематод проводили методом Бермана-Орлова, эймерий – методом Дарлинга. Для того чтобы изучить экологические факторы в трех районах ПМР (Слободзейский, Григориопольский и Дубоссарский), компрессорным методом были исследованы промежуточные хозяева трематод (пресноводные и сухопутные моллюски).

## Результаты исследований

В результате проведенных исследований установлено, что во всех трех районах ПМР распространены промежуточные хозяева таких трематод, как фасциолы (*F. hepatica*) и дикроцелий (*D. lanceatum*). Зараженность пресноводных моллюсков родов *Bithynia* и *limnaea* партенитами фасциол (спороциста, редий и церкарий) составляет в летне-осенний период от 5 до 10 %. Наибольшая зараженность моллюсков отмечается в поймах Слободзейского района – 10 %. Инвазированность сухопутных моллюск (*L. auricularis*) личинками (материнская и дочерняя спороциста и церкарий) дикроцелий достигала максимума – 6,6 %.

Являясь одним из звеньев эпизоотического процесса, а именно источником заражения животных, промежуточные хозяева способны сохранять жизнеспособность инвазионных личинок трематод длительное время, что является причиной ежегодного выявления гельминтозов у

жвачных животных. Так, нами установлено, что экстенсивность (процент зараженных животных к числу обследованных) фасциолезной инвазии в Слободзейском и Григориопольском районах в весенний период составила 33 %. В этот же период отмечалась зараженность крупного рогатого скота дикроцелиями в Дубоссарском районе, экстенсивность инвазии – 33 %. Среди мелкого рогатого скота (овцы, козы) зараженность фасциолами и дикроцелиями в данных регионах составляла 20–40 %. В осенний период экстенсивность трематодозной инвазии у крупного рогатого скота максимально увеличилась до 66,6 %, у мелкого рогатого скота – оставалась на таком же уровне (20–40 %).

Таким образом, возможность распространения трематодозной инвазии очевидна. Учитывая климатические условия, следует заметить, что они весьма благоприятны для развития возбудителей трематодозной инвазии. Так, средние показатели относительной влажности воздуха в ПМР составляли: зимой 82–84 %, весной 62–70 %, летом 57–62 %, осенью 60–79 %, а температура воздуха – 9, 23, 33, 24 °С соответственно. Представленные данные свидетельствуют о риске дальнейшего распространения трематодозной инвазии.

Кроме возбудителей трематодозов в организме жвачных животных встречаются ассоциации различных сочленов гельминтов, простейших и др. Образовавшиеся паразитоценозы вызывают в организме животных значительные функциональные изменения, что в итоге сказывается на качестве продукции [6].

Результаты копрологических исследований у жвачных животных свидетельствуют о высокой зараженности их нематодами, особенно представителями подотряда Стронгилята. Так, крупный рогатый скот инвазирован стронгилятами от 66 до 100 %, мелкий рогатый скот – от 20 до 60 %. Наиболее встречаемые стронгиляты – это пред-

ставители родов трихостронгилюс (виды трихостронгилюс, гемонхус, нематодирус) и стронгилид (вид хабертия). У молодняка крупного рогатого скота одновременно, до определенного возраста, выявляли ассоциации стронгилят и простейших (эймерии, криптоспоридии). Экстенсивность протозойной инвазии достигала 75 %, в то время как стронгилятозной – 25 %.

Таким образом, исходя из проведенных исследований, планировать противопаразитарные мероприятия в данном регионе необходимо с учетом эколого-климатических условий, технологических параметров содержания и выращивания животных. Мы рекомендуем с целью прогнозирования паразитозов и эффективной борьбы с ними проводить ежегодный мониторинг экологических факторов, диагностические исследования животных – ежеквартально (февраль, июнь, август, ноябрь); дегельминтизацию животных – 3 раза в год (март, июль, декабрь); смену пастбищ – 2 раза в год; очистку и дезинвазию помещений, биометрическое обезвреживание навоза; противомоллюскоцидные мероприятия. Только комплексный подход к данному вопросу поможет в краткие сроки снизить зараженность животных паразитами и получить продукцию высокого качества с незначительными затратами.

## Цитированная литература

1. **Акбаев, М. Ш.** Паразитология и инвазионные болезни / М. Ш. Акбаев, Ф. И. Васильевич, Р. М. Акбаев [и др.]. – Москва : Колос, 2002. – 750 с. – Текст : непосредственный.
2. **Абрамова, В. Ф.** Ассоциативные нематодозы жвачных, меры борьбы и профилактика : методические указания / В. Ф. Абрамова. – Тирасполь, 2011. – Текст : непосредственный.
3. **Абрамова, В. Ф.** Экологические особенности при некоторых паразитозах / В. Ф. Абрамова. – Текст : непосредственный // Материалы научно-практической конференции. – Тирасполь, 2009.
4. **Кузнецова, Д. А.** Паразитоценозы свиней в условиях Приднестровья / Д. А. Кузнецова, В. Ф. Абрамова. – Текст : непосредственный // Вестник Приднестровского университета. Сер.: Медико-биологические и химические науки. – Тирасполь, 2013. – № 2. – С. 192–196.
5. **Петров, Ю. Ф.** Паразитоценозы и ассоциативные болезни сельхоз животных / Ю. Ф. Петров. – Ленинград : Агропромиздат, 1988. – Текст : непосредственный.
6. **Абрамова, В. Ф.** Качество животноводческой продукции при некоторых инвазионных и инфекционных заболеваниях животных / В. Ф. Абрамова, Н. Б. Ананьева, О. Д. Есауленко. – Текст : непосредственный // Продовольственная безопасность Приднестровья: материалы научно-практической конференции. – Тирасполь, 2015.

УДК 619:636.034:636.235.23:615.361.34:612.63(470.322)

## ПРОЯВЛЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ У КОРОВ КРАСНО-ПЕСТРОЙ ПОРОДЫ В УСЛОВИЯХ ООО «КОЛОС–АГРО» ЕЛЕЦКОГО РАЙОНА ЛИПЕЦКОЙ ОБЛАСТИ РОССИИ И МЕТОДЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕПАРАТОМ СУРФАГОН

*Е.Г. Лозовая, Е.С. Козлова, Д.А. Кузнецова*

*Изучена результативность осеменения и степень проявления эмбриональной смертности у коров в зависимости от сезона года и уровня их молочной продуктивности. Выявлена эффективность*

использования препарата сурфагона для профилактики внутриутробной гибели зародышей и повышения оплодотворяемости коров по первому искусственному осеменению после родов.

**Ключевые слова:** коровы, эмбриональная смертность, профилактика, гонадolibерин.

## EMBRYONIC MORTALITY OF RED PIED COWS BREED MANIFESTATION IN CONDITIONS OF LLC «KOLOS - AGRO» OF ELET'S DISTRICT OF LIPETSK REGION OF RUSSIA AND METHODS OF ITS PREVENTION WITH SURPHAGON PREPARATION

*Ye.G. Lozovaya, Ye.S. Kozlova, D.A. Kuznetsova*

*The article studies the insemination effectiveness and embryonic mortality extent of cows depending on the season of the year and their level of dairy productivity. The effectiveness of surphagon preparation use in intrauterine germs death prevention and cows fertilization increase by the first artificial insemination after childbirth is revealed.*

**Keywords:** cows, embryonic mortality, prevention, gonadoliberin.

Проблема эмбриональной смертности у сельскохозяйственных животных активно обсуждается в научной литературе с 60-х годов прошлого столетия [1, 2]. Особую актуальность она приобрела с повышением молочной продуктивности крупного рогатого скота и внедрением в практику современных биотехнологических методов воспроизводства.

Многочисленные экспериментальные данные отечественных и зарубежных исследователей показывают, что при искусственном осеменении фактический показатель оплодотворения по хозяйствам колеблется в пределах 95–98 %, но в большинстве случаев сохранность беременности остается на низком уровне – 35–60 % и зависит от молочной продуктивности и организации условий содержания животных. По сведениям научных публикаций, большая часть предполагаемых оплодотворенных яйцеклеток гибнет на ранних этапах эмбрионального периода, причем потери достигают 40 % [3, 4, 5].

В связи с этим вопрос о профилактике и предупреждении эмбриональной смертности крупного рогатого скота имеет не только теоретическое, но и практичес-

кое значение. Разработка мероприятий по предупреждению эмбриональной смертности позволит увеличить выход телят, повысить рентабельность производства животноводческой продукции.

**Цель исследования:** определить степень проявления эмбриональной смертности у лактирующих коров красно-пестрой породы и оценить эффективность сурфагона в ее профилактике.

### Материалы и методика исследований

Исследование выполнено на базе хозяйства ООО «Колос–Агро», Елецкого района Липецкой области в России на коровах красно-пестрой породы. Эффективность осеменений и степень проявления эмбриональной смертности у коров определяли по анализу результатов искусственного осеменения 792 коров. При этом учитывали показатели: оплодотворяемость животных в зависимости от сезона года, продолжительность интервала между повторными осеменениями в течение года, а также влияние на оплодотворяемость молочной продуктивности.

Эффективность профилактики эмбриональной смертности при помощи препарата сурфагона определена на 30 коровах красно-пестрой породы. Животные, используемые в опыте, отобраны методом случайных выборок без учета показателей молочной продуктивности, возраста и лактации. Коров искусственно осеменяли глубоким цервикальным методом с ректальной фиксацией шейки матки. Животных разделили на 3 группы: в первой группе ( $n = 10$ ) использовали сурфагон в дозе 25 мкг (5 мл) с однократным введением в течение 1 часа после осеменения; во второй ( $n = 10$ ) – сурфагон инъецировали дважды в той же дозе в день осеменения и на 12-й день после осеменения; третья группа ( $n = 10$ ) была контрольной – препарат не назначали. Наблюдение за животными осуществлялось в течение двух месяцев. Оценку результативности осеменения проводили путем трансректальной пальпации половых органов (установления признаков беременности); регистрации повторной охоты и осеменения; у всех включенных в опыт животных учитывали возраст (лактацию), количество осеменений до введения

препарата, суточную молочную продуктивность.

## Результаты исследований

Анализ данных Журнала искусственного осеменения, запуска и отела коров и телок по 792 коровам показал неудовлетворительные результаты осеменения. Так, оплодотворяемость первично осемененных коров составила 47,5 %, индекс осеменения – 1,94 (табл. 1).

Показатель оплодотворяемости животных по первому осеменению изменяется в течение года (рис. 1, табл. 1). Установлено, что наилучшие результаты по оплодотворяемости достигаются в весенний период (50,8–58,3 %, в среднем  $54,53 \pm 2,17$  %) и в первые два месяца осеннего периода – в сентябре и октябре (51,3–59,3 %, в среднем  $55,3 \pm 4,00$  %). С ноября по февраль включительно оплодотворяемость коров снижается до 43,1–45,0 % ( $44,9 \pm 0,76$ ), или на 7–14 % (10,4 %) в сравнении с наилучшими результатами. Повторное и более выраженное сниже-

Таблица 1

Оплодотворяемость коров в зависимости от сезона года

Месяц	Осеменено коров первично после отела	Оплодотворились от первого осеменения		Коэффициент оплодотворения
		Число	%	
Январь	64	29	45,0	2,05
Февраль	71	31	43,7	2,13
Март	55	30	54,5	1,71
Апрель	60	35	58,3	1,73
Май	63	32	50,8	1,91
Июнь	55	23	41,8	2,15
Июль	81	32	39,5	1,97
Август	75	31	41,3	1,94
Сентябрь	59	35	59,3	1,64
Октябрь	78	40	51,3	1,95
Ноябрь	73	33	45,2	2,06
Декабрь	58	25	43,1	2,11
Всего	792	376	47,5	1,94

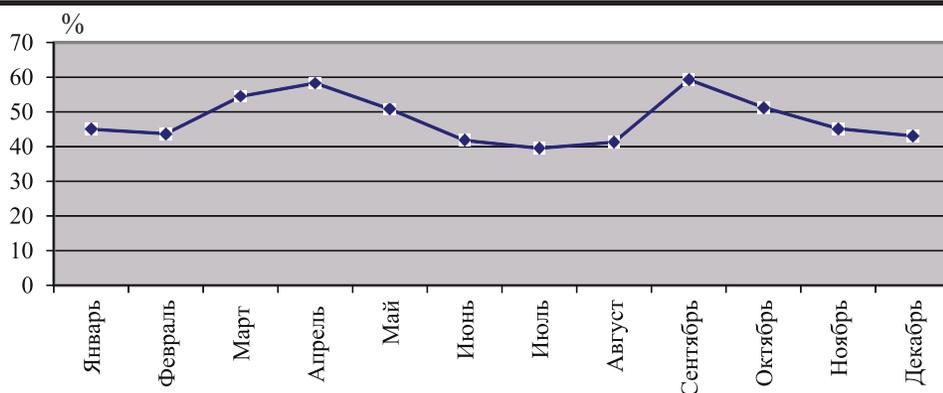


Рис. 1. Показатель оплодотворяемости к числу первично осемененных коров

ние уровня оплодотворяемости отмечено в летний период года – с июня по август (39,5–41,8 %, в среднем  $40,87 \pm 0,7$  %), на 11,3–16,5 (13,9 %).

Снижение результативности осеменения коров в зимний период можно объяснить отсутствием моциона, несбалансированностью рациона по витаминно-минеральным компонентам, влекущей за собой понижение резистентности организма, изменением метаболического и иммунологического статуса, снижением полноценности половых клеток и эмбриональной выживаемости. К причине снижения результативности осеменения в летние месяцы можно отнести высокую чувствительность эндокринной и репродуктивной систем самок животных к гипертермическому стрессу.

Продолжительность интервалов между повторными проявлениями половой охоты у осемененных коров наиболее интенсивно, по данным Журнала учета искусственного осеменения отмечают с промежутками 25–35 и 49–64 дня. Согласно большинству исследований, такие интервалы соответствуют ранней и поздней внутриутробной гибели зародышей (табл. 2).

Таким образом, результаты условного метода диагностики эмбриональной смертности у коров позволяют констати-

ровать, что ранняя эмбриональная смертность (с 25–35-го дня после осеменения) по хозяйству составила  $32,35 \pm 3,89$  %, поздняя –  $7,88 \pm 0,67$  % (более 49 дней), в сумме – 40,23 %.

У  $37,33 \pm 2,58$  % коров ритм половых циклов составил 18–24 дня, что соответствует физиологической норме их цикличности, а цикл в 36–48 дней у  $15,6 \pm 3,17$  % коров – результат пропуска предварительно проявленной половой охоты. Надо полагать, что это связано с отсутствием оплодотворения животных. Интервал в 15–17 дней у  $6,85 \pm 2,05$  % коров свидетельствует о неправильной выборке животных в состоянии половой охоты.

При изучении сроков повторного проявления половой цикличности в сезонном аспекте выяснилось, что проявление ранней эмбриональной смертности зарегистрировано зимой у 37,5 % из числа осемененных и оплодотворенных животных, весной – у 20,8 %, летом – у 36,2 %, осенью – у 34,9 %; а поздней – у 6,2 %, 7,5 %, 8,5 % и 9,3 % соответственно. В сумме внутриутробные спонтанные потери эмбрионов у лактирующих молочных коров составили в зимний период 43,7 %, в весенний – 28,3 %, в летний – 44,7 %, в осенний – 44,2 %.

Таким образом, эмбриональная смертность у животных характеризуется высо-

кой степени проявления во все сезоны года (при некотором ее снижении в весенний период).

Эмбриональная смертность зависит от молочной продуктивности (табл. 3, рис. 2).

При продуктивности у коров до 4 тысяч кг молока за лактацию эмбриональная смертность составила 38,5 %, 4–5 тыс. – 37,6 %, 5–6 тыс. – 45,2 %, а свыше 6 тыс. кг – 48,8 %. Так, данный показатель в соотношении животных с продуктивностью до 4 тыс. кг молока и свыше 6 тыс. кг за лактацию снижается в 1,28 раза.

Учащение внутриутробной гибели зародышей с повышением молочной продуктивности можно объяснить интенсивностью обмена веществ животных в зависимости от их продуктивности. Высокопродуктивные коровы отличаются наиболее активным обменом веществ и более чувствительны к нарушениям баланса в структуре рациона и метаболическим

процессам в организме, что отражается на состоянии их иммунной и эндокринной систем, сопровождается депрессией репродуктивной системы, чем и объясняется высокий уровень ранней и поздней эмбриональной смертности у элитных животных. Результаты исследований согласуются с данными других исследователей, утверждающих, что при росте молочной продуктивности у коров учащается внутриутробная гибель зародышей [6].

Общепризнано, что любые нарушения в кормлении, содержании и эксплуатации коров оказывают отрицательное влияние на функцию половых желез, что проявляется расстройством половой цикличности, снижением оплодотворяемости и гибелью зародышей на ранних этапах их развития. Поэтому для повышения функциональной активности яичников и воспроизводительной способности коров многие исследователи рекомендуют использовать инъекции

Таблица 2

**Распределение коров по продолжительности интервалов между повторными осеменениями**

Время года	Интервал между повторным осеменением, сутки										Всего	
	15–17		18–24		25–35		36–48		49–64			
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
Зима	2	6,2	11	34,4	12	37,5	5	15,7	2	6,2	32	100
Весна	2	3,8	23	43,4	11	20,8	13	24,5	4	7,5	53	100
Лето	6	12,8	15	31,9	17	36,2	5	10,6	4	8,5	47	100
Осень	2	4,6	17	39,6	15	34,9	5	11,6	4	9,3	43	100
Итого	12	6,85 ± 2,05	66	37,33 ± 2,58	55	32,35 ± 3,89	28	15,6 ± 3,17	14	7,88 ± 0,67	175	100

Таблица 3

**Зависимость эмбриональной смертности от молочной продуктивности коров**

Молочная продуктивность, тыс. кг	Количество осемененных животных	Ранняя эмбриональная смертность		Поздняя эмбриональная смертность		Всего	
		гол.	%	гол.	%	гол.	%
До 4	91	24	26,4	11	12,1	35	38,5
4–5	125	29	23,2	18	14,4	47	37,6
5–6	117	37	31,6	16	13,6	53	45,2
6–7	43	16	37,2	5	11,6	21	48,8
Всего	376	106	28,2	50	13,3	156	41,5

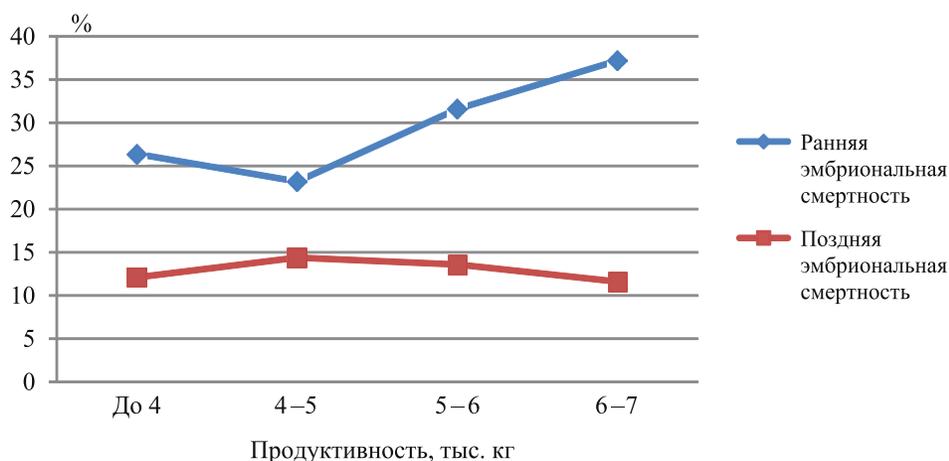


Рис. 2. Динамика проявления эмбриональной смертности у коров в зависимости от молочной продуктивности

Таблица 4

**Эффективность применения препарата сурфагона при профилактике эмбриональной смертности у коров**

Группа животных	Оплодотворилось		Интервал между повторным осеменением, сутки					
			15-17		18-24		25-35	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
Первая (n = 10) – сурфагон однократно в день осеменения	5	50	–	–	3	30	2	20
Вторая (n = 10) – сурфагон двукратно: в день осеменения и на 12-е сутки	6	60	1	10	2	20	1	10
Контрольная (n=10)	4	40	–	–	2	20	4	40

препаратов гонадолиберина, повышающих секрецию гипофизом гонадотропного лютеинизирующего гормона и обеспечивающих тем самым синхронизацию овуляции и активное формирование желтого тела, ответственного за продукцию прогестерона и формирование беременности.

Нами изучена эффективность применения препарата из группы гонадолиберинов – сурфагона при однократном и двукратном его назначении при осеменении (табл. 4).

Так, назначение коровам сурфагона в дозе 25 мкг двукратно: в день осеменения и на 12-е сутки – позволило получить опло-

дотворяемость по первому осеменению 60 %, тогда как при однократном использовании данный показатель составил 50 %, а в контроле был на 20 % ниже. При двукратном парентеральном введении препарата эмбриональная смертность снизилась (интервал между повторными осеменениями 25–35 суток) в 4 раза по сравнению с контролем, а при однократном – в 2 раза. Таким образом, повторное введение препарата на 12-й день после осеменения повышает жизнеспособность и приживаемость эмбрионов, что объясняется лютеинизацией растущих в яичниках фолликулов и усилением синтеза ими прогестерона.

**Выводы**

В условиях ООО «Колос-Агро» у коров красно-пестрой породы внутриутробная гибель эмбрионов в разные сезоны года регистрируется в 28,3–44,7 % случаев, при этом 20,8–37,5 % приходится на ранний период, а 6,2–9,3 % – на поздний период эмбриогенеза. Высокий уровень внутриутробной гибели эмбрионов снижает оплодотворяемость коров по первому осеменению в хозяйстве до 47,5 % при индексе осеменения 1,94. Повышение удоя у коров с 4 тысяч кг до 6 тыс. кг и более за лактацию сопровождается ростом эмбриональных потерь в 1,28 раза. Однократное (при осеменении) и двукратное (в день осеменения и на 12-е сутки) парентеральное введение сурфагона в дозе 25 мкг снизило смертность эмбрионов и повысило результативность осеменения на 20 и 30 % соответственно. Препарат сурфагон – синтетический аналог гонадотропин-рилизинг гормона, нормализуя овуляторную функцию яичников, способствует повышению оплодотворяемости, снижению эмбриональных потерь и сокращению продолжительности бесплодия у коров, особенно при двукратном введении – в день осеменения и на 12-е сутки.

**Цитированная литература**

1. **Бонадонна, Т.** Генетическое изучение плодовитости и бесплодия сельскохозяйственных животных / Т. Бонадонна. – Москва : ВНИИ ТЭИСХ, 1970. – 41 с. – Текст : непосредственный.
2. **Мартыненко, Н. А.** Эмбриональная смертность сельскохозяйственных животных и ее предупреждение / Н. А. Мартыненко. – Киев : Урожай, 1971. – 299 с. – Текст : непосредственный.
3. **Байтлесов, Е. У.** Аспекты эмбриональной смертности в скотоводстве / Е. У. Байтлесов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ветеринарный консультант. – 2007. – № 2. – С. 228–230.
4. **Кузьмич, Р. Г.** Проблема ранних аборт у коров и возможности ее решения / Р. Г. Кузьмич, А. С. Клименко. – Текст : непосредственный // Ученые записки. УО ВГАВМ. – 2014. – Т. 50, вып. 1, ч. 1. – С. 113–115.
5. **Чомаев, А.** Ранняя эмбриональная смертность у коров / А. Чомаев, О. Митяшова. – Текст : непосредственный // Животноводство России. – 2013. – № 2. – С. 41–42.
6. **Янчуков, И.** Пренатальные потери у высокопродуктивных коров / И. Янчуков, В. Панферов, Т. Мороз. – Текст : непосредственный // Молочное и мясное скотоводство. – 2011. – № 8. – С. 2–4.

УДК:636.2:591.2-08

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ПРИМАЛАКТ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОДОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ**

*Д.А. Кузнецова, К.А. Лободин, О.О. Науменко*

*Представлены результаты эффективности препарата «прималакт» в сравнении с цефметрином в комплексной терапии коров с подострым и хроническим эндометритом. Применение прималакта в качестве этиотропного средства обеспечивает выздоровление 81,8 % животных на 9,45 ± 0,39 день при однократном введении с последующим оплодотворением 77,2 % животных по группе с сервис-периодом 93,13 ± 3,61 дня.*

**Ключевые слова:** эндометрит, коровы, матка, бесплодие, сервис-период.

## EFFECTIVITY OF «PRIMALACT» PREPARATION IN COMPLEX THERAPY OF SUBACUTE AND CHRONIC ENDOMETRITIS OF COWS

*D.A. Kuznetsova, K.A. Lobodin, O.O. Naumenko*

*The results of the preparation «Primalact» effectiveness in comparison with «Cephmetrin» in complex therapy of cows with subacute and chronic endometritis are presented. The use of «Primalact» as an etiologic agent provides of 81,8 % of animals recovery at  $9,45 \pm 0,39$  days in single application followed by fertilization of 77,2 % of animals in a group with a  $93,13 \pm 3,61$  days service period.*

**Keywords:** *endometritis, cows, uterus, infertility, service period.*

Эндометриты у коров – один из главных сдерживающих факторов воспроизводства. Ежегодно по данной причине хозяйства недополучают 7–11 % приплода и теряют до 24 % молока [1]. По подсчетам, убытки от эндометрита у коров оцениваются в 110 американских долларов на корову в год; один день бесплодия на голову исчисляется в 3 у. е. ежегодно [2]. Кроме того, увеличивается индекс коэффициента числа осеменении с 1,6 до 2,6, а оплодотворяемость от первого осеменения не превышает 50 % [2, 3, 4]. В Приднестровской Молдавской Республике послеродовой эндометрит выявляют у 32 % от числа отелившихся животных, при этом у 25 % из них болезнь переходит в хроническое течение [5].

В связи с этим терапия воспалительных процессов матки остается актуальным вопросом скотоводства. К их лечению необходимо подходить комплексно с включением рационального применения антибактериальных, миотропных препаратов, а также средств общестимулирующего и иммунокорректирующего направления, дезинтоксикационной терапии, физиотерапевтических методов [6, 7, 8]. К применяемым противомикробным средствам у патогенной микрофлоры быстро вырабатывается устойчивость. К тому же их использование не всегда оправданно с точки зрения экологической безопасности получаемой от животных продукции, так как эндометриты в основном встречаются у

лактующих коров. Поэтому внедрение в практику новых экологически безопасных внутриматочных препаратов остается первоочередной задачей в животноводстве.

### Материалы и методы

Исследовательская работа выполнена в Приднестровской Молдавской республике на коровах черно-пестрого скота молдавского типа в хозяйстве ООО «Голштин» с. Ближний хутор Слободзейского р-на. При акушерско-гинекологической диспансеризации на 25–30-й день после отела по общепринятой методике гинекологического обследования животных было выявлено 29 голов коров с эндометритом [9].

От животных опытных групп был отобран патологический материал экссудата из полости матки, взятый с помощью полистеролового катетера и шприца. Из изолята выделены культуры микроорганизмов и определены их патогенетические свойства по гемолитической активности, плазмокоагуляционной реакции и патогенности для лабораторных животных. Перед началом терапии коров проведены исследования на чувствительность выделенной условно-патогенной микрофлоры к используемым внутриматочным антибактериальным препаратам методом бумажных индикаторных дисков. В качестве испытуемых средств использовали препараты метрикур, прималакт, цефметрин.

Метрикур, производящийся в Нидерландах, в качестве действующего вещества содержит в 1 г 500 мг цефепима в форме бензатиновой соли и вспомогательные компоненты: кокосовое и гидрогенизированное касторовое масла, эмульгин и цетомакрогол. Его аналог цефметрин (производитель «Бровафарм», Украина), содержит то же активное противомикробное вещество в аналогичной дозе.

Прималакт – препарат российского производства разработан ЗАО НПФ «Агрофарм», г. Воронеж. Маточное средство в качестве действующих веществ содержит в 1,0 мл 62,7 мг цефотаксима натрия, 9,0 мг неомидина сульфата, 2,7 мг преднизолона и вспомогательные компоненты: 9,0 мг моноглицеридов, 26,9 мг эмульгатора «Рикэн ДМГ тип П (В)» и до 1,0 мл вазелинового масла.

Больные коровы с подострым и хроническим эндометритом были разделены на 3 группы по принципу пар-аналогов. Испытуемые внутриматочные средства животным вводили ректоцервикальным методом с помощью полистеролового катетера и фиксированного полимерного шприца с препаратом. В качестве этиотропного препарата: в первой группе (опытной, n = 11)

использован прималакт в дозе 20 мл, во второй группе (n = 8) – метрикур в той же дозе, а в третьей (n = 10) – цефметрин в дозе 19 г. Лечение коров проведено в комплексе с общестимулирующей (Айсидивит трехкратно на 1, 3, 5-й день лечения в разовой дозе 15,0 мл в/м), симптоматической (окситоцин по 50 Ед внутримышечно перед внутриматочным введением антибактериального вещества) терапией и физиотерапией (массаж матки в течение 5 минут перед вводом этиотропного средства в полость матки). Сравнительную эффективность препаратов оценивали по количеству выздоровевших животных, продолжительности сервис-периода, коэффициенту оплодотворения и числу дней бесплодия. Полученный цифровой материал исследования обрабатывали при помощи программы «Microsoft Office Excel» и «ExStat» в сравнении средних значений и статистической обработки рядов данных.

## Результаты исследований

Из экссудата, отобранного от 29 коров с выявленным эндометритом на 25–30-й день после отела, выделено 42 культуры и 6 видов микроорганизмов (табл. 1).

Таблица 1

Видовой состав микрофлоры содержимого маточной полости, взятого у 29 больных эндометритом коров

Возбудитель	Выделенные культуры		Гемолитическая активность		Реакция плазмокоагуляции		Патогенность для лабораторных животных	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего выделенных культур	42	100	22	52,4	17	44,5	32	76,1
<i>St. aureus</i>	19	45,2	8	42,1	17	89,4	16	84,2
<i>E. coli</i>	6	14,3	2	33,3	–	–	4	66,7
<i>P. vulgaris</i>	2	4,8	1	50,0	–	–	2	100,0
<i>Rebsiella spp.</i>	1	2,4	1	100	–	–	1	100,0
<i>Candida albicus</i>	12	28,5	8	66,7	–	–	7	58,4
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	4,8	2	100	–	–	2	100,0
Монокультуры	16	55,2	–	–	–	–	–	–
Ассоциации	13	44,8	–	–	–	–	–	–

Из общего числа изолированных культур на долю *St. aureus* приходилось 45,2 %, *E. coli* – 14,3 %, *P. vulgaris* – 4,8 %, *Rebsiella spp.* – 2,4 %, *Candida albicus* – 28,5 % и *Aspergillus fumigatus* – 4,8 %. Гемолитическую активность проявляли 52,4 % культур, положительную реакцию плазмокоагуляции давали 44,5 %, причем 76,1 % микроорганизмов были патогенными для лабораторных животных.

Изоляты из полости матки представлены в виде монокультур (55,2 %) и ассоциаций (44,8 %) бактерий и грибов. Выявлены следующие ассоциации микробиоты: *Staphylococcus aureus* + *Candida albicus*, *Staphylococcus aureus* + *Candida albicus* + *Rebsiella spp.*, *E. coli* + *P. vulgaris*, *St. aureus* + *P. vulgaris*, *St. aureus* + *Asp. fumigatus*, *E. coli* + *Candida albicus*, *Candida albicus* + *Asp. fumigatus*.

Полевые штаммы возбудителей воспалительных процессов в полости матки показали высокую чувствительность к антибактериальным действующим веществам, содержащимся во внутриматочных средствах, в среднем она составила  $19 \pm 4,87$  мм (табл. 2). Активное подавление роста микрофлоры отмечено для препаратов метрикура и прималакта (рис. 1).

При применении внутриматочных препаратов в терапии коров с подострым и хроническим эндометритом наибольший терапевтический эффект получен при использовании препарата метрикур: выздоровление наступило у 87,5 % животных (табл. 3). Тогда как в группе коров, где применялся прималакт, клиническое выздоровление наступило только у 81,8 % животных, что на 5,7 % ниже, чем во второй группе, но на 1,8 % выше, чем при использовании цефметрина.

Выздоровление у коров в первой и во второй группах наступило практически в одинаковые сроки – на  $9,45 \pm 0,39$  и  $9,75 \pm 0,53$  день, тогда как у животных третьей – на 1,2 дня позже. После про-

### Чувствительность микрофлоры к антимикробным средствам препарата

Препарат	Возбудитель			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicus</i>	<i>Rebsiella spp.</i>
Цефатоксим	++	++	–	++
Цефепирин	+++	+++	–	++
Неомицин	+++	+++	–	+

Примечание. Задержка роста: «+» – на 16–19 мм; «++» – на 20–28 мм; «+++» – на 28 мм



Рис. 1. Чувствительность микрофлоры к препаратам: 1 – метрикур; 2 – прималакт, 3 – цефметрин

веденной комплексной терапии у коров, которых лечили прималактом, оплодотворилось 88,9 % из числа выздоровевших и 72,7 % – из всей группы, что соответственно было на 11,1 % и 14,8 % ниже по сравнению с лечением метрикуром, но на 13,9 % и 12,7 % больше, чем при использовании цефметрина.

Наиболее короткий сервис-период отмечен у животных второй группы, где использовали метрикур –  $91,86 \pm 5,25$  дня, что на 1,27 дня короче, чем в первой, и на 6,81 дня короче по сравнению с третьей. При этом индекс осеменения в первой группе составил  $1,5 \pm 0,27$ , во второй –  $1,43 \pm 0,20$ , в третьей –  $1,83 \pm 0,31$ .

Число дней бесплодия у коров, которых лечили прималактом, составило  $63,13 \pm 3,64$ , что на 1,25 и 5,44 дня больше, чем при использовании метрикура и цефметрина соответственно.

Таким образом, прималакт обладает практически такой же терапевтической эффективностью, как и метрикур, но превышает эффективность цефметрина. Применение прималакта в качестве этиотропного средства в комплексной терапии хронического эндометрита обеспечивает выздоровление 81,8 % животных на  $9,93 \pm 0,25$  день с последующим оплодотворением 88,9 % из числа выздоровевших.

Экономический ущерб с учетом дней бесплодия и себестоимости препарата был наиболее велик при использовании цефме-

трина и составил 2139,38 руб., тогда как по первой группе он меньше на 169,72 руб., а по второй – на 208,72 руб. (табл. 4). Производственные затраты при лечении коров с учетом одинаковой себестоимости терапевтических обработок при использовании прималакта составили 133,00 руб., метрикура – 190,00 руб. и цефметрина – 145,00 руб.

Экономический эффект от сокращения дней бесплодия и себестоимости лекарственного средства при терапии препаратом прималактом в сравнении с метрикуром составил – 18,00 руб., экономический эффект на 1 рубль затрат – 0,14 рубля, тогда как в сравнении прималакта с цефметрином – соответственно 181,72 руб. и 1,37 руб., следовательно препарат цефметрин уступает в терапевтической эффективности

Таблица 3

**Эффективность применения препарата прималакта при лечении коров, больных хроническим эндометритом**

Группа коров	Выздоровели		Сроки выздоровления, дней	Оплодотворилось				Сроки отела от оплодотворения, дней	Индекс осеменения	Число дней бесплодия
	число	%		Всего		Выздоровевших				
				число	%	число	%			
Первая (прималакт) n = 11	9	81,8	$9,45 \pm 0,39$	11	72,7	8	88,9	$93,13 \pm 3,61$	$1,5 \pm 0,27$	$63,13 \pm 3,64$
Вторая (метрикур) n = 8	7	87,5	$9,75 \pm 0,53$	8	87,5	7	100,0	$91,86 \pm 5,25$	$1,43 \pm 0,20$	$61,88 \pm 5,25$
Третья (цефметрин) n = 10	8	80,0	$10,40 \pm 0,64$	10	60,0	6	75,0	$98,67 \pm 3,42$	$1,83 \pm 0,31$	$68,57 \pm 3,40$

Таблица 4

**Экономический ущерб и производственные затраты при лечении подострого и хронического эндометрита у коров препаратами прималакт, метрикур и цефметрин**

Показатель (из расчета на 1 голову)	Препараты для лечения коров		
	прималакт	метрикур	цефметрин
Количество дней бесплодия	63,13	61,88	68,57
Экономический ущерб, руб.	1969,66	1930,66	2139,38
Стоимость препаратов, руб.	63,00	120,00	75,00
Себестоимость лечебных обработок, руб.	70,00	70,00	70,00

прималакту и метрикуру. Препарат прималакт по своей экономической эффективности при лечении животных незначительно превосходит голландский аналог – метрикур за счет его себестоимости.

### Цитированная литература

1. **Акимошкин, А. И.** Применение пробиотика «БИОД-5» при лечении коров с послеродовыми эндометритами / А. И. Акимошкин. – Текст : непосредственный // Ветеринарная патология. – 2008. – № 1(5). – С. 174–176.

2. **Кузовлева, М. А.** Эффективное лечение подострого и хронического эндометрита / М. А. Кузовлева. – Текст : непосредственный // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2008. – № 3. – С. 45–46.

3. **Болгов, А. Е.** Повышение воспроизводительной способности молочных коров / А. Е. Болгов, Е. П. Карманова. – Москва : Лань, 2010. – 220 с. – Текст : непосредственный

4. **Кухтина, О. Н.** Оплодотворяемость коров при первом и последующем осеменениях / О. Н. Кухтина. – Текст : непосредственный // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2015. – № 3 (18). – С. 15–20.

5. **Кузнецова, Д. А.** Распространение острых и хронических эндометритов на молочных фермах Приднестровья / Д. А. Кузнецова, Е. В. Гроза. – Текст : непосредственный // Аграрная наука и образование – основа успешного развития АПК Приднестровья : материалы научно-практической конференции. 24 сентября 2016 года. г. Тирасполь. – Тирасполь: Изд-во Приднестр. ун-та, 2017. – С. 176–179.

6. Монолазерная профилактика задержания последа у коров / И. И. Балкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Ветеринария. – 2001. – № 11. – С. 34–35.

7. **Нежданов, А. Г.** Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров / А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов. – Текст : непосредственный // Ветеринарный консультант. – 2005. – № 22 (113). – С. 11–13.

8. Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья крупного рогатого скота / С. В. Шабунин, Ф. И. Васильевич [и др.]. – Воронеж : Антарес, 2011. – 220 с. – Текст : непосредственный.

9. **Полянцева, Н. И.** Акушерско-гинекологическая диспансеризация на молочных фермах / Н. И. Полянцева, А. Н. Синявин. – Москва : Агропромиздат, 1989. – 175 с. – Текст : непосредственный.

УДК 636.3.033.412.12

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МАРГАНЦА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ХОЛОСТЫХ МЯСОСАЛЬНЫХ ОВЦЕМАТОК

*Д.Ш. Гайирбегов, Д.Б. Манджиев, Е.В. Гроза*

*Приведены результаты исследований по изучению концентрации марганца в отделах и химусе пищеварительного тракта холостых овцематок калмыцкой курдючной породы. Установлено, что накопление этого элемента в желудочно-кишечном тракте за период прохолоста животных происходит не только за счет увеличения массы отделов и содержимого желудка, но и в значительной степени вследствие повышения концентрации элемента в них.*

**Ключевые слова:** *концентрация, марганец, элемент, отделы желудочно-кишечного тракта, химус.*

## DISTRIBUTION OF MANGANESE IN THE GASTROINTESTINAL TRACT OF SINGLE MEAT-SUCKING SHEEP

*D.Sh. Gayirbegov, D.B. Mandjiev, E.V. Groza*

*The article shows the results of studying the concentration of manganese in the departments and the chyme of the digestive tract of ewes idle Kalmyk fat-tailed breed. It is found that the accumulation of this element in the gastrointestinal tract during the period of prokholost animals, to a large extent occurs, both by increasing the mass of the departments and contents of the stomach, and increasing the concentration of the element in them.*

**Keywords:** *concentration, manganese, element, gastrointestinal tract, chymus.*

### Введение

В жизнедеятельности любого организма важную роль играют минеральные вещества. Они необходимы для формирования скелета, входят в состав всех тканей и органов развивающегося организма, многих сложных органических соединений – белков, ферментов, гормонов, витаминов; активно участвуют не только в биохимических процессах обмена веществ, но и во всех физиологических процессах, происходящих в организме [1, с. 72].

В теле животных обнаружено более 60 минеральных элементов, в том числе и марганец. Этот элемент в процессе всасывания в слизистой оболочке пищеварительного тракта переходит в кровь и связывается с белковыми комплексами, преимущественно микроглобулинами. Свободный и белково-связанный марганец из кровяного русла эффективно улавливается печенью и поступает в различные ткани организма [2, с. 131].

При недостатке марганца тормозятся процессы окисления жиров, углеводов и белков, в организме накапливаются недоокисленные продукты обмена, пировиноградная кислота, происходит жировая инфильтрация и дистрофия печени, нарушается эритропоэз и образование гемоглобина, что приводит к анемии у животных. Марганец активизирует щелочную фосфатазу, синтез мукополисахаридов в матрице

кости и хряща и таким образом оказывает влияние на костеобразование и состояние хрящевой ткани. Поэтому при его недостатке происходит дистрофия кости и хрящевой ткани (скользящий сустав); у самок не созревают яйцеклетки, задерживается овуляция, увеличивается сервис-период, повышается число абортос; у самцов снижается подвижность спермиев, уменьшается количество эякулята и самих спермиев [3, с. 498, 4, с. 517–518].

На основании изложенного можно сделать вывод о том, насколько важно обеспечить в полном объеме физиологическую потребность животных, в том числе и овец, в этом элементе. Кроме того, известно, что стенки пищеварительного канала, находясь в непосредственном контакте с кормовыми массами, вступают в связь со всеми химическими элементами и регулируют их оптимальное поступление в организм.

Марганец, цинк, медь относятся к числу микроэлементов, важнейших для живых организмов. Природными их источниками на планете Земля являются минералы исходных горных пород. Широко варьирует содержание марганца в почвах разных областей Российской Федерации (от повышенного содержания, например, в почве горных районов Алтае-Саянской складчатой области и других горных областей страны, до пониженного, установленного в почвах обширной Западно-Сибир-

ской изменности). Невысоко содержание данного микроэлемента (< 550 мг/кг) в почвах Яно-Индибирской и Колымской изменностей и в других областях России, преимущественно в тех, где нет гор [ 5, с. 220–221].

Согласно литературным данным [3, с. 497] дефицит марганца в кормах и воде наблюдается в биогеохимических провинциях, в которых преобладают песчаные и торфяные почвы с нейтральной или слабощелочной реакцией, а при высоком показателе рН снижается усвояемость марганца растениями из почвы. Республика Калмыкия расположена в зонах степей, полупустынь и пустынь, а рН почв в данном регионе Российской Федерации колеблется от 7,4 до 8,0, т. е. почвы являются щелочными.

Исходя из вышесказанного изучение распространения такого микроэлемента, как марганец, в отделах желудочно-кишечного тракта овец и его содержанием является актуальным.

**Цель исследования** – изучить распределение марганца в отделах желудочно-кишечного тракта и их содержанием холостых овцематок калмыцкой курдючной породы.

## Материалы и методы

В условиях КФХ «Будда» Республики Калмыкия нами была проведена первая серия исследований на холостых овцематках калмыцкой курдючной породы после отъема от них ягнят и перед случкой. Для опытов отобрали по 3 головы маток каждого периода живой массой 58–60 кг. Все овцематки в течение балансовых опытов получали корма в соответствии с рационом, разработанным согласно современным требованиям и рекомендациям РАСХН [6, с. 206–213], с учетом химического состава местных кормов и физиологическо-

го состояния животных. Состав рациона овцематок: трава злаково-разнотравного пастбища, сено люцернового, дерть ячменя и минеральные соли (табл. 1). По завершении балансового опыта был проведен контрольный убой животных.

После убоя определяли массу отделов желудочно-кишечного тракта и их содержимого, отбирали средние пробы для установления концентрации марганца.

Таблица 1

**Рацион кормления холостых овцематок в период физиологического опыта**

Компонент рациона	Количество
Трава злаково-разнотравного пастбища, кг	3,5
Трава полынно-типчакового пастбища, кг	–
Сено люцернового, кг	0,300
Дерть ячменя, кг	0,100
Соль поваренная, г	11
Сернистая медь, мг	30
Сернистый цинк, мг	124
Сернистый марганец, мг	58
Хлористый кобальт, мг	1,77
<b>Содержание рациона</b>	
Кормовые единицы	1,19
ЭЖЕ	1,47
Сухое вещество, кг	1,6128
Переваримый протеин, г	104,27
Сырой жир, г	57,37
Сырая клетчатка, г	421,75
Поваренная соль, г	11
Кальций, г	8,52
Фосфор, г	3,56
Магний, г	0,75
Сера, г	3,5
Железо, мг	717,4
Медь, мг	12
Цинк, мг	44
Марганец, мг	65
Кобальт, мг	0,62
Йод, мг	0,60
Молибден, мг	3,193
Каротин, мг	14
Витамин Д, МЕ	720

Анализы образцов химуса проводили методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные анализы показали, что концентрация марганца в отделах пищеварительного тракта холостых овцематок калмыцкой породы подвержена колебаниям (табл. 2).

Самая высокая концентрация этого элемента как у холостых овцематок после отъема от них ягнят, так и у овцематок перед случкой отмечалась в книжке (260,78 и 566,01 мг/кг сырой ткани), а самая низкая – в сычуге (27,80 и 36,18 мг/кг). При этом следует отметить, что за период прохолоста овцематок концентрация марганца в книжке повышается в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ), а в сычуге – в 1,3 раза (рис. 1).

Уровень марганца в тонком отделе кишечника за холостой период увеличивается в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ), а в толстом от-

деле – в 4,2 раза ( $p < 0,05$ ). В рубце этот показатель к концу холостого периода остается без существенных изменений, на том же уровне (66,89–69,13 мг/кг сырой ткани), а в сетке – увеличивается в 2,1 раза (с 39,12 до 84,31 мг/кг).

Общее количество марганца у холостых овцематок максимально в книжке (44,33–107,54 мг) и в тонком отделе кишечника (81,24–178,03 мг). В течение холостого периода маток количество марганца в стенках рубца и сычуга увеличивается в 1,2 раза, сетки – в 1,97 раза, книжки – в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), в отделах кишечника – в 3,7 раза (табл. 3).

Из общего количества этого элемента, содержащегося в желудочно-кишечном тракте овцематок после отъема ягнят, на долю рубца приходится 26,2 %, сетки – 2,3 %, сычуга – 5,23 %, книжки – 17,0 %, тонкого кишечника – 31,2 %, толстого кишечника – 18 %. Однако к периоду их случки эти показатели в рубце, сетке, сычуге и книжке снизились соответственно до 11,9; 1,7; 2,4 и 6,6 %, а в тонком и толстом отделах кишечника – возросли до 43,3 и 25,3 %.

Таблица 2

Содержание марганца в стенках отделов желудочно-кишечного тракта холостых овцематок, мг (в расчете на натуральную влажность)

Отдел	Масса отделов, кг	Концентрация марганца, мг/кг	Общее количество марганца, мг
<i>Матки после отъема ягнят</i>			
Рубец	1,020 ± 0,03	66,89 ± 3,41	68,23 ± 1,52
Сетка	0,155 ± 0,03	39,12 ± 10,69	6,06 ± 1,52
Сычуг	0,490 ± 0,02	27,80 ± 0,54	13,62 ± 0,34
Книжка	0,170 ± 0,07	260,78 ± 22,48	44,33 ± 2,08
Тонкий кишечник	1,300 ± 0,05	62,49 ± 3,78	81,24 ± 2,08
Толстый кишечник	1,160 ± 0,02	40,53 ± 1,49	47,01 ± 1,73
<i>Матки перед случкой</i>			
Рубец	1,215 ± 0,03	69,13 ± 1,26	84,0 ± 1,73
Сетка	0,142 ± 0,02	84,31 ± 6,95	11,97 ± 1,15
Сычуг	0,475 ± 0,03	36,18 ± 2,34	17,19 ± 1,21
Книжка	0,190 ± 0,05	566,01 ± 27,26	107,54 ± 1,46
Тонкий кишечник	1,250 ± 0,01	243,25 ± 3,12	304,06 ± 2,08
Толстый кишечник	1,050 ± 0,02	169,55 ± 1,34	178,03 ± 2,08

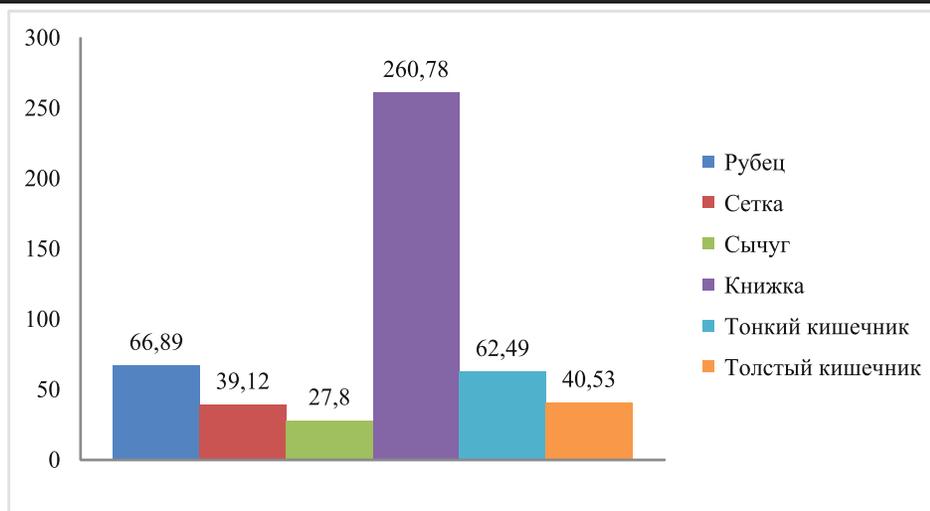


Рис. 1. Концентрация марганца в стенках отделов желудочно-кишечного тракта холостых овцематок, мг/кг

Таблица 3

**Содержание марганца в химусе желудочно-кишечного тракта холостых овцематок, мг (в расчете на натуральную влажность)**

Отдел	Масса содержимого, кг	Концентрация марганца, мг/кг	Общее количество марганца, мг
<i>Матки после отъема ягнят</i>			
Рубец	5,800 ± 0,15	27,95 ± 0,45	162,11 ± 2,65
Сетка	0,360 ± 0,01	98,97 ± 4,77	35,63 ± 0,76
Сычуг	0,200 ± 0,02	141,50 ± 1,54	28,30 ± 0,65
Книжка	0,340 ± 0,01	318,58 ± 25,18	62,70 ± 1,07
Тонкий кишечник	0,810 ± 0,02	218,69 ± 4,98	177,14 ± 1,73
Толстый кишечник	0,530 ± 0,02	116,97 ± 1,74	62,00 ± 2,08
<i>Матки перед случкой</i>			
Рубец	6,0 ± 0,66	52,17 ± 6,05	313,02 ± 2,51
Сетка	0,330 ± 0,01	211,42 ± 3,04	69,77 ± 1,45
Сычуг	0,315 ± 0,07	111,11 ± 15,32	35,0 ± 1,73
Книжка	0,217 ± 0,04	876,96 ± 120,33	190,3 ± 1,76
Тонкий кишечник	0,850 ± 0,07	364,68 ± 1,98	309,98 ± 4,04
Толстый кишечник	0,500 ± 0,04	384,8 ± 30,31	192,40 ± 2,30

По сравнению со стенками концентрация марганца в химусе желудочно-кишечного тракта (кроме рубца) была более высокой.

Из общего количества этого элемента, содержащегося в химусе пищеварительного тракта овцематок после отъема ягнят, наибольшая часть его приходится на содер-

жимое тонкого отдела кишечника (33,5 %) и рубца (30,7 %), а наименьшая – на содержимое сычуга (5,3 %) и сетки (6,7 %). За период прохолоста овцематок эта величина в химусе рубца и сетки увеличилась в 1,9 раз, книжки и толстого отдела кишечника – в 3 раза, сычуга – в 1,2 раза и тонкого отдела кишечника – в 1,7 раз (рис. 2).



Рис. 2. Концентрация марганца в химусе желудочно-кишечного тракта, мг (в расчете на натуральную влажность)

## Заключение

Исходя из результатов исследования можно заключить, что организм овцематок за период прохолоста, по-видимому, способен перераспределять марганец и направлять его в те отделы желудочно-кишечного тракта, где наиболее интенсивно протекают обменные процессы с участием этого элемента. Это положительно сказывается на продуктивности животных, на состоянии их здоровья, соответственно и на экономическом состоянии КФХ «Будда» Калмыцкой Республики.

## Цитированная литература

1. Лапшин, С. А. Биологические основы рационального кормления овец / С. А. Лапшин; под редакцией академика Л. К. Эрнста. – Саранск: Изд-во Сарат. ун-та саранс. фил., 1988. – 144 с. – Текст : непосредственный.
2. Гурьянов, А. М. Микроминеральное питание свиней / А. М. Гурьянов; под редакцией профессора В. А. Кокорева. – Саранск, 2007. – 404 с. – Текст : непосредственный.
3. Щербаков, Г. Г. Внутренние болезни животных / Г. Г. Щербаков; под редакцией профессора Г. Г. Щербакова и профессора А. В. Коробова. – Санкт-Петербург; Москва; Краснодар, 2009. – 495 с. – Текст : непосредственный.
4. Щербаков, Г. Г. Внутренние болезни животных / Г. Г. Щербаков; под редакцией профессора Г. Г. Щербакова, профессора А. В. Яшина, профессора А. П. Курденко, профессора К. Х. Мурзагулова. – Санкт-Петербург; Москва; Краснодар, 2018. – 728 с. – Текст : непосредственный.
5. Атлас почв Российской Федерации, электронная версия. – URL : <https://soilatlas.ru> (дата обращения:). – Текст : электронный.
6. Калашников, А. П. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных / А. П. Калашников, Н. И. Клейменов, В. И. Фисинин [и др.]. – Москва : Агропромиздат, 2003. – С. 212–214. – Текст : непосредственный.

УДК 636.3.033.412.12

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ КОБАЛЬТА В РАЦИОНЕ НА УСВОЕНИЕ АЗОТА БЕРЕМЕННЫМИ ОВЦЕМАТКАМИ КАЛМЫЦКОЙ ПОРОДЫ

Д.Б. Манджиев, Д.Ш. Гайирбегов, Е.В. Гроза

*В физиологических опытах, проведенных на суягных овцематках мясосального направления продуктивности в начале, середине и в конце их беременности, изучено влияние различных уровней кобальта в рационе на обмен азота в их организме. Установлено, что удержание этого элемента в организме овцематок существенно зависит от физиологического состояния животных и оптимизации количества кобальта в их рационе.*

**Ключевые слова:** овцематки, рацион, норма, азот, кобальт, усвоение.

## INFLUENCE OF DIFFERENT LEVELS OF COBALT ON THE ABSORPTION OF NITROGEN IN THE DIET OF PREGNANT KALMYK EWES

D.B. Mandjiev, D.Sh. Gayirbegov, E.V. Groza

*The influence of different levels of cobalt in diets on the exchange of nitrogen in their body is studied in physiological experiments conducted on suayny sheep of the meat-bearing direction of productivity, at the beginning, middle and end of their pregnancy. It is found that the retention of this element in the body of sheep has a significant impact on both the physiological state of the animals and the optimization of the amount of cobalt in their diets.*

**Keywords:** ewe, ration, norm, nitrogen, cobalt, assimilation.

### Введение

В процессе существования организма и его взаимодействия с внешней средой важнейшую роль играют белки, которые могут вступать во временную или постоянную связь с углеводами, жирами, а также в тесную связь с минеральными веществами, в том числе и с кобальтом [1, с. 85].

Согласно данным литературы [2, с. 496; 3, с. 70] кобальт влияет на целый ряд очень важных функций организма: принимает участие в микробальном синтезе цианкоболамина, в гемопоэзе, в реакциях трансметелирования, активизирует аргиназу, карбоангидразу, альдолазу, щелочную фосфатазу, необходим для синтеза микробального белка. При его недостатке в организме животных происходят следующие изменения:

– нарушаются процессы синтеза органических и минеральных частей кости, что способствует развитию остеодистрофии;

– нарушается синтез ДНК в кроветворных клетках, задерживается их деление и созревание, что приводит к нарушению гемопоэза и к макроцитарной анемии с полихромазией и пойкилоцитозом;

– ухудшается усвоение кормового протеина, отмечается отрицательный азотный баланс, используется запас белков собственного тела и развивается сухотка;

– снижается продуктивность и репродуктивная функция животных; у овец грубеет и местами выпадает шерсть; развивается «лизуха», безоарная болезнь и т. д.

Учитывая, что кобальт тесно связан с белковым обменом, важно знать, при каком уровне содержания этого элемента в раци-

оне лучше используются азотистые вещества корма беременными овцематками мясосального направления продуктивности.

По данным литературы [2, с. 495] в Российской Федерации гипокобальтоз встречается в Забайкалье, Костромской, Горьковской и Ярославской областях, в некоторых районах Западной Сибири, в регионах с песчаными, супесчаными почвами, к каким относится и Республика Калмыкия. В данной Республике основным видом экономической деятельности является сельское хозяйство, в частности животноводство: мясное скотоводство, мясное и тонкорунное овцеводство. Низкое содержание кобальта в почве, а соответственно и в кормах, выращенных на этих почвах, сказывается на здоровье животных, на всех видах продуктивности. Исходя из приведенных данных, изучение действия разных уровней кобальта в рационах беременных овцематок является актуальным.

**Цель исследования** – изучить действие разных уровней кобальта в рационах, с учетом установленных нами ранее норм, на усвоение азота беременными овцематками в условиях аридной зоны Юга России.

## Материалы и методы

В условиях КФХ «Будда» Республики Калмыкия был проведен научно-хозяйственный опыт и на его фоне – физиологические опыты на овцематках калмыцкой породы в начале, середине и в конце беременности.

Научно-хозяйственный опыт проводили согласно приведенной схеме (табл. 1).

Для этого по принципу аналогов были отобраны 30 голов овцематок калмыцкой курдючной породы после их плодотворной случки живой массой 58–60 кг по 10 голов в каждой группе. На фоне данного опыта в начале, середине и в конце беременности овцематок проведены балансовые опыты, для чего в каждом периоде из каждой группы были отобраны по 3 головы. В период опыта животные содержались в индивидуальных клетках и получали корм согласно рекомендуемым нормам РАСХН [4, с. 206–213] с учетом химического состава местных кормов.

В состав основных рационов с учетом беременности овцематок входили: 3,5 кг травы злаково-разнотравного пастбища, 2 кг травы полынно-типчакового пастбища, 0,3–2 кг сена люцернового, 150 г дерти ячменя и минеральных добавок (табл. 2).

Таблица 1

Схема научно-хозяйственного опыта

Группа	Количество голов	Рацион кормления	Количество кобальта в рационе, мг
<i>В начале беременности</i>			
Первая	10	Основной рацион (ОР)	0,65 мг (– 28 %)
Вторая	10	ОР + 1 мг хлористого кобальта	0,90 мг (установленная норма)
Третья	10	ОР + 2 мг хлористого кобальта	1,15 мг (+ 28 %)
<i>В середине беременности</i>			
Первая	10	Основной рацион (ОР)	0,70 мг (– 36,4 %)
Вторая	10	ОР + 1,61 мг хлористого кобальта	1,10 мг (установленная норма)
Третья	10	ОР + 3,22 мг хлористого кобальта	1,50 мг (+ 36,4 %)
<i>В конце беременности</i>			
Первая	10	Основной рацион (ОР)	0,80 мг (– 33,3 %)
Вторая	10	ОР + 1,61 мг хлористого кобальта	1,20 мг (установленная норма)
Третья	10	ОР + 3,22 мг хлористого кобальта	1,60 мг (+ 33,3 %)

Рационы кормления суягных овцематок в период физиологических опытов

Компонент рациона	Физиологическое состояние овцематок		
	Начало беременности	Середина беременности	Конец беременности
Трава злаково-разнотравного пастбища, кг	3,0	–	–
Трава полынно-типчакового пастбища, кг	–	2,5	2,0
Сено люцерновое, кг	0,500	1,0	1,5
Дерть ячменя, кг	0,150	0,200	0,250
Соль поваренная, г	12	13	14
Сернокислая медь, мг	28	–	–
Сернокислый цинк, мг	120	49	69
Сернокислый марганец, мг	88	28	51
Хлористый кобальт, мг	1,70	1,35	1,30
<i>Содержание рациона:</i>			
Кормовые единицы	1,22	1,34	1,50
ЭКЕ	1,50	1,59	1,85
Сухое вещество, кг	1,6369	2,441	2,600
Переваримый протеин, г	111,35	133,94	157,35
Сырой жир, г	55,06	64,29	66,03
Сырая клетчатка, г	423,10	595,80	650,00
Соль поваренная, г	12	13	14
Кальций, г	11,56	20,40	23,30
Фосфор, г	3,69	4,29	4,44
Магний, г	0,80	1,1	1,2
Сера, г	4,0	5,8	6,5
Железо, мг	667,5	279,5	351,18
Медь, мг	13	14,80	17,95
Цинк, мг	48	60	72
Марганец, мг	70	85	90
Кобальт, мг	0,65	0,70	0,80
Йод, мг	0,62	0,65	0,70
Молибден, мг	3,152	3,696	4,060
Каротин, мг	15	16	17
Витамин Д, МЕ	770	800	850

В основном рационе овцематок первой группы в начале их беременности содержалось 0,65 мг кобальта, что на 28 % меньше установленной ранее нами факториальным методом нормы, в середине – 0,70 мг и в конце беременности – 0,80 мг, что соответственно на 36,4 % и 33,3 % меньше установленных нами норм (табл. 1).

Контролем служила вторая опытная группа овцематок, получавших кобальт согласно установленной норме в составе основного рациона и путем добавки к нему в начале беременности 1 мг хлористого кобальта, в середине и в конце беременности – 1,61 мг хлористого кобальта. Третья группа получала кобальт сверх

установленной нормы: в начале беременности на 28 %, в середине – на 36,4 % и в конце беременности на 33,3 % больше за счет добавки 2 мг в начале, и 3,22 мг хлористого кобальта – в середине и в конце беременности.

Скармливали хлористый кобальт ежедневно в составе дерты ячменной. При выполнении анализа образцов балансовых опытов использовали общепринятые методики. Цифровой материал обрабатывали на компьютере с использованием программы «Statistica 10.0» версии 2.6 [5, с. 211].

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показывают, что степень усвоения овцематками азота из рационов изменяется в зависимости от физиологического состояния животных и оптимизации уровня кобальта (табл. 3). Если у овцематок в начале беременности степень усвоения составляла 30,43–45,0 %, то к середине беременности она возросла до 32,0–46,15 %, а к концу – до 33,05–48,28 %.

Таблица 3

Влияние кобальта на использование азота рациона овцематками, г

Показатель	Группа		
	1	2	3
<i>Овцематки в начале беременности</i>			
Принято с кормом	23,817 ± 0,05	23,70 ± 0,13	23,80 ± 0,05
Выделено с калом	10,052 ± 0,19	9,275 ± 0,13	9,66 ± 0,17
Переварено	13,765 ± 0,19	14,428 ± 0,17	14,14 ± 0,14
Выделено с мочой	6,516 ± 0,33	3,758 ± 0,52	6,097 ± 0,55
Выделено всего	16,568 ± 0,23	13,033 ± 0,49	15,757 ± 0,38
Усвоено	7,250 ± 0,29	10,67 ± 0,36	8,04 ± 0,41
% от принятого	30,43 ± 1,15	45,03 ± 1,76	33,78 ± 1,70
% от переваренного	52,67 ± 2,16	74,03 ± 3,31	56,86 ± 3,47
<i>Овцематки в середине беременности</i>			
Принято с кормом	39,468 ± 0,11	39,453 ± 0,04	39,205 ± 0,08
Выделено с калом	16,19 ± 0,17	14,737 ± 0,20	15,515 ± 0,29
Переварено	23,278 ± 0,26	24,716 ± 0,21	23,690 ± 0,29
Выделено с мочой	10,65 ± 0,20	6,50 ± 0,22	9,98 ± 0,66
Выделено всего	26,84 ± 0,12	21,24 ± 0,09	25,49 ± 0,38
Усвоено	12,63 ± 0,23	18,21 ± 0,14	13,72 ± 0,44
% от принятого	32,0 ± 0,49	46,15 ± 0,31	35,0 ± 1,07
% от переваренного	54,26 ± 2,53	73,68 ± 0,77	57,91 ± 2,35
<i>Овцематки в конце беременности</i>			
Принято с кормом	48,36 ± 0,03	48,34 ± 0,05	48,30 ± 0,05
Выделено с калом	19,12 ± 0,27	17,63 ± 0,19	18,76 ± 0,35
Переварено	29,24 ± 0,30	30,71 ± 0,18	29,54 ± 0,30
Выделено с мочой	13,25 ± 0,49	7,37 ± 0,17	11,93 ± 0,57
Выделено всего	32,52 ± 0,83	25,0 ± 0,37	30,69 ± 0,24
Усвоено	15,98 ± 0,70	23,34 ± 0,35	17,61 ± 0,29
% от принятого	33,05 ± 1,44	48,28 ± 0,75	36,46 ± 0,56
% от переваренного	54,65 ± 2,01	76,0 ± 0,70	59,61 ± 1,53

Исследования также свидетельствуют о положительном влиянии установленных нами оптимальных норм кобальта на использование азота овцематками. Так, овцематки из второй опытной группы по сравнению с аналогами из первой группы, получавшими дефицитные по кобальту рационы, откладывали в своем теле азота больше: на 47 % – в начале беременности, на 44 % – в середине и на 46 % ( $p < 0,05$ ) – в конце беременности.

Повышение уровня кобальта на 28; 36,4 и 33,3 % в рационах овцематок третьей опытной группы несколько улучшает удержание азота в теле овцематок во все периоды беременности по сравнению с аналогами из первой группы, получавшими дефицитные по кобальту рационы. Следует также отметить, что с ходом беременности овцематок происходит усиление выделения азота как с калом, так и с мочой.

На основании полученных опытных данных можно заключить, что кобальт в оптимальных дозах способствует нормализации обмена азота в организме овцематок мясосального направления продуктивности калмыцкой курдючной породы.

## Выводы

1. Наше исследование позволило выявить повышение содержания азота в теле овцематок, получавших хлористый кобальт как добавку к основному рациону во все периоды беременности, по сравнению с их аналогами, получавшими дефицитные по кобальту рационы.

2. Повышение содержания азота в теле овцематок способствует наращиванию мышечной массы, что позволяет повысить мясную и другие виды продуктивности животных.

3. Добавление к рациону животных хлористого кобальта в условиях аридной зоны юга России, т. е. в засушливом регионе с жарким климатом, к которому относятся и Республика Калмыкия, будет способствовать профилактике гипокобальтоза, а следовательно, сохранению здоровья животных, повышению мясной, молочной, шерстной продуктивности и воспроизводительной функции овец. Это положительно скажется на экономической деятельности данного субъекта Российской Федерации.

4. Результаты наших исследований могут быть использованы во всех регионах земного шара, где животные подвержены развитию гипокобальтоза.

## Цитированная литература

1. **Гурьянов, А. М.** Микроминеральное питание свиней / А. М. Гурьянов; под редакцией профессора В. А. Кокорева. – Саранск, 2007. – 404 с. – Текст : непосредственный.

2. **Щербаков, Г. Г.** Внутренние болезни животных / Г. Г. Щербаков; под редакцией профессора Г. Г. Щербакова и профессора А. В. Коробова. – Санкт-Петербург; Москва; Краснодар, 2009. – 495–728 с. – Текст : непосредственный.

3. **Лапшин, С. А.** Биологические основы рационального кормления овец / С. А. Лапшин; под редакцией академика Л. К. Эрнста. – Саранск: Изд-во Сарат. ун-та. Саран. фил., 1988. – 144 с. – Текст : непосредственный.

4. **Калашников, А. П.** Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных : справочное пособие / А. П. Калашников, В. И. Фисинин, В. В. Щеглов [и др.]. – 3-е изд. перераб. и доп. – Москва, 2003. – 455 с. – Текст : непосредственный.

5. **Меркурьева, Е. К.** Биометрия в селекции и генетике сельскохозяйственных животных / Е. К. Меркурьева. – Москва: Колос, 1970. – 423 с. – Текст : непосредственный.

## БИОЛОГИЯ. ХИМИЯ

УДК 502.36:556.18:627.5

### К ВОПРОСУ ОБ ИНТЕГРИРОВАННОМ УПРАВЛЕНИИ ДНЕСТРОВСКИМИ ПАВОДКАМИ

*И.П. Капитальчук, И.И. Игнатъев, С.И. Филипенко,  
В.П. Гребенищиков*

*Представлена оценка сложившейся паводковой ситуации и системы управления паводками в бассейне реки Днестр. Приведен ретроспективный анализ создания и функционирования инженерно-технической подсистемы управления паводками в бассейне Днестра с учетом ее противопаводковых возможностей и ограничений. Дана комплексная оценка действующей Схемы защиты населенных пунктов ПМР от затопления, включая ее инженерно-технические и адаптационные мероприятия. В этом контексте приводятся основные принципы и подходы к интегрированному управлению паводками как комплексной системе, основанной как на инженерных, так и на экологических решениях.*

**Ключевые слова:** паводок, наводнение, риск, безопасность, интегрированное управление.

### ON THE ISSUE OF INTEGRATED MANAGEMENT OF THE DNIESTER FLOODS

*I.P. Kapitalchuk, I.I. Ignatiev, S.I. Philipenko,  
V.P. Grebenschchikov*

*The article presents an assessment of the current flood situation and the flood management system in the Dniester River basin. The retrospective analysis of creation and functioning of the engineering and technical subsystem of flood control in the Dniester basin is presented, taking into account its antiflood control capabilities and limitations. A comprehensive assessment of the current "Protection Scheme of settlement centres of PMR from flooding" is presented, including its engineering, technical and adaptation measures. In this context, the basic principles and approaches to integrated flood management are presented as a comprehensive system based on both engineering and environmental solutions.*

**Keywords:** flood, flooding, risk, safety, integrated management.

По мнению экспертов ООН, наблюдающееся изменение климата влечет за собой усиление рисков глобальных и региональных стихийных бедствий, частота и интенсивность которых постоянно растет. При этом из общего числа климатически

обусловленных стихийных бедствий более половины (56 %) приходится на наводнения, от которых в период с 1995 по 2015 г. пострадало 2,3 млрд и погибло 157 тыс. человек [1]. Затопление сельскохозяйственных земель, особенно в Азии, приве-

ло к значительному снижению сельскохозяйственного производства, повлекшему нехватку продовольствия и увеличение бедности в сельских районах.

Не менее актуальна проблема наводнений и для Европы, где по данным Европейского агентства по окружающей среде [2] за период с 1980 по 2010 г. на территории 37 стран были зарегистрированы 3563 наводнения, пик которых пришелся на 2010 г. (321 наводнение), когда пострадали 27 стран. По прогнозу экспертов Европейского агентства по окружающей среде, предположительно, к 2080 г. число наводнений в Европе может увеличиться в 17 раз. При этом ожидаемые ежегодные потери от наводнений должны возрасти в 5 раз к 2050 г. и до 17 раз – к 2080 г.

В связи с паводковым характером гидрологического режима Днестра проблема возникновения наводнений является актуальной для бассейна этой реки. Затопление прибрежных территорий во время прохождения днестровских паводков в прошлом нередко вызывало колоссальный материальный ущерб, а в отдельных случаях приводило к человеческим жертвам [3, 4]. Предпринятое с начала 1950-х гг. строительство противопаводковых сооружений на Днестре не смогло предотвратить затопления населенных пунктов и сельскохозяйственных земель во время прохождения сильных паводков в 1969, 1980 и 2008 г. [5].

Эти факты свидетельствуют о том, что задачи защиты населения, проживающего на берегах Днестра, и уменьшения материального ущерба от наводнений остаются актуальными и сегодня. В связи с этим **цель данного исследования** – оценить состояние системы управления днестровскими паводками исходя из мирового опыта управления рисками наводнений и определить перспективы и направления ее развития.

## Основные принципы и подходы к интегрированному управлению паводками

В отличие от половодий паводки случаются не столь регулярно, но все же происходят довольно часто. Так, на Днестре в среднем наблюдается более 5 паводков в год [5]. В связи с этим природные экосистемы, сформировавшиеся в долинах рек, за длительное время своего существования в известной мере адаптировались к затоплениям, происходящим в период половодий и паводков. Человек, устраивавший свои поселения на берегах рек, тоже вынужден был приспосабливаться к гидрологическому режиму конкретной реки, учитывать его особенности при выборе места расположения жилища и ведения хозяйственной деятельности. Поскольку сильные паводки, вызывающие значительные затопления, случались не каждый год, люди часто шли на риск с целью получить определенные выгоды, располагая сельскохозяйственные угодья, хозяйственные объекты и даже жилые постройки в зонах возможного затопления. При этом человек стремился минимизировать ущерб на случай, если все же наводнение произойдет. На основе многовекового опыта сформировалась система мероприятий по управлению паводками и наводнениями, которая включает в себя [6]:

- управление водными ресурсами с целью снижения поверхностного стока (например, использование водопроницаемых дорожных покрытий, лесопосадок);
- управление поверхностным стоком (например, использование водонакопительных бассейнов, болотистых территорий, водохранилищ);
- увеличение транспортирующей способности реки (например, устройство обводного канала, углубление или расширение ложа реки);
- разделение реки и населения (например, управление землепользованием,

возведение дамб, устройство противопаводковых защитных сооружений, строительство домов на сваях);

- предупредительные мероприятия в период паводков (например, заблаговременное предупреждение населения о развитии ситуации, принятие срочных мер по укреплению дамб, эвакуация);

- покрытие ущерба, вызванного наводнением (консультирование, компенсирование или страхование).

Основной акцент в традиционной системе управления паводками делается на уменьшение масштабов наводнений и их последствий. В ее основу положен комплекс инженерных и организационных мероприятий, включающих использование различных противопаводковых сооружений, план действий при возникновении чрезвычайных ситуаций и создание системы раннего оповещения.

Главное управляющее воздействие в традиционной системе противопаводковых мероприятий направлено на процесс прохождения паводка с целью замедления подъема уровня воды в реке при формировании паводка, увеличения времени достижения его пика при одновременном снижении максимального расхода воды в реке. Данное управляющее воздействие по сглаживанию паводка становится наиболее эффективным при зарегулировании русла реки плотинами и создании крупных водохранилищ, способных аккумулировать большие объемы воды. Чтобы достичь дополнительного эффекта в снижении риска наводнения нередко устраивают противопаводковые (наливные) водохранилища, которые используются в комплексе с другими мероприятиями (устройство обводного канала, углубление или расширение ложа реки).

Распространенным инженерным решением для защиты от затоплений пойменных земель, находящихся в постоянном хозяйственном использовании, является обвалование русла реки. В данном случае

наибольший управляющий эффект достигается в условиях зарегулированного стока плотинами, когда высота и прочность противопаводковых валов достаточна для пропуска паводка при определенном нормативном сбросе воды через плотину.

Таким образом, традиционный подход к управлению паводками в своей основе ориентируется на создание надежных и эффективных инженерных систем безопасности, что соответствует господствовавшей до недавнего времени концепции абсолютной безопасности (или нулевого риска). Мировой опыт показывает, что, несмотря на привлечение огромных средств для создания безопасности во многих сферах человеческой деятельности с помощью инженерно-технических средств, всегда имеет место риск сбоя такой системы, приводящий к развитию чрезвычайной ситуации, а иногда и к катастрофе природного или техногенного характера. В связи с этим инженерно-технические системы управления паводками должны применяться в сочетании с мероприятиями, разработанными на основе концепции приемлемого риска. Это обеспечит возможность установления приоритетов в выполнении мероприятий и концентрации имеющихся ресурсов для решения первоочередных ключевых задач по снижению риска возникновения чрезвычайных ситуаций при прохождении паводков [5].

Реализация мероприятий в рамках традиционной системы управления паводками влечет за собой и ряд негативных экологических последствий. Так, инженерные мероприятия по реконструкции русел рек с целью увеличения их водопрпускной способности нарушают естественные руслоформирующие процессы, могут негативно повлиять на режим подземных вод региона. Обвалование русла реки приводит к изменению промывного режима пойм, что в конечном итоге вызывает коренную трансформацию пойменных

экосистем, сформировавшихся в условиях периодического затопления. Кроме того, традиционная система управления наводнениями слабо интегрирована в систему управления водными ресурсами и практически не учитывает услуг, предоставляемых природными экосистемами. Поэтому в последние десятилетия с традиционной системой успешно конкурирует система интегрированного управления паводками, которая нацелена на получение максимальных выгод от использования территорий пойм и сведение к минимуму случаев гибели людей в результате наводнений.

В отличие от традиционной системы интегрированное управление паводками не обособлено, а является элементом более глобальной системы, направленной на скоординированное развитие и управление водными, земельными и связанными с ними ресурсами. Скоординированное управление ресурсами, с одной стороны, призвано обеспечить экономическое и социальное благосостояние, а с другой стороны, должно устранить угрозу для устойчивости существования жизненно важных экосистем [7].

В качестве основного элемента интегрированного управления рассматривается речной бассейн, представляющий собой единую динамичную систему, объединяющую водные потоки между сушей и водными объектами. Функционирование речного бассейна определяется как его природно-географическими особенностями, так и характером антропогенного воздействия.

Интегрированное управление паводками осуществляется на основе плана, разрабатываемого с учетом следующих принципов [6]:

- управления водным циклом как единым целым;
- интеграции управления земельными и водными ресурсами;
- учета факторов риска и неопределенностей;

- принятия наилучшего сочетания стратегий;
- обеспечения подхода, предполагающего широкий круг участников;
- принятия подходов комплексного решения проблем, связанных с опасными явлениями.

Важно отметить, что в интегрированном управлении паводки не рассматриваются как исключительно негативное явление. Исходя из принципа управления наземной фазой водного цикла в целом оно учитывает весь диапазон паводков – небольших, средних и экстремальных. Как правило, лишь экстремальные паводки создают чрезвычайные ситуации, в то время как остальная преобладающая их часть является важным источником пополнения водных ресурсов, особенно в условиях засушливого и полузасушливого климата.

Интегрированный подход к управлению паводками предполагает учет и другого экстремального проявления гидрологического цикла – засуху. При этом подземные и поверхностные воды рассматриваются в качестве взаимосвязанных ресурсов, учитывается также роль водоудерживающей способности почв пойм в пополнении запасов подземных вод. Заливные территории, в частности, дают возможность накапливать воду, поступающую в период паводков, в глубоких грунтовых слоях. В связи с этим в планы управления паводками включают мероприятия, направленные на использование паводков для пополнения запасов подземных вод, которые являются важным резервным источником питания рек и водоемов во время засушливых периодов. Кроме того, аккумулированная часть паводковых вод может использоваться, например, в сельском хозяйстве, для улучшения условий нереста и т. д.

Интегрированное управление паводками не исключает использование элементов традиционного подхода, органично

встраивая их в комплекс нетрадиционных мероприятий, базирующихся на экосистемном подходе.

Основополагающий принцип экосистемного подхода заключается в том, что реке необходимо предоставить максимальное жизненное пространство, которое как обеспечит потребности самой реки, так и снизит риск наводнений [8]. Реализация этого принципа может быть достигнута посредством планирования землепользования, надлежащего строительства, устойчивого сельского хозяйства и улучшения экологической инфраструктуры (например, восстановление водно-болотных угодий, речных пойм и меандров, перемещение защитных валов и польдеров, очистка и углубление русла реки, сооружение полузапруд и др.).

### **Анализ системы управления днестровскими паводками**

Паводки на Днестре, как указывалось выше, довольно частое гидрологическое явление, которое в среднем наблюдается более 5 раз в год. Однако немногие из них вызывают наводнения. Так, в XX веке экстремальные паводки наблюдались в 1932, 1941, 1969, 1974, 1980 и 1998 гг., в наступившем XXI веке – в 2008 и 2010 г. Паводок, наблюдавшийся в 1941 г., был максимальным за весь период регулярных наблюдений. Подобные катастрофические паводки по историческим данным имели место также в 1164 и 1700 гг. Повторяемость таких выдающихся паводков составляет один раз в 250–300 лет [3, 4]. Тем не менее паводки, способные вызвать чрезвычайные ситуации, случаются гораздо чаще. Так, в Тирасполе за период с 1896 по 1937 г. наблюдалось 11 паводков с высотой более 6 м, т. е. в среднем около 3 паводков в десятилетие. В то же время за период с 1993 по 2017 г. зафиксировано только два таких паводка – менее од-

ного паводка в десятилетие [5]. Обратим внимание, что снижение повторяемости экстремальных паводков на Днестре происходило на фоне возрастания их частоты в целом на территории Европы и прогноза экспертов о росте количества наводнений в грядущие десятилетия [2].

Уменьшение частоты экстремальных паводков на Днестре в последние десятилетия, видимо, обусловлены, в первую очередь, наблюдавшимся в эти годы маловодным периодом его стока, что привело к формированию длительных и часто повторяющихся гидрологических засух [9]. Другим фактором, способствовавшим снижению числа опасных паводков, является сглаживание их пиковых значений путем регулирования стока плотинами и водохранилищами [5]. Но высокая степень риска возникновения наводнений остается и в период маловодного гидрологического цикла реки. Примером могут служить паводки, наблюдавшиеся в декабре 2017 г. и апреле–мае 2019 г., которые сформировались на фоне многолетней маловодности Днестра.

Таким образом, управление паводками на реке Днестр должно преследовать две основные цели: 1) предотвратить наводнения при возникновении экстремальных паводков, 2) использовать дополнительные водные ресурсы, образующиеся при формировании неопасных паводков, для накопления воды в водохранилищах и последующего ее использования с целью смягчения последствий засух.

В целом система управления паводками в бассейне Днестра была сформирована еще в советский период и в своей основе базируется на традиционных мероприятиях, описанных выше.

Первым кардинальным шагом, направленным на обеспечение безопасности населения и предотвращения затопления пойменных земель, вовлекающихся в постоянное сельскохозяйственное использование, было решение по обвалованию

русла Днестра и малых рек. В 1950-х гг. началось строительство противопаводковых защитных сооружений на больших реках Днестр и Прут, которое к концу 1960-х г. в основном было завершено.

На малых реках интенсивное противопаводковое строительство продолжалось с конца 1950-х до начала 1970-х гг. [5]. Следует подчеркнуть, что противопаводковые мероприятия на малых реках не ограничивались обвалованием, а носили комплексный характер: осуществлялась реконструкция русел, устраивались дренажные каналы и запруды. В результате в Молдавии на малых реках и временных водотоках возникло более 3,5 тыс. искусственных водоемов [10]. Такое масштабное преобразование поверхностного стока в бассейне Среднего и Нижнего Днестра можно отнести к элементам интегрированного управления. Однако зарегулирование стока малых рек в этой части бассейна Днестра не могло коренным образом воздействовать на днестровские паводки, поскольку они возникают в верховьях на карпатском участке, где формируется 70 % стока реки [3–5]. Эта особенность формирования днестровских паводков при надлежаще организованном мониторинге позволяет осуществлять заблаговременное оповещение населения о возникновении чрезвычайной ситуации, так как по времени прохождения паводковой волны из верховий до низовий реки может занять 10 суток.

Ввод в эксплуатацию в 1954 г. Дубоссарской ГЭС и образовавшееся в результате этого водохранилище существенно повысили возможности управления паводками на Днестре. Тем не менее столь масштабные и дорогостоящие мероприятия не смогли предотвратить наводнение, вызванное катастрофическим паводком в 1969 г.

С введением в строй в 1980-х г. Новоднестровского гидроузла возможности управления днестровскими паводками возросли многократно. При этом количество

паводков в среднем осталось таким же, как и до зарегулирования стока плотинами. Вместе с тем зарегулирование стока Днестра привело к внутригодовому перераспределению количества паводков. В частности, количество апрельских паводков возросло в 2,7 раза по сравнению с периодом свободного русла, что главным образом связано с осуществлением экологических попусков в период нереста (экосистемная услуга). Произошло также перераспределение паводков по высотным характеристикам уровня воды. Вследствие сглаживания пиковых значений высоты паводковых вод количество паводков с высотой 0,5–1,5 м возросло на 21 %, с высотой менее 2,5 м – на 27 % по сравнению с периодом свободного русла [5].

Столь высокая степень зарегулированности стока Днестра с точки зрения концепции «нулевого риска» должна была обеспечить надежную защиту населенных пунктов и пойменных земель от затоплений. Но в 2008 г. мощный паводок привел к значительным затоплениям и колоссальному материальному ущербу. Детальный анализ динамики прохождения этого паводка, проведенный молдавскими гидрологами [11], показал, что форсированные объемы Днестровского и Дубоссарского водохранилищ позволяли избежать затопления прибрежных территорий при своевременном переходе на режим нормативного сброса паводковых вод через плотины (2600 м<sup>3</sup>/с). То есть в данном случае главной причиной наводнения стал сбой в технологической части системы безопасности, обусловленный неудовлетворительным прогнозом притока паводочных вод и режима формирования паводочной волны. Согласованность управляющих воздействий на прохождение паводка осложняло также то обстоятельство, что Новоднестровский и Дубоссарский гидроузлы относятся к разным странам.

Следует отметить, что технические параметры оградительных валов вдоль реки Днестр и протоки Турунчук, построенных

в основном до ввода в эксплуатацию Новоднестровской ГЭС, были рассчитаны на пропуск паводка 1% обеспеченности с максимальным расходом 4700 м<sup>3</sup>/с. Максимальные сбросные расходы во время паводка 2008 г., составившие через плотину Новоднестровской ГЭС 3400–3500 м<sup>3</sup>/с, а Дубоссарской ГЭС – 2850 м<sup>3</sup>/с [11], хотя и превысили нормативный сброс 2600 м<sup>3</sup>/с, предусмотренный правилами эксплуатации водохранилищ, но не достигли указанного выше расхода паводка 1% обеспеченности. Тем не менее в условиях возникшей чрезвычайной ситуации, несмотря на экстренное проведение работ по наращиванию защитных дамб, в ряде мест не удалось избежать затопления населенных пунктов и расположенных в пойме сельскохозяйственных угодий.

Этот факт свидетельствует о том, что надежность созданной в советский период инженерно-технической подсистемы управления паводками в существенной степени снизилась. Общеизвестно, что стабильное состояние инженерно-технических систем должно обеспечиваться путем проведения постоянного мониторинга и поддержания их состояния на заданном уровне. Без должной поддержки противопаводковые сооружения за прошедшие десятилетия их эксплуатации в значительной мере трансформировались и перестали соответствовать заданным техническим параметрам. Так, оградительные дамбы в результате неравномерной просадки, использования для проезда автотранспорта и сельскохозяйственной техники приобрели волнистый профиль со снижением проектных высотных отметок, а размыв во время паводков и пастьба скота на откосах привела к снижению прочности дамб. Отсутствие мероприятий по поддержанию стабильного состояния противопаводковой системы на малых реках и временных водотоках привело к ее деградации. В результате интенсивного заиления к 1990 г. исчезли 1200 искусственных

прудов [10], являвшихся важным элементом в системе управления паводками.

В 1998 г. была предпринята попытка реконструкции системы управления паводками на территории Приднестровья в виде разработанной проектным институтом «Аквапроект» (г. Кишинев) Схемы защиты населенных пунктов ПМР от затопления, которая содержала перечень мероприятий, объемы и стоимость инженерно-технических работ, необходимых для предотвращения наводнений при прохождении паводков на реке Днестр, а также при формировании ливневых паводков на малых водотоках. Схемой предусмотрены не только инженерно-технические мероприятия, но и ряд адаптационных мероприятий, которые можно отнести к элементам интегрированного управления паводками. В частности, предлагалось переориентировать использование пахотных земель в потенциально затопляемых зонах при паводках различной обеспеченности, а в природоохранных полосах малых рек пашня должна быть трансформирована в другие угодья в интересах охраны вод.

В силу объективных причин, прежде всего экономического характера, эта Схема защиты населенных пунктов ПМР от затопления не была реализована в полном объеме. Многие ее положения остаются актуальными и сегодня.

## Выводы

1. В период с 1950-х по 1980-е гг. на Днестре была создана мощная система управления паводками, основу которой составила инженерно-техническая подсистема, направленная на регулирование стока реки. Сбой инженерно-технической подсистемы, приведший к затоплению прибрежных территорий в период прохождения паводка в 2008 г. показал, что данная подсистема нуждается в совершенствовании.

нии в части разработки надежного прогноза притока паводочных вод и модели режима формирования паводочной волны, а также в поддержании заданных технических параметров инженерных противопаводковых сооружений. В связи с тем, что Днестр является трансграничной рекой, требуется согласованность управляющих воздействий со стороны Украины, Молдовы и Приднестровья.

2. В целом защита населения и пойменных земель от затопления базируется на традиционном подходе, однако некоторые ее элементы, такие как преобразование стока малых рек и временных водотоков в сочетании с регулированием землепользования, можно отнести к интегрированному управлению паводками. Однако для создания эффективной целостной системы интегрированного управления паводками в бассейне Днестра необходима разработка и реализация комплексной программы, позволяющей достичь этой цели. Успех реализации такой программы во многом будет зависеть от степени согласованности действий стран, территории которых включают бассейн Днестра.

### Цитированная литература

1. Доклад ООН «Человеческая стоимость климатически обусловленных стихийных бедствий». – URL : [www.unisdr.org/2015/docs/climatechange/COP21\\_WeatherDisastersReport\\_2015\\_FINAL.pdf](http://www.unisdr.org/2015/docs/climatechange/COP21_WeatherDisastersReport_2015_FINAL.pdf). – Текст : электронный.

2. Отчет Европейского агентства по окружающей среде «Управление поймами : снижение рисков наводнений и восстановление здоровых экосистем». – URL : [www.eea.europa.eu/publications/flood-risks-and-environmental-vulnerability](http://www.eea.europa.eu/publications/flood-risks-and-environmental-vulnerability). – Текст : электронный.

3. **Доманицкий, А. П.** Днестр и его бассейн : Гидробиологический очерк / А. П. Доманицкий. – Ленинград : Гидрометеиздат, 1941. – 308 с. – Текст : непосредственный.

4. **Швец, Г. И.** Выдающиеся гидрологические явления на юго-западе СССР / Г. И. Швец. – Ленинград : Гидрометеиздат, 1972. – 244 с. – Текст : непосредственный.

5. **Капитальчук, И.** Влияние гидротехнических сооружений на паводковый режим реки Днестр / И. Капитальчук, В. Кольвенко, В. Гребенщиков [и др.]. – Текст : непосредственный // Hydropower Impact on River Ecosystem Functioning.Proceedings of the International Conference, Tiraspol, Moldova, October 8–9, 2019. – Tiraspol : Eco-Tiras, 2019. – P. 143–147.

6. Интегрированное управление паводками. Концептуальный документ / Всемирная метеорологическая организация, 2009. – 27 с. – Текст : непосредственный.

7. Интегрированное управление водными ресурсами. ТАС Background Papers № 4. Глобальное водное партнерство. – Стокгольм, Швеция, 2000. – 71 с. – Текст : непосредственный.

8. Экосистемный подход в управлении риском наводнений и примеры его применений в Белоруссии, Молдове и Украине / ОБСЕ, 2018. – 27 с. – Текст : непосредственный.

9. **Гребенщиков, В.** Особенности проявления гидрологических засух в нижнем течении реки Днестр / В. Гребенщиков, В. Кольвенко, Л. Гавриленко [и др.]. – Текст : непосредственный // Hydropower Impact on River Ecosystem Functioning.Proceedings of the International Conference, Tiraspol, Moldova, October 8-9, 2019. – Tiraspol: Eco-Tiras, 2019. – P. 65–69.

10. **Мельничук, О. Н.** Искусственные водоемы Молдовы (состояние, использование, охрана, гидрологические расчеты) / О. Н. Мельничук, Н. В. Лалыкин, А. И. Филиппенков. – Кишинев, 1992. – 211 с. – Текст : непосредственный.

11. **Мельничук, О. Н.** Анализ причин и характеристик катастрофических наводнений в бассейнах рек Днестр и Прут / О. Н. Мельничук, Н. А. Арнаут, В. П. Швец [и др.]. – Текст : непосредственный // Buletinul Institutului de Geologie și Seismologie al AȘM. – 2009. – № 2. – P. 90–98.

## О ВАРИАЦИЯХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ВОД ДНЕСТРА

*И.П. Капитальчук, В.А. Ерошенкова,  
Н.В. Лукашева, Н.Л. Медведева*

*Проведена оценка санитарного состояния реки Днестр на участке Каменка – Слободзея на основе анализа микробиологических показателей. Установлено увеличение фекального загрязнения по течению реки. Выявлена тенденция к возрастанию микробиологических показателей от апреля к августу.*

**Ключевые слова:** *качество воды, река, санитарно-микробиологический показатель, общие колиформные бактерии, термотолерантные колиформные бактерии, колифаги.*

## ON VARIATIONS OF MICROBIOLOGICAL INDICATORS QUALITY OF WATERS OF THE DNIESTER

*I.P. Kapitalchuk, V.A. Eroshenkova, N.V. Lukasheva, N.L. Medvedeva*

*The article conducts out the assessment of the sanitary state of the Dniester River in the Kamenka-Slobodzeia section based on the analysis of microbiological indicators. An increase in faecal pollution along the river is found. A tendency towards an increase in microbiological parameters from April to August is revealed.*

**Keywords:** *water quality, river, sanitary-microbiological indicator, common coliform bacteria, thermotolerant coliform bacteria, coliphages.*

Река Днестр является главной водной артерией крупного региона, длина ее бассейна составляет около 700 км, а средняя ширина – примерно 100 км. Протекая по густонаселенной и хозяйственно освоенной части Европы, эта река служит важным источником водоснабжения для населения, промышленности и сельского хозяйства, активно используется для нужд энергетики. В связи с тем что водные ресурсы Днестра широко используются для питьевого, хозяйственно-бытового водоснабжения, рекреационных и рыбохозяйственных целей, качество днестровской воды находится под пристальным вниманием соответствующих государственных органов, ученых-экологов и широкой общественности, регулярно осуществляется экологический мониторинг.

Результаты проведенного ранее анализа данных гидрохимического мониторинга на отрезке реки от г. Каменка на

севере до г. Слободзея на юге показали, что на всем протяжении этого участка реки наблюдалось хроническое загрязнение воды нефтепродуктами и общим железом (часто в 100 % проб), в Нижнем Днестре значительной оказалась повторяемость случаев превышения предельно допустимой концентрации по аммонийному азоту (15–36 %), нитритам (15–49 %), эпизодически (менее 10 %) – по БПК<sub>5</sub>, на отдельных участках были зафиксированы единичные загрязнения СПАВ, нитратами и дефицит растворенного кислорода [1].

Наряду с гидрохимическими показателями не менее важной является оценка качества воды по микробиологическим критериям, позволяющим определять степень риска нарушения здоровья населения при различных видах водопользования. Поэтому целью данного исследования является выявление особенностей вариации

микробиологических показателей на различных участках Среднего (Дубоссарское водохранилище) и Нижнего Днестра в теплый период года.

## Материалы и методы

Материалами для анализа послужили данные санитарно-гигиенического мониторинга за период 2016–2017 гг., проводимого подразделениями Республиканского центра гигиены и эпидемиологии на участках реки Днестр, примыкающих к городам Приднестровья, расположенным вдоль Дубоссарского водохранилища (Каменка, Рыбница, Дубоссары) и Нижнего Днестра (Григориополь, Бендеры, Слободзея). В связи с неоднородностью ряда наблюдений в районе г. Тирасполя эти данные не были включены в данное исследование.

Санитарно-микробиологическая оценка качества воды основана на определении совокупности микробиологических показателей и установлении их соответствия или несоответствия критериям санитарного состояния определенного водного объекта, содержащимся в нормативных документах. Санитарно-микробиологический показатель представляет собой параметр, который отражает наличие и количество индикаторных видов микроорганизмов в нормируемом объеме пробы воды, отобранной из исследуемого водного объекта [2].

Авторами проанализировано три микробиологических показателя – количество общих колиформных бактерий (ОКБ), термотолерантных колиформных бактерий (ТКБ) и колифагов. Значения этих показателей сравнивались с требованиями к составу и свойствам воды водных объектов для рекреационного водопользования и в черте населенных мест [3, 4].

Группу ОКБ образует достаточно большое число родов семейства *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsi-*

*ella* и др.), многие из которых относятся к нормальной микрофлоре желудка, поэтому высокие значения ОКБ могут указывать на возможное фекальное загрязнение водного объекта, связанное с деятельностью человека. Однако в данной группе часто присутствует значительное количество свободноживущих сапрофитов, не представляющих опасности для здоровья человека. В связи с этим показатель ОКБ мало пригоден для оценки фекального загрязнения, но в то же время является важным индикаторным показателем, который часто используется при определении эффективности работы очистных систем от фекальных микроорганизмов [2]. В водных объектах для рекреационного водопользования и в черте населенных мест показатель ОКБ не должен превышать 500 КОЕ / 100 мл [3, 4].

Колиформные бактерии группы ТКБ являются более достоверным индикатором свежего фекального загрязнения водного объекта. При определении ТКБ часто обнаруживается кишечная палочка, которая относится к роду *Escherichia coli* [2]. Согласно требованиям нормативов [3, 4] в водных объектах рекреационного назначения и в черте населенных мест содержание термотолерантных колиформных бактерий не должно превышать 100 КОЕ / 100 мл.

Колифаги представляют собой вирусы – палочки *Escherichia coli*, которые более устойчивы к воздействиям окружающей среды, поэтому такой санитарный показатель считается индикатором давнего фекального загрязнения водного объекта. Наличие колифагов, по мнению эпидемиологов, свидетельствует о присутствии в воде опасных для здоровья человека энтеровирусов. В местах рекреационного водопользования и в черте населенных пунктов содержание колифагов не должно превышать 10 БОЕ / 100 мл [3, 4].

Для обработки данных использовались статистические функции программы Excel.

## Результаты и обсуждение

Результаты статистической обработки значений микробиологических показателей, определенных в пробах днестровской воды, взятых в черте населенных пунктов, представлены в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, показатель ОКБ на исследуемом участке Днестра изменялся в широком диапазоне от 50 до 7000 КОЕ / 100 мл, при этом верхняя граница интервала его колебаний во всех пунктах наблюдения превысила значение допустимого норматива (500 КОЕ / 100 мл).

Однако превышения максимальных значений ОКБ относительно норматива не одинаковы для разных участков реки. Так, эти превышения для Каменки и Рыбницы были всего в 1,2 раза, в то время как для Дубоссар и Слободзеи – в 4,8 раза, а для Григориополя и Бендер – в 14 раз.

Средние значения показателя ОКБ были ниже норматива только для Каменки и Рыбницы. В черте остальных городов средние значения этого показателя превысили допустимый предел: Григориополь и Слободзея – в 2,5 раза, Дубоссары – в 3,5 раза, Бендеры – в 5,3 раза.

Как указывалось выше, более эффективным индикатором свежего фекального загрязнения является показатель ТКБ. Ва-

риации его значений сопоставимы с интервалами колебаний ОКБ (табл. 1). Однако кратность превышения норматива ТКБ (100 КОЕ / 100 мл) для максимальных значений оказалась гораздо выше: для Каменки – в 2,3 раза, Рыбницы – в 6 раз, Дубоссар и Слободзеи – в 24 раза, Григориополя и Бендер – в 70 раз. Средние значения ТКБ также превысили допустимое значение на всех участках реки: у Каменки – в 1,2 раза, Рыбницы – в 2,7 раза, Дубоссар – в 6,3 раза, Григориополя – в 11,2 раза, Бендер – в 19,6 раза, Слободзеи – в 5,1 раза. Таким образом, на всем протяжении исследуемого участка Днестра наблюдалась высокая степень фекального загрязнения.

По количеству колифагов, являющихся косвенным индикатором наличия в воде опасных для человека энтеровирусов, ситуация более благополучная (табл. 1). В частности, в черте городов Каменка, Рыбница и Григориополь не зафиксировано ни одного случая, когда количество колифагов было выше допустимого значения (10 БОЕ / 100 мл), а у г. Дубоссары наблюдался всего один случай с превышением норматива для этого показателя, у г. Слободзеи – два таких случая. По этому показателю наиболее неблагоприятная санитарная обстановка сложилась у города Бендеры, где в 82 % проб днестровской воды количество колифагов превышало допустимое значение.

Таблица 1

**Вариации количества общих колиморфных бактерий (ОКБ), термотолерантных колиформных бактерий (ТКБ) и колифагов в днестровской воде на участке Каменка – Слободзея**

Пункт отбора проб	ОКБ, КОЕ / 100 мл		ТКБ, КОЕ / 100 мл		Колифаги, БОЕ / 100 мл	
	диапазон	среднее	диапазон	среднее	диапазон	среднее
Каменка	230–620	490	60–230	117	–	10
Рыбница	200–600	433	100–600	267	–	10
Дубоссары	230–2400	1737	100–2400	633	10–20	10,6
Григориополь	60–7000	1231	60–7000	1120	–	10
Бендеры	230–7000	2639	60–7000	1958	8–27	17
Слободзея	50–2400	1260	50–2400	507	10–15	13

Определенный интерес представляет пространственное распределение микробиологических показателей вниз по течению реки. На основе средних значений показателя ТКБ проследим, как на исследуемом участке Днестра изменяется уровень свежего фекального загрязнения. Самая благоприятная санитарная обстановка отмечалась в верхней части Дубоссарского водохранилища у г. Каменка, где среднее значение ТКБ едва превышало норматив, у г. Рыбница этот показатель возрастает более чем в 2 раза, а в нижней части водохранилища у г. Дубоссары – почти в 5,5 раз. Ниже плотины Дубоссарской ГЭС средний уровень фекальных загрязнений продолжает нарастать, что приводит к росту показателя ТКБ в черте г. Григориополя почти в 10 раз, а у г. Бендеры – почти в 17 раз относительно его значения у Каменки. В районе г. Слободзея напряженность санитарной обстановки заметно снижается, здесь средний показатель ТКБ становится меньше примерно в 4 раза, чем у г. Бендеры.

Таким образом, в целом на исследуемом участке Днестра проявляется тенден-

ция к увеличению фекального загрязнения вниз по течению реки, которое достигает максимума в черте крупного города Бендеры, где также зафиксировано наибольшее количество колифагов в большинстве проб воды. Хотя данные по микробиологическим показателям днестровской воды у г. Тирасполя не были включены в общую выборку вследствие неоднородного ряда наблюдений, отметим, что результаты отдельного анализа имевшихся у нас материалов позволяют сделать заключение о более острой санитарной ситуации на этом участке реки, чем у г. Бендеры. Ниже Тирасполя, санитарная ситуация в Днестре улучшается, в результате действующих в реке процессов самоочищения, что подтверждается данными по г. Слободзея (табл. 1).

Санитарная обстановка на реке Днестр рассматривалась нами лишь для теплого периода года. Тем не менее мы попытались выявить, имеют ли место какие-либо закономерности во внутрисезонных вариациях микробиологических показателей. Согласно табл. 2, в Дубоссарском водохранилище от апреля к августу на-

Таблица 2

**Месячные вариации количества общих колиформных бактерий (ОКБ), термотолерантных колиформных бактерий (ТКБ) и колифагов в днестровской воде в теплый период**

Месяц сбора проб	ОКБ, КОЕ / 100 мл		ТКБ, КОЕ / 100 мл		Колифаги, БОЕ / 100 мл	
	диапазон	среднее	диапазон	среднее	диапазон	среднее
Дубоссарское водохранилище						
Апрель	–	500	–	100	–	10
Май	600–2400	1684	60–230	118	–	10
Июнь	200–2400	979	60–600	203	–	10
Июль	230–2400	1586	100–2400	586	10–20	12,5
Август	–	2400	100–2400	1414	–	10
Нижний Днестр						
Апрель	60–2400	720	60–230	178	10–26	15,3
Май	210–2400	947	100–620	310	–	10
Июнь	60–7000	1540	60–7000	1515	8–15	11
Июль	230–2400	1033	50–2400	739	9–26	13,4
Август	50–7000	4067	50–7000	2768	10–27	20,7

блюдается тенденция к росту показателя ОКБ (исключение составляет май). Для показателя ТКБ данная тенденция проявляется еще более четко. Количество колифагов, обнаруженных в Дубоссарском водохранилище, практически не изменялось в течение сезона.

В Нижнем Днестре эта тенденция также сохраняется, но здесь она проявляется не только для показателей ОКБ и ТКБ, но и для колифагов. Данная тенденция нарушалась для ОКБ и ТКБ в июне, а для колифагов – в апреле. Для достоверного подтверждения выявленных тенденций требуются данные за более длительный период наблюдений. Однако сегодня можно уверенно говорить о том, что максимум для всех микробиологических показателей наблюдался в августе. Скорее всего, это связано с летней меженью, когда в Днестре наблюдается минимальный сток.

### Выводы

1. Во всех пунктах наблюдения на участке реки Днестр от г. Каменка до г. Слободзея зафиксированы случаи с превышениями допустимых нормативных значений показателей ОКБ и ТКБ. При этом средние значения показателя ОКБ были ниже норматива только для Каменки и Рыбницы, а средние значения показателя ТКБ превысили норматив во всех пунктах. Отдельные превышения по количеству колифагов обнаружены только в некоторых пунктах, лишь у города Бендеры в 82 % проб днестровской воды количество колифагов превышало допустимое значение.

2. В целом на исследуемом участке Днестра проявляется тенденция к увели-

чению фекального загрязнения вниз по течению реки, которое достигает максимума в черте крупного города Бендеры, где ТКБ почти в 17 раз больше относительно его значения у Каменки, здесь также зафиксировано наибольшее количество колифагов, обнаруженных в большинстве проб воды.

3. Как в Дубоссарском водохранилище, так и на участке Нижнего Днестра от апреля к августу проявляется тенденция к росту показателей ОКБ и ТКБ. В Нижнем Днестре августовский максимум наблюдается и для колифагов.

### Цитированная литература

1. **Капитальчук, И.** Сравнительный анализ риска загрязнения экосистем Дубоссарского водохранилища и Нижнего Днестра / И. Капитальчук, В. Ерошенкова. – Текст : непосредственный // *Hydropower Impact on River Ecosystem Functioning. Proceedings of the International Conference, Tiraspol, Moldova, October 8–9, 2019.* – Tiraspol : Eco-Tiras, 2019. – P. 139–142.
2. **Тымчук, С. Н.** Наиболее значимые санитарно-микробиологические показатели оценки качества питьевой воды / С. Н. Тымчук, В. Е. Ларин, Д. М. Соколов – Текст : непосредственный // *Водоснабжение и санитарная техника.* – 2013. – № 11. – С. 8–14.
3. СанПиН МЗиСЗ ПМР 2.1.5.980-07 Гигиенические требования к охране поверхностных вод. – Тирасполь : МЗиСЗ ПМР, 2007. – 18 с. – Текст : непосредственный.
4. СанПиН 2.1.5.980-00 Гигиенические требования к охране поверхностных вод. – Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. – 18 с. – Текст : непосредственный.

УДК 615.9:632.95

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ QSAR-МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ВНЕЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКРИНИНГА РАСТВОРИМОСТИ, ЛИПОФИЛЬНОСТИ, БИОДОСТУПНОСТИ, МУТАГЕННОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ

*О.Г. Колумбин*

*Анализируется база данных, содержащая информацию о токсичности и некоторых физических свойствах 490 органических соединений. Получены математические модели, описывающие зависимость токсичности, липофильности, растворимости, биодоступности и мутагенности от структуры органических соединений. На основе некоторых из полученных QSAR-моделей проведен анализ влияния физико-химических характеристик атомов на токсичность органических соединений.*

**Ключевые слова:** пестициды, липофильность, QSAR-модели, мутагенность, биодоступность, водорастворимость.

## USING OF QSAR-MODELS FOR NON-EXPERIMENTAL SCREENING OF SOLUBILITY, LIPOPHILICITY, BIOAVAILABILITY, MUTAGENICITY AND TOXICITY OF PESTICIDES OF VARIOUS CLASSES

*O.G. Columbin*

*The article analyzes the database, containing information about the toxicity and some physical properties of 490 organic compounds. Mathematical models, describing the dependence of toxicity, lipophilicity, solubility, bioavailability, and mutagenicity on structures of organic compounds are received. Based on some of the QSAR-models obtained, the influence of physico-chemical characteristics of atoms on the toxicity of organic compounds is analyzed.*

**Keywords:** pesticides, lipophilicity, QSAR models, mutagenicity, bioavailability, water solubility.

Прогноз опасности ксенобиотиков и разработка новых методов ускоренной оценки их токсичности приобретают особую актуальность в настоящее время, когда количество новых пестицидов в значительной мере превосходит возможности их экспериментальной токсикологической оценки. Традиционно для выявления степени токсичности использовались эксперименты на лабораторных животных. Такие токсикологические исследования являются дорогостоящим длительным процессом. Поэтому все шире начали применять различные математические модели, разработанные на основе связи биологической активности и

физико-химических свойств веществ, прогнозирования параметров токсичности, специфических и отдаленных эффектов действия новых пестицидов, таких как их тератогенность и мутагенность, и обоснования методик расчета соответствующих нормативов. Данные модели базируются на выявленных ранее количественных закономерностях «структура – свойства» для уже известных соединений и позволяют прогнозировать токсические свойства будущих, еще не синтезированных химических соединений. Этот подход расчетного внеэкспериментального скрининга способен в значительной мере сократить коли-

чество экспериментальных исследований новых пестицидов и, соответственно, расход материалов и времени на их внедрение в практику. Исходя из вышеизложенных предпосылок в рамках данной работы поставлена цель – определить эффективность применения математических моделей QSAR для прогноза экологической опасности пестицидов для млекопитающих на основе расчета липофильности, водорастворимости, биодоступности, мутагенности и токсичности.

## Материалы и методы

Для анализа использовалась база, содержащая информацию относительно данных по растворимости, липофильности и токсичности 490 соединений производных различных классов органических веществ, являющихся пестицидами либо действующими веществами пестицидов. Используя HiT QSAR software [1, 2], все собранные молекулы были проверены на наличие ошибок в структуре, дубликатов. Экспериментальные значения липофильности известны для 334 молекул данной базы и находятся в пределах от  $-4$  до  $8,39$ . Данные по водной растворимости известны для 372 молекул из базы и расположены в пределах от  $-7,8$  до  $1,57$ .

Все 490 соединений выборки были проанализированы с помощью разработанных ранее моделей по липофильности [3], растворимости [4], биодоступности [5], мутагенности [6] и токсичности на *Tetrahymena pyriformis* [7]. Все эти пять разработанных моделей были построены в рамках симплексного представления молекулярной структуры [1] с использованием статистического метода случайного леса (СЛ) [8, 9]. Для построения выборки пестициды и действующие вещества были взяты произвольно и не относятся к определенному классу органических соединений. В базу данных

была экспортирована часть информации, представленная в свободном доступе на сайте National Library of Medicine of National Institutes of Health (URL: <http://chem.sis.nlm.nih.gov>) [10].

Для моделирования молекулярной структуры (МС) и конформационного анализа применялись методы молекулярной механики. Генерация и отбор структурных дескрипторов были выполнены в рамках иерархической системы моделей QSAR / QSPR на базе симплексного представления молекулярной структуры (СПМС). Математические модели зависимостей «структура – активность / свойство» строились методами частичных наименьших квадратов (PLS) и деревьев классификации. Для оценки прогнозирующей способности полученных моделей использовалась внешняя тестовая выборка, которая характеризовалась коэффициентом детерминации:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_i (Y_{i,obs} - Y_{i,pred})^2}{\sum_i (Y_{i,obs} - Y_{mean})^2},$$

где  $R^2$  – коэффициент детерминации для внешней тестовой выборки,  $Y_{i,obs}$  – наблюдаемое значение активности для  $i$ -го соединения тестовой выборки,  $Y_{i,pred}$  – предсказанное значение активности для  $i$ -го соединения тестовой выборки,  $Y_{mean}$  – среднее значение активности для всех соединений обучающей выборки.

Подробное и наглядное описание QSAR-методов приведено в соответствующей литературе [5, 9].

## Результаты и обсуждение

Для хранения и управления информацией использовалась база данных «Toxic v.1.1.4». Одной из ее особенностей является возможность формирования выборок соединений для заданного вида токсич-

ности, вида организма и пути введения. В ходе экспорта выборки происходит пересчет величины токсичности из одной шкалы в другую, более подходящую для построения на ее основе QSAR-моделей. Например, величины, выраженные в мг/кг, приводятся к шкале моль/кг.

Как уже было отмечено, экспериментальные значения липофильности (LogP) найдены только для 334 соединений выборки (68 % от всех молекул выборки). Используя модель по липофильности [3], были спрогнозированы значения LogP для всех 490 молекул. Модель по липофильности [3] была построена для базы [8], состоящей из более 10 тыс. молекул.

Предварительно для исследуемых молекул были рассчитаны симплексные дескрипторы с учетом таких же разбивок, которые были использованы при построении СЛ-модели по липофильности [3]. По молекулам с известными значениями LogP была оценена предсказательная способность модели. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) между наблюдаемыми экспериментальными значениями LogP и предсказанными LogP по СЛ-модели равен 0,94, а стандартная ошибка (SE) равна 0,46. Для водной растворимости (LogSw) была построена модель по выборке Тетко [10], состоящей из более 1200 соединений. Статистические характеристики СЛ-модели по водной растворимости вполне адекватны:  $R^2$  для обучающей выборки равен 0,99, а для oob set – 0,91. С учетом тех же разбивок, которые были использованы при построении СЛ-модели для растворимости, для исследуемых молекул были рассчитаны симплексные дескрипторы. Следует отметить, что только 313 молекул (64 % от всех молекул выборки) с известными экспериментальными значениями LogSw попадают в область применимости модели. Остальные 59 молекул (12 %) находятся вне области применимости. По молекулам, которые находятся в области применимости модели, с

известными значениями LogSw была оценена предсказательная способность модели. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) между наблюдаемыми экспериментальными значениями LogSw и предсказанными LogSw по СЛ-модели равен 0,83, а стандартная ошибка (SE) равна 0,85.

Среди оставшихся 118 молекул, для которых не известны экспериментальные значения LogSw, 90 молекул находятся в области применимости модели, а 28 – нет.

В ходе анализа исследуемых 490 молекул выборки по разработанным трем моделям по биодоступности [5] было обнаружено, что среди них 166 (34 %) молекул небiodоступны, 25 молекул (5 %) – с высокой биодоступностью, 124 молекулы (25 %) – со средней и 175 молекул (36 %) – с низкой биодоступностью. В этих моделях если для молекулы задается 1, то вещество биодоступно, 2 – небiodоступно.

В результате анализа 490 молекул выборки по мутагенности посредством использования СЛ-модели [6] было спрогнозировано, что 393 молекулы (80 % от всех молекул выборки) попадают в класс немутагенных (имеют значение 0), а оставшиеся 97 молекул (20 %) являются опасными мутагенными веществами (имеют значение 1) и могут быть использованы для поиска наиболее экологически опасных веществ.

Используя СЛ-модель по токсичности [7, 11] на организмы *Tetrahymena pyriformis* были предсказаны значения токсичности (Log(IGC50-1)) для всех 490 молекул выборки. 340 молекул (69 %) попадают в область применимости данной модели, их предсказанные значения находятся в пределах от – 1,6 до 2,4. Остальные 150 молекул (31 %) не попадают в область применимости модели.

Предсказанные значения LogP, LogSw, Log(IGC50-1) и биодоступности для наиболее экоопасных молекул выборки представлены в табл. 1, 2.



Окончание табл. 1

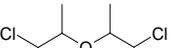
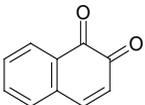
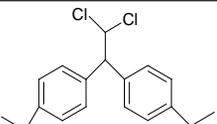
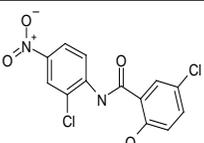
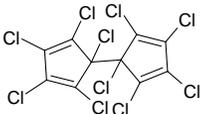
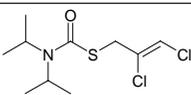
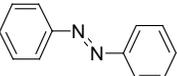
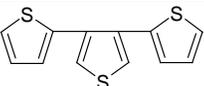
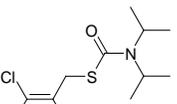
№	CAS number	Structure formula	LogP		Log (IGC50-1) Pred.	Bioavailability (Pred.)			Mutagenicity	LogS <sub>w</sub>	
			Pred.	Exp.		low	average	high		Pred.	Exp.
13	108-60-1		2.32	2.48	0.37	1	2	2	+	-1.57	-2.00
14	524-42-5		1.72		0.22	1	1	2	+	-2.11	-

Таблица 2

Предсказанные и наблюдаемые значения липофильности, растворимости, токсичности, биодоступности и мутагенности для 7 наиболее экотоксичных из исследуемых липофильных соединений в рамках QSAR-моделей

№	CAS number	Structure formula	LogP		Log (IGC50-1) Pred.	Bioavailability (Pred.)			Mutagenicity	LogS <sub>w</sub>	
			Pred.	Exp.		low	average	high		Pred.	Exp.
1	72-56-0		5.39		1.63	1	1	2	+	-6.78	-6.49
2	50-65-7		4.74		1.49	1	2	2	+	-4.65	-5.31
3	2227-17-0		4.95	8.39	1.53	1	1	2	+	-5.67	-7.28
4	2303-16-4		4.25	4.49	1.02	1	1	2	+	-4.26	-4.29
	103-33-3		3.80	3.82	1.34	1	1	2	+	-4.25	-4.45
6	1081-34-1		3.45	5.57	1.18	1	2	2	+	-4.37	-
7	2303-17-5		4.42	4.60	1.04	1	1	2	+	-4.72	-4.88

В результате анализа полученных данных были отобраны самые экологически опасные вещества, которые биодоступны, мутагенны, токсичны и, с одной стороны, хорошо растворимы в воде, а с другой – имеют высокое значение липофильности. Сначала были отобраны все мутагенные, биодоступные и токсичные вещества, для которых анализировали значения растворимости в воде и жирах. В частности, были отобраны 14 соединений, хорошо растворимых в воде (табл. 1), и 7 – с высоким значением липофильности (табл. 2).

### Выводы

Таким образом, была сформирована и изучена база, состоящая из 490 пестицидов и их действующих веществ различных классов органических соединений, для которых был проведен внеэкспериментальный скрининг таких свойств, как липофильность, растворимость в воде, токсичность, биодоступность и мутагенность. Был применен метод прогнозирования биодоступности пестицидов на примере прогнозирования биодоступности лекарственных средств на организм человека. По результатам скрининга определены наиболее экологически опасные вещества, т. е. те, которые являются мутагенными, биодоступными, токсичными и хорошо растворимыми в воде или в жирах.

На основании скрининга с помощью QSAR-моделей исследуемых пестицидов из различных классов органических соединений выявлено удовлетворительное совпадение (83–94 %) между полученными экспериментально ранее описанными данными и расчетными, полученными с помощью моделей QSAR, что позволяет считать данные модели инструментом внеэкспериментального расчетного пред-

варительного прогнозирования экотоксичности новых пестицидов.

Данная работа не претендует на исчерпывающее раскрытие вопроса, было бы целесообразно продолжить исследование в направлении построения QSAR-моделей для наиболее представительных классов органических соединений с целью выявления важнейших токсикантов.

### Цитированная литература

1. **Kuz'min, V. E.** / V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, E. N. Muratov // *Comp. Aid. Mol. Des.* – 2008. – 22. – P. 403–421.
2. **Muratov, E. N.** / E. N. Muratov, A. G. Artemenko, E. V. Varlamova [et al.] // *Future Med. Chem.* – 2010. – 2. – P. 1205–1226.
3. **Ognichenko, L. N.** QSPR prediction of lipophilicity for organic compounds using Random Forest technique on the basis of simplex representation of molecular structure / L. N. Ognichenko, V. E. Kuz'min, L. Gorb [et al.] // *Mol. Inf.* – 2012. – № 31. – P. 273–280.
4. **Kovdienko, N. A.** Application of Random Forest and Multiple Linear Regression Techniques to QSPR Prediction of an Aqueous Solubility for Military Compounds / N. A. Kovdienko, P. G. Polishchuk, E. N. Muratov, A. G. Artemenko [et al.] // *Mol. Inf.* – 2010. – 29. – P. 394–406.
5. **Кузьмин, В. Е.** Иерархическая система моделей QSAR (1D–4D) на базе симплексного представления молекулярной структуры / В. Е. Кузьмин, А. Г. Артеменко, В. А. Челомбитько [и др.]. – Текст : непосредственный // *Связь «структура–активность» биологически активных веществ.* – Гурзуф, 2002.
6. **Sushko, Iu.** Applicability Domains for Classification Problems: Benchmarking of Distance to Models for Ames Mutagenicity Set / Iu. Sushko, S. Novotarskyi, R. Komer [et al.] // *Chem. Inf. Model.* – 2010. – 50. – P. 2094–2111.
7. **Polishchuk, P. G.** Application of Random Forest Approach to QSAR Prediction of Aquatic

- 
- Toxicity / P. G. Polishchuk, E. N. Muratov, A. G. Artemenko [et al.] // Chem. Inf. Model. – 2009. – 49. – P. 2481–2488.
8. **Breiman, L.** / L. Breiman // Machine Learning. – 2001. – 45. – P. 5–32.
9. **Kuz'min, V. E.** / V. E. Kuz'min, P. G. Polishchuk, A. G. Artemenko, S. A. Andronati // Mol. Inf. – 2011. – 30. – P. 593–603.
10. National Library of Medicine of National Institutes of Health. – URL : chem.sis.nlm.nih.gov
11. **Tetko, I. V.** / I. V. Tetko, V. Y. Tanchuk // Villa AEP. Chem Inf Comput Sci. – 2001. – 41 (5). – P. 1407–1421.
12. **Artemenko, A. G.** / A. G. Artemenko, E. N. Muratov, V. E. Kuz'min [et al.] // Antimicrob. Chemother. – 2007. – 60. – P. 68–77.
-

# НАУКИ О ЗЕМЛЕ. СЕЛЬСКОЕ ХОЗЯЙСТВО. ЭКОЛОГИЯ

УДК 550.8.04.550.42.553.3

## ПАЛЕОГЕН ПРИДНЕСТРОВЬЯ

*Е.Н. Кравченко, С.Г. Маева, Т.Ю. Лютенко*

*Изложены результаты исследований лаборатории «Геологические ресурсы» по обобщению фактического материала глубокого бурения для создания трехмерной модели геологического строения территории Приднестровья и унификации местной стратиграфической схемы.*

*Обосновано выделение двух местных стратиграфических подразделений палеогеновой системы – турунчукской и копанской толщ, которые на основании определения возраста биостратиграфическим методом коррелируются с тремя региональными горизонтами Юго-Западного Крыма – симферопольским, новопавловским, кумским.*

**Ключевые слова:** *палеоген, стратиграфическая схема, эоцен, региональные подразделения, горизонт, толща, зональная шкала, фораминиферы, Nummulites, Acarinina, Globigerina, трехмерная модель.*

## PALEOGENE OF PRIDNESTROVIE

*E.N. Kravchenko, S.G. Maeva, T.Y. Lutenko*

*The article presents the results of the research of the laboratory “Geology resources” in generalization of the factual material of deep drilling to create a three-dimensional model of the geological structure of the territory of Pridnestrovie and unify the local stratigraphic scheme.*

*The dedication of the two local stratigraphic subdivisions of paleogen system is proved: turunchuk and kopan series, which correlate with three regional horizons of the south-western Crimea (simferopol, novopavlovsky, kumsky) based on the definition of the age by biostratigraphic method.*

**Keywords:** *paleogen, stratigraphic scheme, eocene, regional subdivisions, horizon, series, zonal scale, foraminifera, Nummulites, Acarinina, Globigerina, three-dimensional model.*

Первоначально палеоген выделялся как нижний отдел третичной системы и с 1989 г. официально рассматривался как самостоятельная система. В Международной стратиграфической шкале (МСШ) палеогена выделяются три отдела: *палеоэоцен, эоцен и олигоэоцен*, которые подразделяются на 9 ярусов. Согласно решению 29 МГК

в 1989 г. в Вашингтоне датский, зеландский, танетский ярусы относятся к палеоэоцену, ипрский, лютетский, бартонский и приабонский – к эоцену, рюпельский и хаттский – к олигоэоцену. Для биостратиграфического подразделения планетарного распространения палеогеновых отложений используются зоны по планктонным фора-

миниферам (Berggen et al., 1995), а также широко используются крупные бентосные фораминиферы (в основном рода *Nummitites*). Соотношение этих стандартных зональных шкал с зонами по планктонным фораминиферам и нанопланктону, принятыми в России, представлено в «Зональной стратиграфии фанерозоя России» [1].

За годы изучения и геологического картирования Молдавской ССР был подготовлен ряд геолого-съемочных отчетов, в которых приводятся данные результатов глубокого бурения. Палеогеновые отложения в этих работах описаны П.Д. Букаччуком [2], В.П. Сергеевым [3], И.А. Поздняковым [4]. В описании отложений помимо литологической характеристики приводятся списки включенной в них многочисленной ископаемой фауны, среди которой зональные виды планктонных и бентосных фораминифер, позволяющие коррелировать слои с одновозрастными из

соседних регионов и ярусами международной стратиграфической шкалы.

Целью настоящей работы является корреляция местных стратиграфических подразделений палеогеновой системы относительно ярусов Общей и Региональной шкалы, компьютерная обработка данных и графические построения с помощью ГИС-программ для пространственного представления полученных результатов.

### Материалы и методы

В работе был использован фактический материал по съемочным скважинам [2, 3, 4], разносторонне характеризующим особенности отложений палеогеновой системы по территории Приднестровья.

По описаниям скважин в НИЛ «Геологические ресурсы» была создана база данных K-Mine (рис. 1), в которую вошли

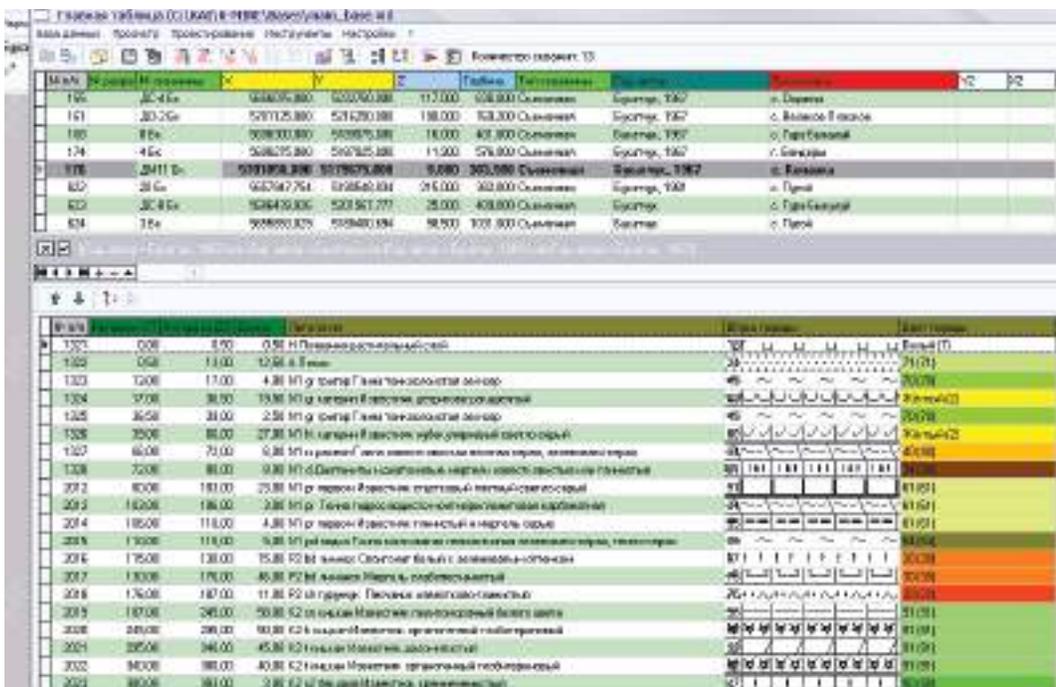


Рис. 1. Интерфейс стратиграфической Базы данных ГИС K-Mine

колонки по скважинам, вскрывающим в том числе и палеогеновые слои по территории ПМР, это 13 П, 24 П, 5 Бк, 10 Бк, ДМ-9 Бк, ДС-4 Бк, 16 Бт, 15 Бт, ДО-2 Бк, 19 Бт, 21 Бт, 13 Бт, 1 Бт, 2 Бт, 4 Бк, ДМ11 Бк, 14 П, 1 Р, 27 П, 20 Бк, ДС-8 Бк, 3 Бк, 1 Бл-Бк, 1П, 15П, 24П, 13П, 11Бт, 12 Бт, 3П.

Подробное описание пород палеогеновой системы со списками ископаемой фауны приводится по скважине ДС-4 Охринча и ДМ-11 Копанка.

По скважине ДС-4 (снизу вверх): с 176 до 173 м – пески глауконит-кварцевые, серые, среднезернистые, известковистые, с *Nummulites burdigalensis* de la Harpe, *Nummulites gallensis* Heim., *Nummulites parschi* de la Harpe.\*; с 173 до 167 м – мергель слабopесчанистый, светло-серый, с *Nummulites gallensis* Heim., *Nummulites laevigatus* (Bruguiere), *Nummulites cf. ataticus* Leum., *Nummulites distans*. Выше несогласно залегает подольская свита неогена, представленная бентонитовыми глинами.

По скважине ДМ-11 (снизу вверх): с 187,4 до 186 м – известняки песчанистые с *Nummulites gallensis* Heim., *Nummulites laevigatus* Bruguiere, *Nummulites distans*, *Acarinina rotundimarginata* Subb. (зональный вид); с 186 до 176 м – пески глауконит-кварцевые, среднезернистые, с прослоями песчаников, в которых встречаются *Nummulites variolaris* Lam., *Acarinina rotundimarginata* Subb.; с 176 до 130 м – мергели зеленовато-серые, в разной степени песчанистые, со значительной примесью глауконита с *Globigerinoides conglobatus* Chalil., *Cibicides ocumbanatus* Fures.; в интервале 130–115 м – спонголиты, светло-серые, белые, основная масса карбонатно-кремнистого состава с примесью органогенного материала *Globigerina turcmenica*

Chalil., *G. bulloides* Orb, *Cibicides costatus* (Hantk.). Определение планктонных фораминифер проводилось Г.А. Яновской.

В других скважинах, вскрывающих палеоген, наблюдается подобный по литологии тип разреза, т. е. внизу – пески, переходящие в песчанистые известняки, которые вверх по разрезу сменяются глинистыми породами – мергелями, иногда замещающимися к западу территории кремнеземистыми породами – спонголитами. Все эти отложения включают фауну фораминифер, по которым П.В. Букатчук относил их к двум ярусам региональной шкалы Юго-Запада Крыма, стратотипической области для палеогеновой системы – симферопольскому и бодракскому [2]. Позднее другие авторы, исходя только из литологических особенностей, определили нижнюю часть палеогена как толщу песчанистых известняков, а верхнюю часть назвали копанской толщей [5]. Впоследствии толща песчанистых известняков была названа В.П. Покатиловым турунчукской по скважине 24 П, пробуренной на правом берегу реки Турунчук. Таким образом в местной стратиграфической шкале появились турунчукская и копанская толщи.

Компьютерная обработка информационного массива данных состояла в формировании отдельных таблиц Microsoft Excel по основным стратиграфическим системам, в том числе и палеогеновой. Из всего массива данных выделены пачки, имеющие широкое распространение по площади, значительную мощность в разрезе, выделенную как самостоятельное стратиграфическое подразделение предыдущими исследователями и имеющую собственное название. Для палеогена – это турунчукская и копанская толщи (табл. 1).

Новая стратиграфическая база данных использовалась для различных графических построений, в том числе и построения областей распространения толщ.

\* Определения фораминифер здесь и далее Г.А. Яновской (1966, 1967 гг.).

## База данных по палеогену

№ скв.	Z	Инт. ОТ	Инт. ДО	Длина, м	Абс. ОТ	Абс. ДО	Литология
<i>Турунчукская толща</i>							
1 Р	49,5	251	273	22	-201,5	-223,5	Известняк мелоподобный светло-серый
1 К	43,6	134,5	148,5	14	-90,9	-104,9	Известняк мелоподобный светло-серый
3 Бк	98	200	225	25	-102	-127	Песчаник известково-глинистый
5 Бк	8,7	150	155	5	-141,3	-146,3	Песчаник известково-глинистый
ДМ-9 Бк	26	82	91,2	9,2	-56	-65,2	Песчаник известково-глинистый
ДС-4 Бк	117	173	176	3	-56	-59	Пески глауконит-кварцевые, известковистые, с <i>Nummulites gallensis</i>
11 Бк	9	176	187	11	-167	-178	Песчаник известково-глинистый
20 Бк	215	348	361	13	-133	-146	Песчаник известково-глинистый
3 П	86	134	161,5	27,5	-48	-75,5	Алевролит зеленоватый
27 П	27	157	176	19	-130	-149	Алевролит зеленоватый
<i>Копанская толща</i>							
1 Р	49,5	210	251	41	-160,5	-201,5	Глина известковистая зеленая
ДС-8 Бк	25	79,6	118	38,4	-54,6	-93	Мергель слабопесчанистый
5 Бк	8,7	100	150	50	-91,3	-141,3	Мергель слабопесчанистый
ДС-4 Бк	117	167	173	6	-50	-56	Мергель слабопесчанистый
4 Бк	11,9	110	165	55	-98,1	-153,1	Мергель слабопесчанистый
11 Бк	9	115	176	61	-106	-167	Спонголит белый с зеленоватым оттенком
ДО-2 Бк	190	238	284	46	-48	-94	Мергель слабопесчанистый
21 Бг	81,7	152	176	24	-70,3	-94,3	Мергель слабопесчанистый
12 Бг	73,4	123,5	172	48,5	-50,1	-98,6	Глина известковистая
11 Бг	79,54	128,5	177	48,5	-48,96	-97,46	Глина известковистая
13 П	8	110	260	150	-102	-252	Глина известковистая
24 П	25	125	225	100	-100	-200	Глина известковистая
15 П	166	245,7	250	4,3	-79,7	-84	Глина известковистая
1 П	68	102,5	115	12,5	-34,5	-47	Песчаник глауконитовый зеленый
14 П	33	189,5	238	48,5	-156,5	-205	Глина известковистая зеленая
27 П	27	88	157	69	-61	-130	Глина известковистая

## Результаты и обсуждение. Создание модели палеогеновой системы

Характеристика подразделений палеогеновой системы Приднестровья, включающая характер кровли и подошвы, литологическую характеристику, мощность слоев, списки включенной фауны, составлена по колонкам скважин. *Турунчукская толща* залегает несогласно на верхнемеловых отложениях. Литологически она разделяется на две пачки, снизу вверх: пачка песков и песчаников, зеленовато-серых, глауконит-кварцевых, мелко- и среднезернистых, известковистых, мощностью 2–7 м, содержащих глауконит до 75–80 %, кварц – 10–15 %, в незначительных количествах плагиоклаз и калиевый полевой шпат; цемент карбонатно-глинистый – 10 %. Мощность песков и песчаников от 3 до 25 м. Верхняя часть сложена известняками, песчанистыми, светло-серыми с содержанием кластического материала до 30–35 %, в основном кварцем – 20–25 %, в меньшей степени полевыми шпатами. Цементирующая масса сложена тонкокристаллическим кальцитом. Известняки содержат значительную часть органических остатков, состоящих из раковин нуммулитов и их обломков, мощность известняков нарастает с севера на юг.

Фауна турунчукской толщи – в нижней части: *Nummulites burdigalensis* de la Harpe, *Nummulites gallensis* Heim., *Nummulites parschi* de la Harpe, *Nummulites ureniensis* Heim; в верхней пачке фауна представлена *Nummulites gallensis* Heim., *Nummulites laevigatus* (Bruere), *Nummulites atacicus* Leym., *Nummulites burdigalensis* de la Harpe., *Nummulites distans*, *Nummulites perforatus* (Montfort), *Nummulites inkermanensis* Schaub., *Operculina* cf. *gigantea* Mayel-Eimar. Мелкие фораминиферы: *Alveolina* sp., *Asterigerina* sp., *Acarinina pentakamerata* (Subb.) (зональный вид для

верхов нижнего эоцена), *A. crasaformis* (GalletWiss).

*Копанская толща* залегает несогласно на поверхности размыва турунчукской, ее кровлей является подольская свита неогеновой системы. Литологически она разделяется на три пачки. *Нижняя* представлена песками и песчаниками глауконит-кварцевыми серыми, зеленовато-серыми, мелко-среднезернистыми, кварцевыми, известковистыми, содержащими глауконит в различных количествах, мощностью до 23 м. *Средняя* – мергели кремнеземистые, серые, зеленовато-серые, слабо-песчанистые, с примесью глауконита, и известняки пелитоморфные – до 60 м. *Верхняя* представлена в основном глинами песчанистыми с прослоями брекчиевидных известняков светло-серого и буровато-серого цвета – до 30 м. Глины в разной степени известковистые, в них прослеживаются небольшие линзы и гнезда мергелей, песка, изредка фосфатных образований. Характерным является присутствие органогенного материала, состоящего из спикул губок, в незначительных количествах присутствуют зерна глауконита, пирита. В скважинах ДМ-11 Копанка и 3 Пугой встречены спонголиты.

Фауна копанской толщи: в нижней пачке – *Acarinina rotundimarginata* (зональный вид для лютетского яруса МСШ), а также *Nummulites varialarius*, *Acarinina uotula* Kaufm, *A. stelligera* Kraieva, *Anomalina postvulgaris* Nikit. В мергелях – *Glabigerinoides subconglobatus* Chalil., *Morsonella intendanta* (Cushin. et Zarv) *Glavulina szobi* Hantk., *Spirolectamina pishanovae* Furss., *Verneulina mexicana* Nutt, *Lingulina* ex.gr *cavinata* Orb. В средней пачке пелитоморфных известняков – *Globigerinatheka subconglobata* Chalil. (зональный тип керестинского горизонта бодракского регионаруса, который в современной региональной схеме Крыма называется новопавловским [6.]), *Anomalina postvulgaris* Nikitinlitt., *Acarinina rotundimarginata* Subb., *Spirolectamina*

*pischvanova* Furss., *Anomalina alasanensis* Nutt., *Cibicides inovazovae* Nikit. зональный вид *Spiroplectamina carinataeformis* Moroz., *Clavulina szabo* Hantk, *A. acud tavr*ica Plumm, *Cibicides montaensis* (Call. Et Marr), *C. perlucides* Nutt., var. *kasahstantn*sis Nikit. В верхней пачке встречается комплекс фораминифер: *Globigerina turcmenica* Chalil., *Spiroplectamina tenera* Nikit. msc., *Anomalina acuta tavr*ica Blumm., *Robulus granulatus* (Hantk), *Anomalina granosa* Hantk., *Cibicides costatus* (Hantk), *C. porlucidus* Nutt., *C. venecianus* Orb., *Clobigerina aperture* Cushm., *G. bulloides* Orb., *Acarinina*

*rogosoaculeata* Subb., *Lenticulina parviva* Kraieva.

Мощность копанской толщи: максимальная – 149 м (скв. 13 Р с. Кучурганы); средняя – 77 м; минимальная – 6 м (скв. ДС–4 БК с. Охринча).

Для определения положения местных подразделений палеогена Приднестровья относительно общей стратиграфической шкалы была проведена корреляция отложений палеогена ПМП с региональной шкалой по Юго-Западному Крыму [7] по зональным видам бентосных и планктонных фораминифер (табл. 2).

Таблица 2

Корреляция палеогеновых отложений Приднестровья с Юго-Западным Крымом по планктонным (ПФ) и бентосным (БФ) фораминиферам

МСШ				РСШ Юго-Зап. Крыма	ОСШ ПМП	Зоны		Фауна	Литология
система	отдел	подотдел	ярус	регио-ярус	Толща	ПФ	БФ		
Палеогеновая	Эоценовый	Средний	Баргонский	Новопапавловский Кумский	Копанская	<i>Globigerina turcmenica</i>	<i>Nummulites brongniarti</i>	Верхняя пачка: <i>Globigerina turcmenica</i> Chalil, <i>Spiroplectamina tenera</i> Nikit msc. <i>Anomalina acuta tavr</i> ica Blumm, <i>Robulus granulatus</i> Hantk, <i>Anomalina granosa</i> Hantk, <i>Cibicides costatus</i> Hantk, <i>C. porlucidus</i> Nutt, <i>C. venecianus</i> Orb, <i>Acarinina rogosouculaeata</i> Subb, <i>Lenticulina parviva</i> Krajeva	Верхняя пачка: глины с прослоями брекчевидных известняков, глины песчаные, к западу фациально замещаются спонголитопопочковыми породами
		Лютетский						<i>Hantkenia alabamensis</i>	Средняя пачка: <i>Spiroplectamina carinataeformis</i> Moroz, <i>Clavulina szabo</i> Hantk, <i>Anomalina postvulgaris</i> Nikit, <i>A. acuta tavr</i> ica Plumm, <i>Cibicides montaensis</i> Call.et Morr, <i>C.perlucides</i> Nutt. var <i>krahstanensis</i> Nikit. Характерный комплекс для зоны <i>Globigerinatheka subconglobata</i> Morsonella intendanta Cushm. Et Yarv,

МСШ				РСШ Юго- Зап. Крыма	ОСШ ПМП	Зоны		Фауна	Литология
система	отдел	подотдел	ярус	регио- ярус	Толща	ПФ	БФ		
								<p><i>Glavulina szobu</i> Hantk, <i>Spirolectammina pishvanovae</i> Furss, <i>Vernculina mexicana</i> Nutt, <i>Lingulina ex.gr.cavinata</i> Orb., <i>Acarinina rotudimarginata</i> Subb, <i>Spiroplectammina pischvanova</i> Eurss, <i>Anomalina clasanensis</i> Nutt, <i>Cibicides inovazovae</i> Nikit</p> <p>Нижняя пачка <i>Acarinina rotundimarginata</i> <i>Nummulites varialarius</i>, <i>Acterigerina rotula</i> Kaufm, <i>A. stelligera</i> Krajeva, <i>Anomalina postvulgaris</i> Nikit, <i>Cibicides ex. gr. rzehaki</i> Grzyb</p>	Нижняя пачка: глауконит-кварцевые пески и песчаники, серые, зелено- вато-серые, мелко-средне- зернистые, кварцевые, из- вестковистые, содержащие глауконит. Мощность – 0,5–18 м
								<p>В песках и песчаниках встречается фауна нуммунид: <i>Nummulites burdigalensis</i> Harpe, <i>N. gallensis</i> Heim., <i>N. uroniensis</i> Heim., в известняках – <i>Nummulites gallensis</i> Heim., <i>N. laevigatus</i> Bruiere, <i>N. cf. atatacicus</i> Leym., <i>N. burdigalensis</i> Harpe, <i>N. distans</i> <i>N. perforates</i> <i>Acarinina pentacamerala</i> Subb, <i>A. crasaformis</i> Galletwiss</p>	Вверху известняки пес- чанистые и глинистые с прослоями алевролитов и алевролитов. Основная толща: пески кварц-глауконитовые, зеленовато-серые, мелкозер- нистые, местами слабо сце- ментированы в песчаники. В основании – пачка песков и песчаников, глауконит- кварцевых, мелко- и сред- незернистых, зеленовато-се- рого цвета, известковистых, с глауконитом до 75–80 %, зерна овальной, округлой формы, травяно-зеленого цвета. Кварц – 10–15 %, с примесью зерен полевых шпатов. Цемент карбонат- но-глинистый, составляет 10 %. Структура породы псаммитовая

Согласно полученным данным турунчукская толща, сложенная песками и песчанистыми известняками, включает в основном крупные нуммулиты. По зональной шкале бентосных фораминифер толща соответствует симферопольскому региональному горизонту Юго-Западного Крыма, который сопоставляется с верхней частью ипрского и нижней частью лютетского ярусов международной стратиграфической шкалы. Отложения копанской толщи, имеющей литологически трехчленное строение, охарактеризованы зональными ассоциациями планктонных фораминифер. Нижнюю пачку копанской толщи можно сопоставить с нижней частью новопавловского горизонта, среднюю – с верхней частью новопавловского горизонта (лютетский ярус МСШ), а верхнюю пачку – с кумским горизонтом (бартонский ярус МСШ).

Чтобы проследить пространственное распространение толщ палеогена в пределах территории ПМР были сделаны графические построения в ГИС программе K-MINE. Разрезы, созданные в ГИС K-MINE показали, что образования палеогеновой системы распространены не по всей площади Приднестровья, их северная граница проходит по широте г. Дубоссары, мощность уменьшается с юго-востока на северо-запад. Построенный разрез по линии скв. 21 Бт – ДС-8 Бк – 5 Бк – 11 Бк дает представление о распространении толщ палеогена (показаны оранжевым цветом) в направлении с северо-запада на юго-восток (рис. 3).

С помощью ГИС-программ Map-Info и ArcGIS была построена модель стратиграфического строения для представления положения палеогена в пространстве (рис. 4).

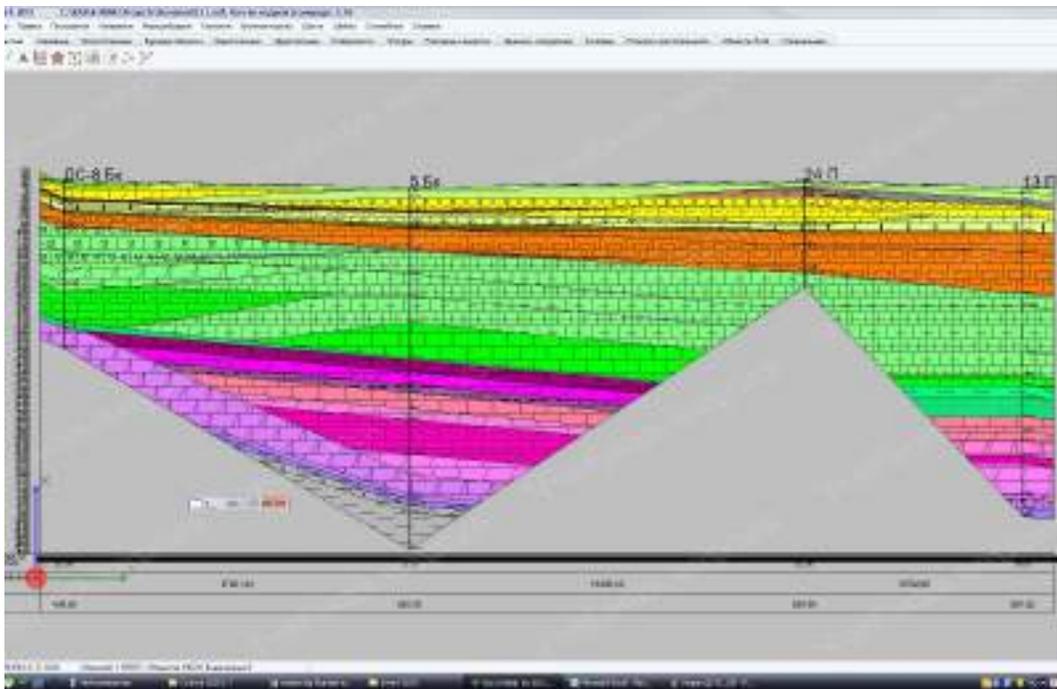


Рис. 3. Разрез по линии скв. ДС-8 – скв. 5 – скв. 24 – скв. 13

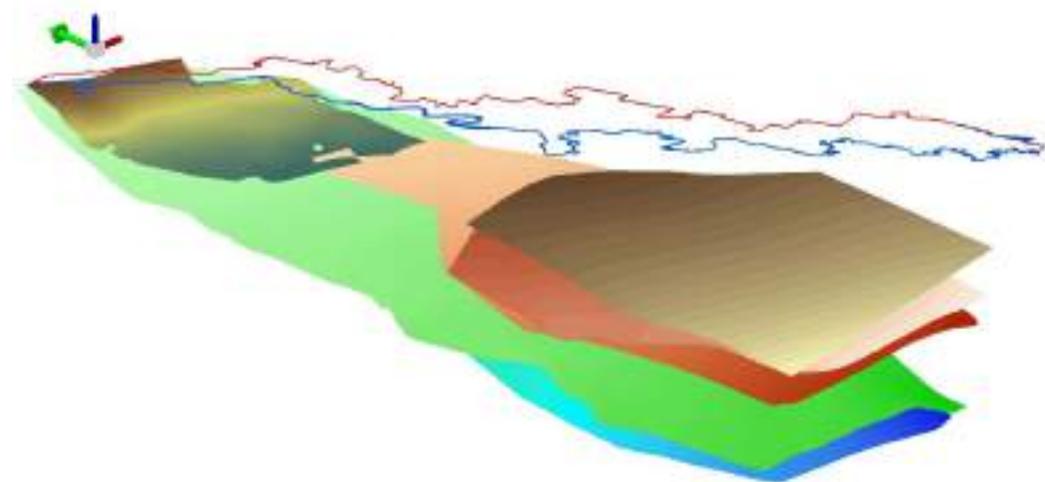


Рис. 4. 3D модель меловой и палеогеновой систем территории Приднестровья (толщи палеогена показаны оранжевым и коричневым цветом)

## Заключение

В рамках выполнения второго этапа научно-исследовательской темы «Разработка, создание и ведение геоинформационной системы „Геология Приднестровья“», посвященной стратиграфии региона, в 2019 г. были выполнены работы по корреляции и приведению в единый формат стратиграфических схем всех систем, участвующих в строении осадочного чехла Приднестровья, в том числе и палеогеновой.

По фауне нуммулитид и мелких фораминифер и литологическому составу они подразделяются на три отдела: палеоцен, эоцен и олигоцен. Палеоцен и олигоцен на территории Приднестровья не отлагались. В палеоценовое и раннеолигоценное время эта территория представляла собой сушу, граница распространения палеоценнижнеэоценовых отложений проходит севернее линии хут. Мирное – Одесса.

На исследованной территории палеоген представлен двумя стратиграфическими подразделениями – копанской и ту-

рунчукской толщами. Копанская толща представляет собой полный регрессивно-трансгрессивный цикл среднеэоценового осадконакопления, которое происходило в условиях медленного погружения. В обстановке общего поднятия юго-западного склона Восточно-Европейской платформы в среднем эоцене продолжалось прогибание Причерноморской впадины, в которой отлагались преимущественно карбонатно-глинистые осадки сублиторальной и литоральной зон. В качестве экзотов выступали участки кремнистых отложений, сложенные спонголитами (скв. ДМ-11 Копанка) и алевроспонголитами (скв. 3 Пугой), образование которых, возможно, связано с волнонагонными явлениями из зон апвеллинга [4]. Этим завершается крупный этап верхнемелового-палеогенового осадконакопления в Днестровско-Прутском междуречье. Полное замыкание Западно-Черноморского бассейна определило длительный перерыв вплоть до раннего баде-на. Среднеэоценовые отложения полого погружаются на юго-запад с уклоном 1 м на 1 км.

Образования палеогеновой системы Приднестровья относятся к среднеэоценовым, которые на данной территории встречаются не выше широты г. Дубоссар. Нижний эоцен был сопоставлен с симферопольским региоярусом, средний эоцен – с новопавловским (ранее назывался бодракским) и кумским региоярусами. Были определены фораминиферы, характерные для куберлинского и керестинского горизонтов бодракского яруса, который в современной стратиграфической схеме палеогена относится к новопавловскому горизонту.

Таким образом, образования палеогеновой системы на территории Приднестровья были отнесены к нижнему и среднему эоцену. В основании палеогена залегает турунчукская толща, представленная преимущественно песками и песчаниками нижней пачки и верхней известняково-песчанистой пачкой, которая была закартирована на юге территории. На основании фауны нуммулитид отнесена к нижнему эоцену и сопоставлена с отложениями северного крыла Причерноморской впадины и стратотипического разреза симферопольского яруса [7]. Завершает разрез палеогена копанская толща, представленная песками и песчаниками нижней пачки, мергелисто-известковистой средней пачкой и преимущественно глинистой верхней. Распространена она гораздо шире на всей южной части территории, выклиниваясь в северном направлении. На основании фауны планктонных фораминифер толща относится к среднему эоцену.

### Цитированная литература

1. Зональная стратиграфия фанерозоя России / Научный редактор Т. Н. Корень. –

Санкт-Петербург : ВСЕГЕИ, 2006 г. – 256 с. – Текст : непосредственный.

2. Отчет о комплексной геологической, гидрогеологической, инженерно-геологической съемках, произведенных в пределах листа L-35-XII (Тирасполь) в 1964–66 гг.: отчет о НИР / Дурлештская геологоразведочная экспедиция; ответственный исполнитель П. Н. Букатчук [и др.]. – Кишинев, 1967 г. – Текст : непосредственный.

3. Составление легенды к государственной геологической карте масштаба 1 : 50 000. Отчет стратиграфического отряда по работам за 1987–1989 гг. / Центрально-Молдавская экспедиция; ответственный исполнитель В. П. Сергеев. – Кишинев, 1989. – Текст : непосредственный.

4. Отчет о результатах комплексной геологической, гидрогеологической и инженерно-геологической съемок, геологического доизучения масштаба 1 : 200 000 листа L-35-XII (Тирасполь) : отчет о НИР / Молдавская гидрогеологическая экспедиция; нач. О. А. Никитин; ответственный исполнитель И. А. Поздняков. – Кишинев, 1992. – Текст : непосредственный.

5. Составление легенды к государственной геологической карте масштаба 1 : 50 000. Отчет стратиграфического отряда по работам за 1987–1989 гг. / Центрально-Молдавская экспедиция; ответственный исполнитель В. П. Сергеев. – Кишинев, 1989. – Текст : непосредственный.

6. Бугрова, Э. М. Актуализация биостратиграфической схемы для корреляции палеогеновых отложений Кавказа, Крыма и Карпат / Э. М. Бугрова, В. А. Андреев, Е. Ю. Закревская, И. П. Табачникова. – Текст : непосредственный // Биостратиграфічні основи побудовни стратиграфічних схем фанерозою України. – Киев, 2008. – 560 с.

7. Стратиграфическая схема палеогеновых отложений Украины (унифицированная). – Киев : Наукова думка, 1987. – 116 с. – Текст : непосредственный.

## ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ НА СЛОЖЕНИЕ ЯГОД СТОЛОВЫХ СОРТОВ ВИНОГРАДА

*В.Ф. Хлебников, Е.Ф. Гинда, Н.Н. Трескина*

*Изучено влияние двукратной обработки растений столовых сортов винограда Рошфор и Цитрин гиббереллином, мицефитом, цирконом и НВ-101 на сложение ягод в условиях Приднестровья.*

**Ключевые слова:** *виноград, сорт, гиббереллин, мицефит, циркон, НВ-101, показатель сложения, семенной индекс.*

## INFLUENCES OF PLANT GROWTH REGULATORS ON THE ADDITION OF TABLE GRAPES

*V.F. Khlebnikov, E.F. Ghinda, N.N. Treskina*

*The effect of double processing of plants of table grapes Rochefort and Citrine gibberellin, mycephyte, zircon and HV-101 on the addition of berries in Pridnestrovie is studied.*

**Keywords:** *grapes, variety, gibberellin, mycefit, zircon, HV-101, addition index, seed index.*

Виноград является высокоценным продуктом питания и сырьем для промышленной переработки. В мире около 80 % ягод винограда используется как сырье для винодельческой промышленности, 12 % – для реализации в свежем виде, 7 % – для производства сушеной продукции. В ягодах винограда содержатся витамины: А (каротин), В<sub>1</sub> (тиамин), В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>6</sub> (адермин), С (аскорбиновая кислота), РР. Потребление винограда в свежем виде улучшает обмен веществ, способствует лучшему усвоению пищи. Виноград используют при лечении малокровия, болезней желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и других заболеваний [1].

В столовом виноградарстве большое значение уделяется кондиционности винограда, которая определяется не только химическим составом ягод, но и их сложением [2, 3]. Толщина эпикарпия в значительной степени определяет показатели транспортабельности и лежкости при перевозке и зимнем хранении. Наибольшим потребителем спросом пользуются сорта с бессемянными ягодами.

Исследованиями установлено влияние биологически активных веществ на сложение ягод винограда. Препараты на основе гиббереллина стимулируют активность эндогенных ауксинов, что приводит к уменьшению числа семян в ягодах винограда и росту показателя семенного индекса [4, 7]. Для индукции бессемянности у семенных сортов винограда регуляторы роста Р.Э. Казахмедов рекомендует применять на этапе постоплодотворения [8]. При обработке гиббереллином соцветий сортов Презентабил и Кардинал на этапе постоплодотворения в ягодах увеличивается доля мякоти, уменьшаются доли кожицы и семян, наблюдается увеличение количества малосемянных и бессемянных ягод [9, 10].

Ранее в наших исследованиях было отмечено снижение семенного индекса (отношение массы мякоти к массе семян) ягод сорта Лора при обработке регуляторами роста гиббереллином и НВ-101 и его увеличение при использовании мицефита и циркона. На сорте Аркадия семенной индекс увеличился при применении НВ-101, а при обработке гиббереллином, мицефи-

том и цирконом – снизился [11]. Таким образом, установлена сортовая чувствительность винограда к действию регуляторов роста, что определяет актуальность и практическую значимость исследований.

В связи с этим нам представлялось интересным изучить влияние регуляторов роста гиббереллина, мицефита, циркона и НВ-101 на сложение ягод перспективных семенных столовых сортов Рошфор и Цитрин.

### Методика исследований

Исследования проведены на столовых сортах винограда Рошфор и Цитрин в почвенно-климатических условиях ООО «Градина» Слободзейского района Приднестровья в 2018–2019 гг.

Схема посадки виноградных насаждений –  $3 \times 1,5$  м, форма кустов – высокоштамбовый двуплечий кордон. Система ведения кустов – на вертикальной одноплоскостной шпалере. Участок орошаемый, полив капельный.

Растения винограда обрабатывали регуляторами роста дважды: перед цветением и на этапе постоплодотворения растворами гиббереллина (100 мг/л), мицефита (10 и 100 мл/л), циркона (0,4 и 0,6 мл/л) и НВ-101 (0,05 мл/л), контрольный вариант – без обработки.

**Цитрин** – столовый сорт винограда очень раннего срока созревания. Цветок обоеполый. Грозди конические, умеренной плотности, очень крупные, средним весом 480 г. У сорта наблюдается склонность к горошению ягод. Ягода белая, яйцевидная, средняя масса ягоды 7,8 г. Сахаристость сока ягод 16–19 г / 100 см<sup>3</sup> [12].

**Рошфор** – столовый сорт винограда очень раннего срока созревания. Цветет довольно поздно – в середине июня. Цветок обоеполый. Грозди средней плотности, ветвистые, конической формы, массой – 390 г. Сорт не склонен к горошению,

однако особенностью сорта является наличие мелких ягод в грозди. Ягоды овальной формы, обычно красно-серой окраски, которая может варьироваться от розовато-красной до темно-фиолетовой (в зависимости от климатических условий и ухода). Средняя масса ягоды 6,2 г, сахаристость сока ягод 14,8 г / 100 см<sup>3</sup> [13].

Механический состав гроздей изучаемых сортов винограда определяли по методике Н.Н. Простосердова [14]. Вычисляли среднюю массу грозди, массу ягод, гребней, кожицы, семян, твердого остатка, мякоти с соком, число ягод и семян в грозди. Рассчитывали среднюю массу 100 крупных и горошащихся ягод, среднюю массу их мякоти, кожицы и семян (г), число семян (шт.); показатель сложения ягод и семенной индекс (отношение массы мякоти к массе семян) рассчитывали по М.А. Лазаревскому [15]. Математическую обработку результатов исследований проводили по Б.А. Доспехову [16] в табличном редакторе MS Excel 2003.

### Результаты исследований

Результаты экспериментов свидетельствуют, что испытываемые регуляторы роста оказывают в целом положительное влияние на массу крупных ягод сорта Рошфор, однако достоверное увеличение средней массы 100 крупных ягод на 100,4 г, или 16 %, отмечено лишь при обработке НВ-101 (табл. 1).

Это обусловлено существенным увеличением доли мякоти. Кроме того, НВ-101 ингибировал развитие семян, в результате чего их доля в общей массе ягоды снизилась до 2,4 %, в то время как у контрольных ягод она составила 3,5 %. Также уменьшал развитие семян циркон в концентрации 0,4 мл/л. В результате чего семенной индекс в этих вариантах был самый высокий – 34,4 и 30,6 против 23,4 в

контроле. Двукратная обработка растений сорта Рошфор мицефитом в высокой концентрации привела к существенному увеличению массы кожицы и семян в крупных ягодах, в результате чего семенной индекс снизился до 22,0.

Во всех вариантах двукратной обработки растений сорта Рошфор регуляторами роста отмечено достоверное снижение средней массы 100 горошащихся ягод. Также уменьшилась масса мякоти, кожицы и семян, за исключением варианта с применением мицефита в большей концентрации, где процент кожицы к средней массе 100 ягод бы почти в 2,0 раза выше в сравнении с контролем (табл. 2).

Тенденция к снижению массы семян в 100 ягодах подтверждается семенным индексом, который колеблется в пределах от 46,7 до 63,3 против 43,3 в контроле. При этом увеличение семенного индекса происходит не столько из-за увеличения массы мякоти, сколько за счет уменьшения массы семян.

У сорта Цитрин средняя масса крупных ягод существенно увеличилась лишь при обработке мицефитом в изучаемых концентрациях. Масса 100 крупных ягод сорта Цитрин возросла на 11,2 % в варианте применения мицефита в концентрации 100 мг/л за счет достоверного разрастания мезокарпия (549,6 г против 481,7 в контроле).

Таблица 1

Сложение крупных ягод винограда сорта Рошфор (2018–2019 гг.)

Регулятор роста	Концентрация препарата, мг/л, мл/л	Масса 100 крупных ягод, г	Структура 100 крупных ягод (по отношению к их массе)						Семенной индекс
			мякоти		кожицы		семян		
			г	%	г	%	г	%	
Контроль	–	636,1	513,7	80,7	100,7	15,8	21,9	3,5	23,4
Гиббереллин	100	618,9	508,3	82,1	91,7	14,8	19,0	3,1	26,8
Мицефит	10	653,6	541,4	82,8	92,1	14,1	20,1	3,1	26,9
Мицефит	100	706,2	562,5	79,7	118,2	16,7	25,6	3,6	22,0
Циркон	0,4	679,2	568,3	83,7	92,3	13,6	18,6	2,7	30,6
Циркон	0,6	661,3	523,8	79,2	114,3	17,3	23,2	3,5	22,6
НВ-101	0,05	736,5	612,2	83,1	106,7	14,5	17,8	2,4	34,4
НСР <sub>05</sub>	–	96,5	71,6	–	15,5	–	3,0	–	–

Таблица 2

Сложение горошащихся ягод винограда сорта Рошфор (2018–2019 гг.)

Регулятор роста	Концентрация препарата, мг/л, мл/л	Масса 100 горошащихся ягод, г	Структура 100 горошащихся ягод (по отношению к их массе)						Семенной индекс
			мякоти		кожицы		семян		
			г	%	г	%	г	%	
Контроль	–	552,6	454,4	82,2	87,7	15,9	10,5	1,9	43,3
Гиббереллин	100	509,4	425,6	83,5	76,9	15,1	7,5	1,5	56,8
Мицефит	10	438,1	348,1	79,4	85,1	19,4	5,5	1,2	63,3
Мицефит	100	146,1	98,5	67,4	45,8	31,4	1,8	1,2	54,7
Циркон	0,4	401,6	332,1	82,7	63,2	15,8	6,2	1,5	53,5
Циркон	0,6	301,6	224,2	74,3	72,6	24,1	4,8	1,6	46,7
НВ-101	0,05	377,6	293,1	77,5	79,9	21,1	5,2	1,4	56,4
НСР <sub>05</sub>	–	58,5	46,5	–	11,0	–	0,9	–	–

ле) и снижения процента кожицы (11,1 против 13,1 в контроле) к массе ягод (табл. 3).

Применение циркона в изучаемых концентрациях, способствовало существенно снижению как массы 100 крупных ягод, так и мякоти в них. Однако циркон в более низкой концентрации стимулировал развитие кожицы и семян в крупных ягодах, что привело к значительному снижению семенного индекса – до 19,8 против 27,2 в контроле. Циркон в большей концентрации произвел обратный эффект – масса кожицы была на 20,1 % ниже в сравнении с контролем. Двукратная обработка НВ-101 также достоверно повышала массу семян в 100 крупных ягодах.

Все изучаемые регуляторы роста существенно увеличили среднюю массу 100 горошащихся ягод и вес мякоти в них (табл. 4). Достоверное увеличение массы кожицы в горошащихся ягодах наблюдалось в вариантах обработки гиббереллином (53,3 г) и мицефитом в большей концентрации (53,7 г) против 45,3 г в контроле, хотя ее доля в массе ягод снизилась.

Гиббереллин, мицефит (10 мл/л) и НВ-101 способствовали существенному снижению массы семян в 100 горошащихся ягодах, что привело к увеличению семенного индекса в 3,0–7,2 раза в сравнении с контролем. Это говорит о том, что испытываемые регуляторы роста оказали

Таблица 3

Сложение крупных ягод винограда сорта Цитрин (2018–2019 гг.)

Регулятор роста	Концентрация препарата, мг/л, мл/л	Масса 100 крупных ягод, г	Структура 100 крупных ягод (по отношению к их массе)						Семенной индекс
			мякоти		кожицы		семян		
			г	%	г	%	г	%	
Контроль	–	574,6	481,7	83,8	75,6	13,1	17,7	3,1	27,2
Гиббереллин	100	602,4	505,7	84,0	77,4	12,8	19,5	3,2	25,9
Мицефит	10	648,5	551,4	85,0	77,4	11,9	19,8	3,1	27,9
Мицефит	100	638,9	549,6	86,0	70,7	11,1	18,6	2,9	29,6
Циркон	0,4	507,6	412,1	81,2	75,0	14,7	20,8	4,1	19,8
Циркон	0,6	486,0	406,4	83,7	60,4	12,4	19,1	3,9	21,3
НВ-101	0,05	584,9	480,5	82,1	83,5	14,3	21,0	3,6	22,9
НСР <sub>05</sub>	–	62,6	54,5	–	11,1	–	2,9	–	–

Таблица 4

Сложение горошащихся ягод винограда сорта Цитрин (2018–2019 гг.)

Регулятор роста	Концентрация препарата, мг/л, мл/л	Масса 100 горошащихся ягод, г	Структура 100 горошащихся ягод (по отношению к их массе)						Семенной индекс
			мякоти		кожицы		семян		
			г	%	г	%	г	%	
Контроль	–	169,8	122,0	71,8	45,3	26,7	2,5	1,5	48,8
Гиббереллин	100	273,9	219,5	80,1	53,3	19,3	1,5	0,6	146,3
Мицефит	10	216,1	176,5	81,7	39,2	18,1	0,5	0,2	353,0
Мицефит	100	330,5	275,0	83,2	53,7	16,3	3,7	1,1	74,3
Циркон	0,4	261,0	207,1	79,4	51,1	19,6	2,8	1,0	73,9
Циркон	0,6	315,1	261,3	82,9	48,0	15,2	5,8	1,9	45,1
НВ-101	0,05	284,6	235,4	82,7	48,1	16,9	1,1	0,4	214,0
НСР <sub>05</sub>	–	39,8	32,1	–	7,2	–	0,4	–	–

ингибирующее действие на развитие эндосперма семян. Использование циркона в большей концентрации повысило массу семян в 100 горошащихся ягодах в 2,3 раза, в результате чего семенной индекс снизился до 45,1 против 48,8 в контроле.

Для характеристики распределения в ягоде механических элементов – мякоти, сока и кожицы – используют показатель сложения (отношение массы мякоти к массе кожицы). На сорте Рошфор самый высокий показатель сложения крупных ягод – 6,1 – с применением циркона в концентрации 0,4 мл/л, самый низкий – 4,6 – с использованием этого же препарата, но в более высокой концентрации (рис. 1). Таким образом, при планировании использования винограда в свежем виде целесообразно применение циркона в концентрации 0,4 мл/л, для хранения и транспортировки – 0,6 мл/л.

На сорте Цитрин увеличение показателя сложения отмечено во всех вариантах применения регуляторов роста, кроме циркона (0,6 мл/л) и НВ-101. Самая тонкая кожица была при обработке растений винограда мицефитом в концентрации 100 мл/л.

Показатель сложения был в 1,3 раза выше в сравнении с контролем (рис. 2).

Угнетение развития семян у семенных сортов винограда под влиянием гиббереллина описано М.К. Мананковым (1981), А.А. Батукаевым. (1996), Р.Э. Казахмедовым (1996) и др. Он подавляет развитие как нормальных (семенные сорта), так и рудиментарных (бессемянные сорта) семян.

Исследованиями установлено, что под действием гиббереллина количество семян в крупных и горошащихся ягодах винограда сорта Рошфор уменьшается на 11,0–39,4 %, а на сорте Цитрин, наоборот, существенно увеличивается. Двукратная обработка растений сорта Рошфор мицефитом и цирконом в большей концентрации способствовала увеличению числа семян в 100 крупных ягодах до 327 шт. и 319 шт. соответственно против 270 шт. в контроле, т. е. морфофизиологический эффект (формирование бессемянных ягод) отсутствовал. У горошащихся ягод данный показатель достоверно меньше на 5%-м уровне значимости в сравнении с контролем (рис. 3). Это, по-видимому, связано

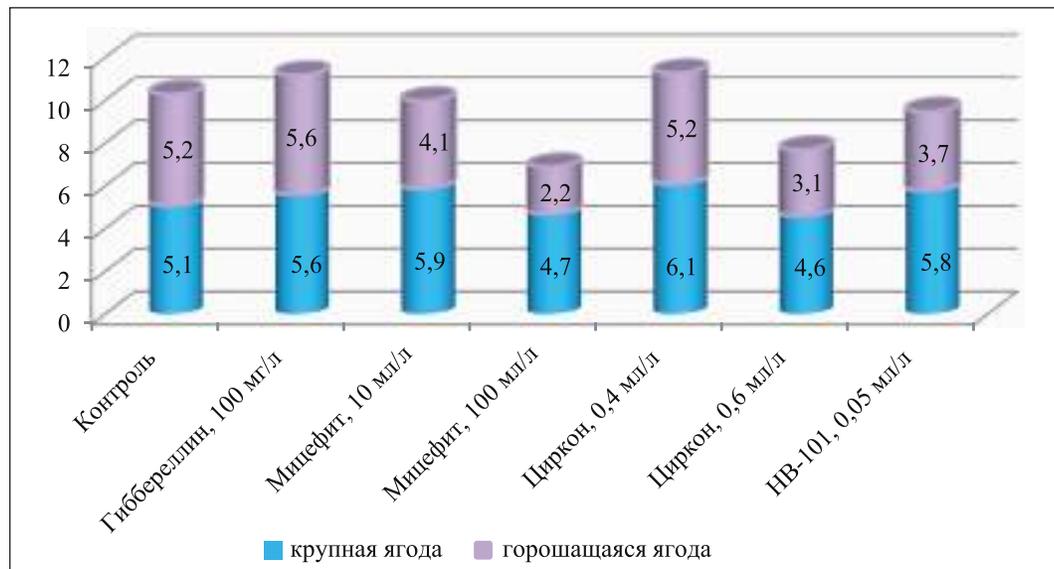


Рис. 1. Показатель сложения ягод сорта Рошфор (2018–2019 гг.)

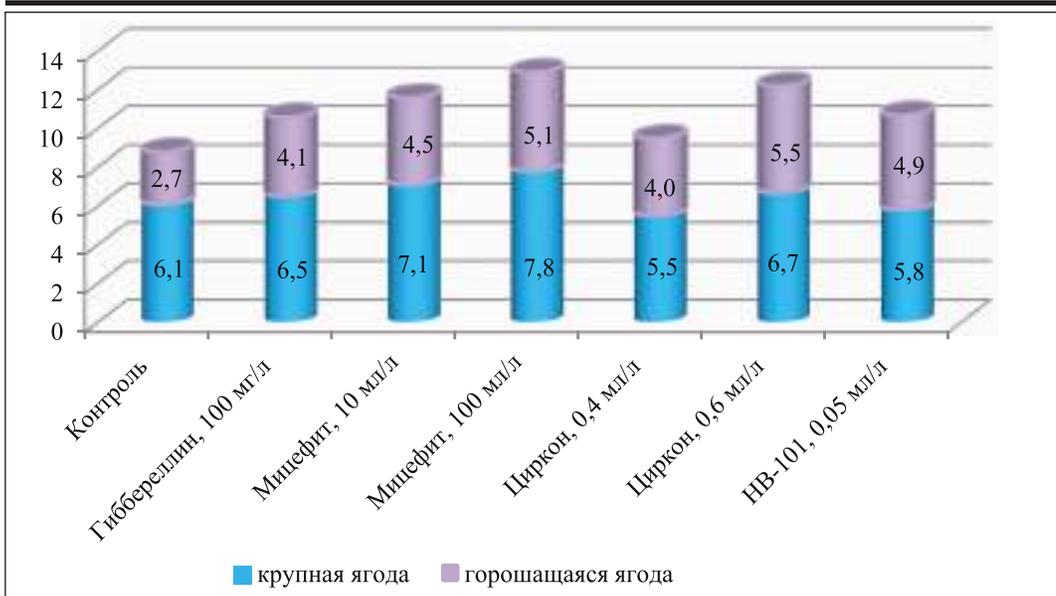


Рис. 2. Показатель сложенности ягод винограда сорта Цитрин (2018–2019 гг.)

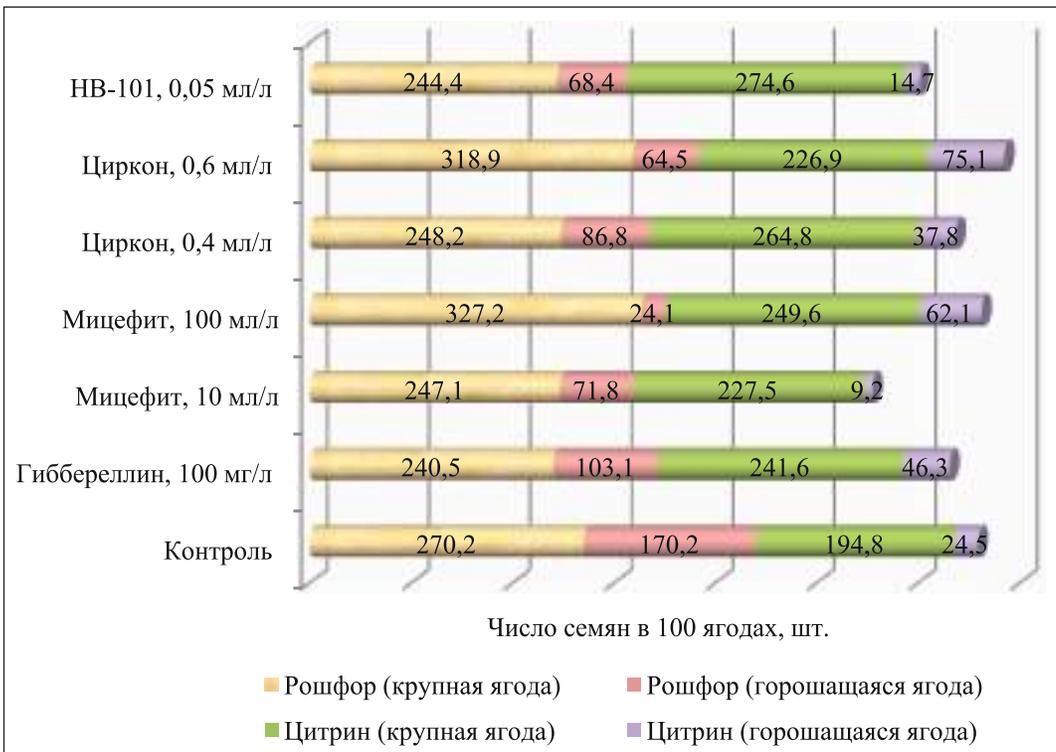


Рис. 3. Число семян в ягодах столовых сортов винограда, шт. (2018–2019 гг.)

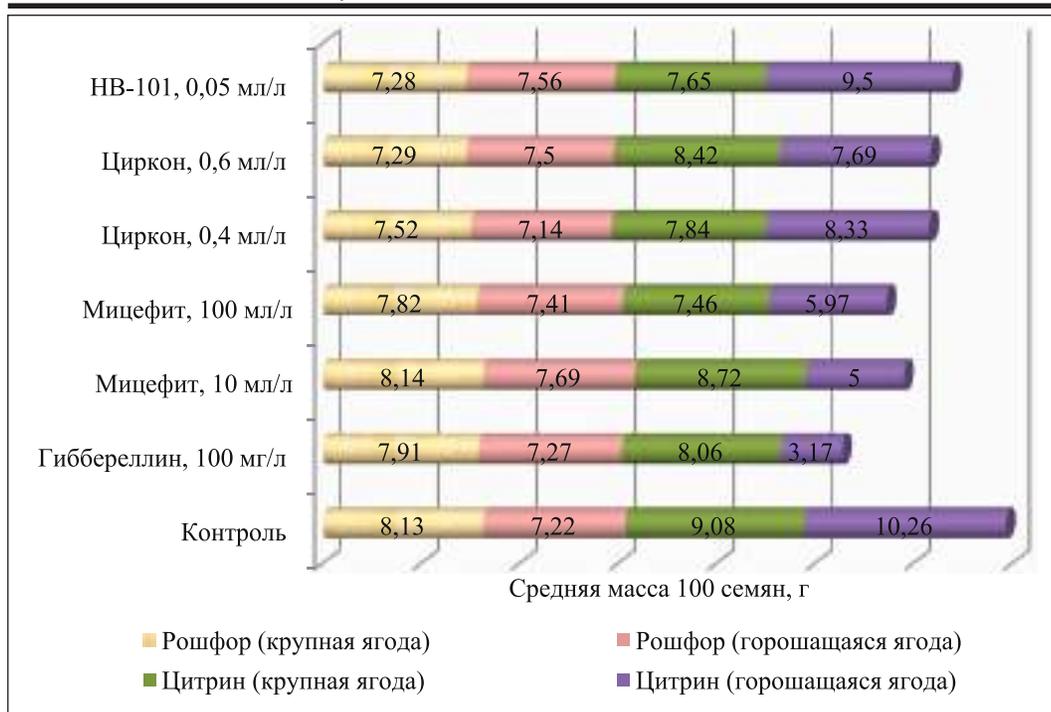


Рис. 4. Влияние регуляторов роста растений на массу семян в ягодах, г (2018–2019 гг.)

с изменением содержания и активности эндогенных фитогормонов в семяпочке и околоплоднике, оказывающих закономерное влияние на процессы оплодотворения, а также рост и развитие семян.

Разница в массе 100 семян сорта Рошфор между крупными и горошущимися ягодами несущественна.

Число семян в завязи, а затем в ягоде точно указывает, сколько яйцеклеток было оплодотворено. На сорте Цитрин существенное увеличение числа семян в 100 крупных и горошущихся ягодах отмечено при двукратной обработке мицефитом в большей и цирконом в меньшей концентрации. Несмотря на увеличение их количества, их масса, наоборот, достоверно снижается (рис. 4). Применение HB-101 существенно увеличивало их количество в 100 крупных ягодах и снижало их в горошущихся ягодах. Средняя масса 100 семян

снижалась у крупных ягод и находилась на уровне контроля у горошущихся.

Таким образом, использование регуляторов роста при выращивании столовых сортов винограда Рошфор и Цитрин позволяет получать ягоды с заданными качественными параметрами в зависимости от целей использования.

## Выводы

1. Изучаемые регуляторы роста оказали существенное влияние на сложение ягод в зависимости от сорта и концентрации.
2. На сорте Рошфор достоверное увеличение средней массы крупных ягод отмечено при двукратной обработке HB-101, на сорте Цитрин – мицефитом.
3. Увеличение средней массы крупной ягоды сорта Рошфор при применении HB-

101 обусловлено существенным ростом массы мякоти и снижением доли семян.

4. Обработка мицефитом способствовала увеличению массы мякоти в ягодах сорта Цитрин.

5. Циркон в концентрации 0,4 мл/л стимулировал развитие кожицы и семян в крупных ягодах сорта Цитрин, в концентрации 0,6 мл/л – снижал массу кожицы.

6. Под действием гиббереллина количество семян в крупных и горошащихся ягодах винограда сорта Рошфор уменьшалось, а сорта Цитрин – существенно увеличивалось.

7. Использование регуляторов роста при выращивании столовых сортов винограда Рошфор и Цитрин позволяет получать ягоды с заданными качественными параметрами в зависимости от целей использования.

### Цитированная литература

1. **Акчурин, Р. К.** Виноградарство / Р. К. Акчурин, П. М. Грамотенко, И. А. Суятинов, Н. И. Хилькевич. – Москва : Высшая школа, 1971. – С. 3–8. – Текст : непосредственный.

2. **Гукасов, А. И.** Мускат венгерский и Мускат гамбургский на Кубани / А. И. Гукасов, В. М. Чаусов. – Текст : непосредственный // Виноделие и виноградарство СССР. – 1972. – № 3. – С. 30–33.

3. **Простосердов, Н. Н.** Изучение винограда для определения его использования (увология) / Н. Н. Простосердов. – Москва : Пищепромиздат, 1983. – 80 с. – Текст : непосредственный.

4. **Мананков, М. К.** Физиология действия гиббереллина на рост и генеративное развитие винограда / М. К. Мананков : Автореферат диссертации доктора биологических наук. – Киев, 1981. – 23 с. – Текст : непосредственный.

5. **Батукаев, А. А.** Реакция семенных сортов винограда различных эколого-географи-

ческих групп на применение гиббереллина / А. А. Батукаев. – Москва : Изд-во МСХА, 1996. – 139 с. – Текст : непосредственный.

6. **Перстнев, Н. Д.** Применение регуляторов роста в виноградарстве / Н. Д. Перстнев, А. И. Дерендовская [и др.]. – Кишинев : АССА, 2002 – 39 с. – Текст : непосредственный.

7. **Дерендовская, А. И.** Влияние гиббереллина на продуктивность и качество ягод бессемянных и семенных сортов винограда. Регуляция роста, развития и продуктивности растений / А. И. Дерендовская, Г. И. Николаеску, А. В. Штирбу [и др.]. – Минск, 2009. – 43 с. – Текст : непосредственный.

8. **Казахмедов, Р. Э.** Биологические основы формирования бессемянных ягод у семенных сортов винограда и способы их получения с использованием регуляторов роста / Р. Э. Казахмедов. – Москва : ТСХА, 1996. – 149 с. – Текст : непосредственный.

9. **Дерендовская, А. И.** Реакция семенного сорта винограда Презентабил на обработку соцветий биологически активными веществами / А. И. Дерендовская, С. А. Секриеру, Д. П. Михов; Государственный аграрный университет Молдовы. – URL : [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_29233464\\_63556649.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_29233464_63556649.pdf) (дата обращения 19.01.2020 г.). – Текст : электронный.

10. **Дерендовская, А. И.** Реакция столовых сортов винограда на обработку соцветий гиббереллином / А. И. Дерендовская, Г. И. Николаеску, А. В. Штирбу [и др.]. Государственный Аграрный Университет Молдовы. – URL : <https://elibrary.ru/item.asp?id=18848413> (дата обращения 19.01.2020 г.). – Текст : электронный.

11. **Хлебников, В. Ф.** Влияние регуляторов роста на сложение ягоды столовых сортов винограда в условиях Южного Приднестровья / В. Ф. Хлебников, Е. Ф. Гинда, Н. Н. Трескина. – Текст : непосредственный // Материалы международной научно-практической конференции «Стратегические направления в регионах: эколого-экономический

- и социальных аспекты». – Москва, 2019. – С. 301–307.
12. Цитрин (Супер Экстра). – URL : <https://vinograd.info/sorta/stolovye/super-ekstra.html> (дата обращения: 07.12.2019 г.). – Текст : электронный.
13. Рошфор. – URL : <https://vinograd.info/sorta/stolovye/roshfor.html> (дата обращения: 07.12.2019 г.). – Текст : электронный.
14. **Простосердов, Н. Н.** Изучение винограда для определения его использования (увология) / Н. Н. Простосердов. – Москва : Пищепромиздат, 1963. – 78 с. – Текст : непосредственный.
15. **Лазаревский, М. А.** Изучение сортов винограда / М. А. Лазаревский. – Ростов-на-Дону: изд-во Ростовского университета, 1963. – 152 с. – Текст : непосредственный.
16. **Доспехов, Б. А.** Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований) / Б. А. Доспехов. – Москва : Альянс, 2014. – 351 с. – Текст : непосредственный.

УДК 574.5 (478)

## РОЛЬ ВЫСШИХ ВОДНЫХ РАСТЕНИЙ В ПРОЦЕССАХ ОЧИЩЕНИЯ ВОДЫ КУЧУРГАНСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФИТОРЕМЕДИАЦИИ ВОДОЕМА-ОХЛАДИТЕЛЯ МОЛДАВСКОЙ ГРЭС

*Е.Н. Филипенко, С.И. Филипенко, Л.А. Тихоненкова*

*Представлены данные по накоплению макрофитами Mn, Pb, Al, Ti, Ni, Mo, V, Cu и Zn. Отмечена степень накопления металлов 10 видами макрофитов. Выявлена накопительная способность к большинству металлов у Potamogeton pectinatus, Myriophyllum spicatum, Lemna minor, Hydrocharis morsus-ranae и Phragmites australis. Доказана возможность использования тростника южного, рдестов и роголистника в целях фиторемедиации водохранилища при условии их изъятия из водоема, что будет способствовать выведению металлов из водоема и улучшению его гидрологического режима и охлаждающей способности как водоема-охладителя ТЭС.*

**Ключевые слова:** макрофиты, металлы, накопление, фиторемедиация водоем-охладитель.

## ROLE OF HIGHER WATER PLANTS IN THE WATER PURIFICATION PROCESSES OF THE KUCHURGAN RESERVOIR AND POSSIBILITY OF THEIR USE IN PHYTOREMEDIATION OF THE RESERVOIR- COOLER OF THE KUCHURGAN THERMAL POWER STATION

*E.N. Philipenko, S.I. Philipenko, L.A. Tikhonenkova*

*The article presents the data on macrophyte accumulation of Mn, Pb, Al, Ti, Ni, Mo, V, Cu, and Zn. According to our data, 10 species of macrophytes significantly accumulate heavy metals. Potamogeton pectinatus, Myriophyllum spicatum, Lemna minor, Hydrocharis morsus-ranae and Phragmites australis possess a high accumulative capacity for most metals. Southern reed, rhizomes and hornwort can be used for phytoremediation of the reservoir provided they are removed from the reservoir, which will contribute to the removal of metals from the reservoir and improve its hydrological regime and the cooling capacity of the cooling pond.*

**Keywords:** macrophytes, metals, accumulation, phytoremediation, pond-cooler.

Макрофиты, или высшие водные растения, являются одним из ключевых компонентов гидробиоценозов, играющим большую роль в процессах первичного продуцирования органического вещества, формирования среды обитания беспозвоночных и позвоночных гидробионтов, в самоочищении водоемов и обеспечении устойчивости водных экосистем к внешним воздействиям. Сообщества макрофитов в значительной степени препятствуют цветению воды, а также служат местом нереста и нагула многих фитофильных рыб [1, 2].

Особое значение высшие водные растения имеют в экосистемах, подверженных усиленной антропогенной нагрузке, в том числе в водоемах – охладителях тепловых электростанций, к которым относится и Кучурганское водохранилище, где чрезмерное развитие растений способствует нарушению водообмена, приводит к снижению охлаждающей способности водоема-охладителя, так как оторвавшиеся растения и их части скапливаются на сетках водозаборных сооружений [1].

**Цель исследования** – изучить роль макрофитов в накоплении загрязняющих веществ и возможность их использования для фиторемедиации Кучурганского водохранилища.

### Материалы и методы исследования

Были произведены сборы высших водных растений с акватории Кучурганского водохранилища, которые осуществлялись по методике В.М. Катанской [3]. Для изучения накопления металлов в макрофитах производился сбор растений в водохранилище с дальнейшим химическим анализом в лабораторных условиях по стандартным методикам. Содержание металлов определяли методами атомной абсорбции и

атомной эмиссии [4–6] на спектрофотометрах AAnalyst 500 и Thermo Scientific iCAP 6200-ISP-OES. Анализ проб проводился в Лаборатории гидробиологии и экотоксикологии Института зоологии АН Молдовы. Гидрохимический анализ воды р. Кучурган и Кучурганского водохранилища (рН, взвешенные вещества, азот аммонийный, азот нитритный, азот нитратный, хлориды, БПК<sub>5</sub>, минерализация, общая жесткость) проводился в химико-аналитической лаборатории ГУ «РНИИ экологии и природных ресурсов» по стандартным методикам [7].

### Результаты исследования и их обсуждение

Флора высших водных растений Кучурганского водохранилища в настоящее время представлена 16 видами из 12 семейств: *Lemnaceae* (ряска малая *Lemna minor*, ряска тройчатая *L. trisulca*), *Potamogetonaceae* (рдест курчавый *Potamogeton crispus*, рдест пронзеннолистный *P. Perfoliatus*, рдест гребенчатый *P. pectinatus*), *Haloragaceae* (уруть колосистая *Myriophyllum spicatum*), *Hydrocharitaceae* (водокрас лягушачий *Hydrocharis morsus-ranae*, валлиснерия спиральная *Vallisneria spiralis*), *Ceratophyllaceae* (роголистник погруженный *Ceratophyllum demersum*), *Butomaceae* (сусак зонтичный *Butomus umbellatus*), *Najadaceae* (наяда морская *Najas marina*), *Iridaceae* (ирис ложноайровый *Iris pseudacorus*), *Poaceae* (тростник южный *Phragmites australis*), *Typhaceae* (рогоз широколистный *Typha latifolia*), а также включенные в Красную книгу Приднестровья *Salviniaceae* (сальвиния плавающая *Salvinia natans*), *Thelypteridaceae* (телиптерис болотный *Thelypteris palustris*) [8, 9].

Среди погруженных макрофитов водохранилища наиболее массово представлены рдест курчавый *Potamogeton crispus*,

способствующий интенсивному зарастанию в конце весны – начале лета до 80 % открытой акватории водохранилища, а в прибрежной зоне – роголистник погруженный *Ceratophyllum demersum*. Из жесткой надводной растительности Кучурганского водохранилища самым массовым является тростник южный *Phragmites australis*, в большей степени покрывающий верхний участок водохранилища, а также прибрежную зону среднего и нижнего участков, что в совокупности составляет около 19 % акватории водоема-охладителя [8].

Водные растения водохранилища участвуют в процессах накопления различных веществ, в том числе металлов (табл. 1), способствуя их аккумуляции и дальнейшей миграции. С одной стороны, это способствует самоочищению водоема-охладителя в вегетационный период, но с другой стороны, в осенне-зимний период растения отмирают и способствуют вто-

ричному загрязнению водоема аккумулярованными веществами.

Из табл. 1 видно, что макрофиты водохранилища обладают разной накопительной способностью как в целом к металлам, так и к отдельным элементам. К видам, обладающим высокой степенью накопительной способности к большинству металлов, относятся в основном погруженные и плавающие водные растения – рдест гребенчатый, уруть колосистая, ряска малая и водокрас лягушачий, а из надводных – тростник южный. Максимальная степень концентрации металлов выявлена для: марганца и титана – у ряски, свинца и алюминия – у рдеста гребенчатого, никеля и цинка – у урути колосистой, молибдена и ванадия – у водокраса лягушачьего и меди – у наяды морской.

Несмотря на разную аккумуляющую способность, основную роль в процессах аккумуляции и миграции металлов

Таблица 1

Максимальная степень концентрации металлов в высших водных растениях Кучурганского водохранилища (μg/g абсолютной сухой массы) по [10]

Металлы	<i>Phragmites australis</i> Тростник южный	<i>Typha latifolia</i> Рогоз широколистный	<i>Potamogeton pectinatus</i> Рдест гребенчатый	<i>Potamogeton perfoliatus</i> Рдест пронзеннолистный	<i>Potamogeton crispus</i> Рдест курчавый	<i>Ceratophyllum demersum</i> Роголистник погруженный	<i>Myriophyllum spicatum</i> Уруть колосистая	<i>Lemna minor</i> Ряска малая	<i>Hydrocharis morsus-ranae</i> Водокрас лягушачий	<i>Najas marina</i> Наяда морская
Mn	580	420	402	382	438	565	421	588	434	497
Pb	15,8	17,2	18,7	14,8	14,8	17,2	9,9	13,2	14,2	13,7
Al	288	299	321	203	203	234	99,9	43,7	86,9	47,9
Ti	23,2	23,4	26,9	25,2	25,2	21,6	41,3	41,4	26,2	21,9
Ni	27,2	25,7	39,4	26,7	26,7	37,9	86,7	68,3	59,6	34,9
Mo	12,7	9,9	21,8	17,8	17,8	14,9	12,2	18,5	23,7	8,9
V	17,9	16,7	18,7	14,9	14,9	15,7	9,5	11,3	39,9	10,3
Cu	28,1	34,1	38,1	38,9	36,7	38,3	66,7	62,5	54,6	124
Zn	87,6	78,9	163	141	134	109	315	193	178	173

Примечание: цветом выделены по 3 растения с наибольшими концентрациями металлов.

в Кучурганском водохранилище играют массовые виды макрофитов, развивающиеся в большом количестве, – рдесты, роголистник и тростник южный, причем тростник в отличие от погруженных растений выполняет роль биологического аккумулятора металлов более длительный период времени. Так, средняя площадь погруженной водной растительности в водохранилище составляет 1240 га с биомассой около 50 тыс. тонн. Общая площадь зарастания тростником составляет 498 га, что позволяет продуцировать до 17 430 т фитомассы тростника в период его активной вегетации [2].

Исходя из средних величин продукции водных растений водохранилища и значений концентраций микроэлементов в них мы рассчитали количество металлов, вовлекаемых в круговорот в течение вегетационного периода (табл. 2).

Следует отметить, что при отмирании растительности большая часть накопленных микроэлементов поступает обратно в водные слои, в большинстве случаев в форме металлоорганических соединений, а в последствии – и в донные отложения. Концентрации металлов в донных отложениях способствует и тростник южный, так как установлено, что в корневой системе

растения содержание микроэлементов в 2–3 раза выше, чем в его подводной части, и в 5–6 раз выше, чем в надводной части [11].

Помимо накопления металлов высшие водные растения водохранилища активно участвуют в процессах очищения воды от других загрязняющих веществ. В Кучурганском водохранилище это можно проследить, изучив гидрохимические параметры качества воды р. Кучурган и верхнего участка водохранилища, куда она впадает (табл. 3).

По ряду показателей (рН, соединения азота, содержание взвешенных веществ, щелочности и БПК) вода р. Кучурган более загрязнена, чем вода верхнего участка водохранилища. Благодаря тому, что в водохранилище вода попадает, протекая через обширные заросли тростника (см. рисунок), играющего роль естественного биофильтра, она очищается от загрязняющих веществ.

Из ранее сказанного следует, что высшие водные растения играют огромную роль в накоплении и миграции металлов и самоочищении Кучурганского водохранилища. Возникает закономерный вопрос, возможно ли использовать накопительный потенциал макрофитов в фиторемедиации водоема – охладителя Молдавской ГРЭС?

Таблица 2

Среднегодовое потенциальное количество металлов, включенных в биогенную миграцию высшими водными растениями Кучурганского водохранилища, кг

Металл	Погруженными и плавающими	Надводными	Всего
Марганец	2740,4	2415,3	5155,7
Алюминий	2256,8	1304,7	3561,5
Цинк	1426,0	1095,6	2521,6
Никель	1364,0	796,8	2160,8
Молибден	719,2	722,1	1441,3
Медь	768,8	398,4	1167,2
Ванадий	682,0	358,5	1040,5
Титан	496,0	298,8	794,8
Свинец	12,4	54,7	67,1

Гидрохимические показатели качества воды р. Кучурган и верхнего участка Кучурганского водохранилища в 2019 г.

Гидрохимический показатель	Весна		Лето		Осень		Среднее		ПДК для водоемов назначения	
	река	вдхр.	река	вдхр.	река	вдхр.	река	вдхр.	рыбохозяйственного	культурно-бытового
рН	8,26	8,36	7,94	8,51	7,40	8,39	7,8	8,42	6,5–8,5	
Аммиак и ионы аммония, мг/дм <sup>3</sup>	32,7	нет	0,2	нет	15,18	нет	16,2	нет	0,5	1,5
Хлориды, мг/дм <sup>3</sup>	921,7	475	326,1	482,1	340,3	602,7	529,3	519,9	300	350
Сульфаты, мг/дм <sup>3</sup>	667	878,4	444,5	876,3	65	996,5	392,1	917,1	100	500
Минерализация, мг/дм <sup>3</sup>	1949,5	2422	1387,5	2324,5	1533,5	2580,5	1623,5	2442,1	1000	
Взвешенные вещества, мг/дм <sup>3</sup>	44,5	12,4	80,2	16,5	118,5	19,5	81,1	16,1	–	
БПК <sub>5</sub> , мг О <sub>2</sub> /л	121	2,68	58	4,58	236	4,26	138,3	3,84	2	6
Нефтепродукты, мг/дм <sup>3</sup>	1,2	0,1	0	0,15	0,46	0,35	0,55	0,2	0,05	0,3
Щелочность, мг/дм <sup>3</sup> / моль/дм <sup>3</sup>	1207,8	305	841,8	292,8	841,8	366	963,8	321,2	0,5–6,5 ммоль / дм <sup>3</sup>	
Общая жесткость, ммоль/дм <sup>3</sup>	20,2	19	11,5	18,5	11,1	21,6	14,2	19,7	7	

Фиторемедиации в последние десятилетия уделяется повышенный интерес, так как она подразумевает использование растений и ассоциированных с ними микроорганизмов для очистки окружающей среды. В основе этой технологии находятся природные процессы, благодаря которым растения и ризосферные микроорганизмы разлагают и накапливают различные поллютанты.

Наиболее широкое применение фиторемедиация получила при очистке сточных вод. В этих целях чаще всего используют такие виды высших водных растений, как водный гиацинт (эйхорния), камыш, тростник, рогоз, рдесты, курчавый и гребенчатый, элодея, ряски, уруть, валлиснерия и другие [12, 13]. Существуют различные схемы очистки и доочистки сточных вод, включая и многоступенчатые. В естественных условиях для биологической доочистки сточных вод используют биологические пруды и поля орошения или фильтрации [14].

Фиторемедиация признана высокоэффективной технологией очистки от ряда органических и неорганических загрязнителей. Так, например, эффективность доочистки сточных вод от содержания фосфат-ионов, соединений азота, СПАВ, нефтепродуктов, железа, цинка, алюминия, меди с помощью валлиснерии, ряски и пистии составила от 86 до 98 % [13].

Если технологии фитоочистки сточных вод широко внедряются и применяются во всем мире, то проблема улучшения экологического состояния антропогенно-трансформированных водоемов, к которым относится и Кучурганское водохранилище, посредством фиторемедиации еще очень слабо изучена. Единичные работы посвящены возможности деминерализации воды водоемов-охладителей с помощью отдельных видов макрофитов [15].

Исследовав накопительную способность макрофитов Кучурганского водо-

хранилища, а также их массовость в водоеме, для улучшения качества воды по содержанию металлов можно выделить следующие виды высших водных растений для целей фиторемедиации водоема-охладителя: рдесты, роголистник и тростник южный. Для достижения желаемого результата необходимо изъятие (выкашивание) этих видов из водоема в период их активной вегетации. Изъятие 1 т погруженной водной растительности позволит извлечь из водохранилища следующее количество металлов: молибдена – 12,8 г, ванадия – 12,2 г, никеля – 24,4 г, свинца – 0,2 г, алюминия – 40,4 г, титана – 8,8 г, марганца – 49,1 г, цинка – 25,5 г, меди – 13,7 г. Выкашивание 1 т тростника позволит извлечь из водохранилища: молибдена – 45,3 г, ванадия – 22,5 г, никеля – 50,0 г, свинца – 3,4 г, алюминия – 81,8 г, титана – 18,7 г, марганца – 151,5 г, цинка – 68,7 г, меди – 25,0 г. Остается открытым вопрос стоимости работ по выкашиванию и утилизации макрофитов для существенного улучшения качества воды водохранилища. Возможно, целесообразнее увеличить объемы принудительного водообмена водохранилища.

Одной из проблем организации процесса фитоочистки является утилизация биомассы. Решение данной проблемы зависит как от свойств образующегося отхода, так и от экономических факторов. Скошенная зеленая масса может служить хорошим удобрением или применяться в производстве биогаза [16]. Изъятая мягкая водная растительность из Кучурганского водохранилища может быть использована в качестве удобрений, а тростник – в декоративном строительстве, создании этнографических построек, производстве брикетов альтернативного топлива и др. В России и Украине тростник даже идет на экспорт в Европу, где находится немало желающих покрыть тростниковой кровлей свой особняк.



Река Кучурган и место ее впадения  
в Кучурганское водохранилище

*Авторы выражают искреннюю благодарность за помощь в проведении исследований член-корреспонденту Академии наук Молдовы, профессору Е.И. Зубковой и коллективу лаборатории гидробиологии и экотоксикологии Института зоологии АН Молдовы.*

## Цитированная литература

1. **Филипенко, Е. Н.** Высшая водная растительность приграничной техно-экосистемы Кучурганского водохранилища – охладителя Молдавской ГРЭС и ее роль в накоплении и миграции металлов / Е. Н. Филипенко. – Текст : непосредственный // Природні та антропогенно трансформовані екосистеми прикордонних територій у постчорнобильський період: Матеріали міжнародної наукової конференції, 9–11 октября 2014 г. – Чернігів, 2014. – С. 142–145.
2. **Филипенко, Е. Н.** Роль макрофитов в зарастании водоема – охладителя Молдавской ГРЭС / Е. Н. Филипенко. – Текст : непосредственный // Чтения памяти кандидата биологических наук, доцента Л. Л. Попа. – Тирасполь : Изд-во Приднестр. ун-та, 2015. – С. 153–160.
3. **Каганская, В. М.** Высшая водная растительность континентальных водоемов СССР / В. М. Каганская. – Ленинград : Наука, 1981. – 185 с. – Текст : непосредственный.
4. ISO 9964-1:1993 Water quality. Determination of sodium and potassium. Part 1 : Determination of sodium by atomic absorption spectrometry. – 12 p.
5. ISO 9964-2:1993 Water quality. Determination of sodium and potassium Part 2 : Determination of potassium by atomic absorption spectrometry. – 12 p.
6. SM SR ISO 7890-2:2006. Calitatea apei. Determinarea conținutului de azotați. Partea 1 : Metoda spectrometrică cu 2,6-dimetilfenol. – 18 p.
7. Унифицированные методы исследования вод : сборник методик. – г. Тирасполь : Министерство природных ресурсов и экологического контроля ПМР, 2002. – Текст : непосредственный.
8. **Philipenko, E.** The present day state of the higher water vegetation of the Kuchurgan reservoir and its role in the accumulation and migration of the metals in the cooling pond of the Moldavian power station / E. Philipenko // Buletinul Academiei de științe a Moldovei. – Științele vieții, 2016. – № 2 (239). – P. 112–118.
9. **Филипенко, Е. Н.** Высшая водная растительность Кучурганского водохранилища и ее роль в зарастании водоема – охладителя Молдавской ГРЭС / Е. Н. Филипенко, С. И. Филипенко, Л. А. Тихоненкова. – Текст : непосредственный // Материалы XXI Международной научной конференции «Биологическое разнообразие Кавказа и юга России». (г. Магас, 15–18 ноября 2019 г.). – Магас : КЕП, 2019. – С. 230–232.
10. **Zubcov, E.** Metal accumulation in aquatic plants of Dubasari and Cuciurgan reservoirs / E. Zubcov, L. Biletchi, N. Zubcov [et al.] // Muzeul Olteniei Craiova. Oltenia. Studii și comunicări. Științele Naturii. – Tom. 29. – № 2/2013. – P. 216–220.
11. **Филипенко, Е. Н.** Способность макрофитов Кучурганского водохранилища к накоплению металлов в водоеме-охладителе Молдавской ГРЭС / Е. Н. Филипенко, Л. А. Тихоненкова, С. И. Филипенко. – Текст : непосредственный // Вестник Приднестровского университета. Сер.: Медико-биологические и химические науки. – 2019. – № 2(62). – С. 73–81.
12. **Заводская, О. Ф.** Фиторемедиация воды, загрязненной различными компонентами, с использованием урути мутовчатой (*Myriophyllum verticillatum*) / О. Ф. Заводская, А. Ю. Копнина. – Текст : непосредственный // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе, 2013. – № 3. – С. 40–44.
13. **Чачина, С. Б.** Использование высших водных растений для доочистки канализационных сточных вод ОАО «Омскводоканал» / С. Б. Чачина, А. Н. Гостева. – Текст : непосредственный // Омский научный вестник, 2012. – № 2 (114). – С. 203–207. – Текст : непосредственный.
14. Высшие водные растения для очистки сточных вод / Ю. А. Тарушкина, Л. Н. Ольшанская, О. Е. Мечева, А. С. Лазуткина – Текст : непосредственный // Экология и промышленность России, 2006. – № 5. – С. 36–39.
15. **Жутов, А. С.** Исследование возможности обессоливания водоема-охладителя Балаковской АЭС с помощью высших водных растений / А. С. Жутов, С. М. Рогачева, Т. И. Губина. – Текст : непосредственный // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2010. – № 1–8. – Т. 12. – С. 2125–2128.
16. **Курцевич, Е. П.** Использование эйхорнии для очистки промстоков / Е. П. Курцевич, С. А. Потехин, Ю. Н. Солдатов [и др.]. – Текст : непосредственный // Экология и промышленность России, 2001. – № 2. – С. 21–23.

# ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ  
ОБ ОБЪЕКТАХ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
зарегистрированных в Министерстве юстиции  
Приднестровской Молдавской Республики

## Изобретение

**(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

**(11) 504**

(21) 20100566

(51) A01C 7/16, B23H 9/04

(22) 08.01.2020

(15) 14.02.2020

**(72) Ф.Ю. Бурменко, В.Г. Звонкий, В.С. Михайлов, Ю.Ф. Бурменко и А.В. Димогло**

(56) Патент РФ № 2510318, B23P 6/00, B23H 9/00, 2014. Бюл. № 9.

**(54) Способ восстановления высевающего диска пневматической сеялки, включающий восстановление рабочей поверхности путем нанесения на нее износостойкого покрытия посредством электроискровой обработки, *о т л и ч а ю щ и й с я* тем, что, с целью увеличения ресурса работы диска за счет создания на его поверхности износостойкого каркаса из высоколегированных и твердосплавных материалов, зоны истирания («дорожки») покрывают слоем материала толщиной 100–120 мкм и формируют на диске макроармированный каркас из концентрических колец, при этом каждое концентрическое кольцо каркаса выполняют из материала, прочность которого устанавливают в зависимости от степени износа данной зоны в процессе работы диска.**

2. Способ по п. 1, *о т л и ч а ю щ и й с я* тем, что, в качестве материала для создания макроармированного каркаса используют инструментальные стали и металлокерамические сплавы титановольфрамовой группы.

**(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

**(11) 512**

(21) 19100560

(51) A01B 15/00 A01B 35/20 A01B 39/20

(22) 28.11.2019

(15) 27.01.2020

**(72) Ф.Ю. Бурменко, В.Г. Звонкий, Ю.Ф. Бурменко, А.В. Димогло и Г.В. Клинк**

(56) Патент RU № 2532971, A01B 15/00, A01B 35/20, A01B 39/20, 2014.

(54) **Долото глубокорыхлителя**, выполненное в виде пластины с нанесенным на ее поверхность твердосплавным покрытием, *отличающееся* тем, что, с целью повышения ресурса работы долота за счет увеличения износостойкости к абразивному изнашиванию, твердосплавное покрытие из металлокерамического сплава толщиной 60–100 мкм наносят на верхнюю поверхность лезвийной части пластины, а из инструментальной стали толщиной 100–120 мкм – на нижнюю.

2. Долото глубокорыхлителя по п. 1, *отличающееся* тем, что в качестве металлокерамического сплава используется сплав титановольфрамовой группы (например, Т15К6) или вольфрамокобальтовой группы (например, ВК4–ВК10) твердостью 70–74 HRC, а в качестве инструментальной стали – быстрорежущая сталь P10–P18 твердостью 60–65 HRC.

(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

(11) 513

(21) 20100567

(51) C04B 28/26; C04B 16/02;  
C04B 18/10; B27N 3/04

(22) 08.01.2020

(15) 27.01.2020

(72) Ф.Ю. Бурменко, Л.Л. Юров, Ю.Ф. Бурменко и Г.П. Лупашко

(56) Патент RU 2150376, B27N 3/04, 2000.

(54) **Сырьевая смесь для строительных материалов**, включающая отходы целлюлозо-содержащего сырья, силикат натрия, наполнитель и отвердитель, *отличающаяся* тем, что, с целью повышения эксплуатационных характеристик за счет увеличения срока хранения, смесь содержит силикат натрия гидратированный порошкообразный, а в качестве наполнителя и отвердителя – золу-унос ТЭС при следующем соотношении компонентов, масс. частей:

целлюлозосодержащие отходы	– 10–60
зола-унос	– 100
силикат натрия гидратированный порошкообразный	– 20–50

(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

(11) 514

(21) 20100568

(51) G01N 3/56 G01R 31/00

(22) 02.03.2020

(15) 25.03.2020

(72) Ф.Ю. Бурменко, В.Г. Звонкий, Е.В. Бомшко, Д.Ю. Бурменко и Ю.Ф. Бурменко

(56) Патент РФ № 2303773, G01N 3/56, 2007.

(54) **Способ определения износостойкости покрытий и устройство для его осуществления**, заключающийся в том, что формируют образец из эталонного материала, наносят на его рабочую поверхность материал испытываемого покрытия, изнашивают его до полного износа путем истирания контрообразцом, *отличающийся* тем, что, с целью повышения достоверности и производительности определения показателей износа, износостойкость определяют по величине переходного электрического сопротивления

«материал покрытия – материал образца», причем момент окончания износа устанавливают по скачкообразному снижению сопротивления вплоть до нулевого значения при коротком замыкании цепи «образец – контрообразец».

2. Устройство для определения износостойкости покрытий, включающее держатель образца и держатель контрообразца, узел нагружения контрообразца с приводом, механизм вращения держателя образца, *отличающемся* тем, что, с целью повышения достоверности и производительности определения показателей износа, узел нагружения контрообразца оснащен датчиком определения нагрузки, а сам контрообразец снабжен измерительным электродом с подведенными к нему токоведущими проводниками, непосредственно связанными с измерительным прибором, посредством которого обеспечивается определение переходного электрического сопротивления.

3. Устройство по п. 2, *отличающемся* тем, что в качестве механизма вращения образца использован шпиндель токарного станка, а в качестве привода узла нагружения – его пиноль.

**(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

**(11) 515**

(21) 20100569

(51) B23H 7/26 B23H 9/04

(22) 02.03.2020

(15) 25.03.2020

**(72) Ф.Ю. Бурменко, В.Г. Звонкий, А.В. Димогло, Ю.Ф. Бурменко и В.С. Михайлов**

(56) Патент РФ № 2615420, B23H 9/04, 2017.

(54) **Устройство для электроэрозионной обработки деталей машин**, содержащее поворотный стол с оправкой для закрепления обрабатываемой детали, рабочую головку с электромагнитным вибратором для обрабатывающего электрода и механизм его подачи, *отличающемся* тем, что, с целью расширения его функциональных возможностей и повышения производительности процесса обработки, рабочая головка установлена на подвижной пиноли с салазками с возможностью радиального перемещения, электроды смонтированы на салазках попарно, образуя между собой и обрабатываемой деталью электрическую цепь.

2. Устройство по п. 1, *отличающемся* тем, что, электроды расположены на рабочей головке оппозитивно с возможностью их смещения по отношению к центру вращения детали на ширину обрабатываемой полосы.

3. Устройство по п. 1 и 2, *отличающемся* тем, что, количество пар обрабатывающих электродов соответствует количеству концентрических дорожек, наносящихся на деталь.

**(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

**(11) 516**

(21) 20100571

(51) G01N 3/56; G01N 3/04

(22) 02.03.2020

(15) 11.03.2020

**(72) Ф.Ю. Бурменко, А.А. Зуев, Д.Ю. Бурменко, Ю.Ф. Бурменко и В.Г. Звонкий**

(56) Патент ПМР № 498, A61B 17/00, 2019.

**(54) Устройство для испытания износостойкости абразивных покрытий**, содержащее основание, установленный на нем контробразец в виде вала с приводом вращения, держатель испытываемого образца, установленный на передвигающуюся каретку, расположенную на основании с возможностью перемещения относительно контробразца, узел нагружения, связанный с кареткой, и измерительный узел, *отличающиеся* тем, что, с целью повышения точности испытаний износостойкости абразивных покрытий путем обеспечения равномерности распределения давления в зоне контакта, узел нагружения выполнен в виде направляющего механизма с возможностью плоскопараллельного перемещения, состоящего из подвижных звеньев, снабженных пальцами, скользящими в прорезах, при этом звенья по центру соединены между собой шарниром, один из пальцев связан со штоком, а шток подпружинен и взаимодействует с нагрузочным динамометром.

2. Устройство по п. 1, *отличающиеся* тем, что в качестве каретки для узла нагружения использован суппорт токарного станка, а в качестве привода контробразца – его шпиндель.

**(76) Котомчин Алексей Николаевич,**

г. Бендеры, ул. Горького, д. 4, кв. 84

**(11) 517**

(21) 20100572

(51) C25D 19/00

(22) 02.04.2020

(15) 12.05.2020

(56) Патент РФ № 2599314 C1, C25D 21/00, 2016. Способ поддержания температуры нагреваемых электролитов ванн, работающих «под током», А.Н. Алексеев, М.

**(54) Устройство для поддержания температуры электролита** в ванне, работающей «под током», включающее датчик температуры, контрольно-регулирующий прибор, оборудование для регулирования температуры, электронагревательные элементы, змеевики теплообменников, охладитель, барбатер, *отличающиеся* тем, что, с целью повышения эффективности, надежности и стабильности поддержания температуры электролита за счет повышения скорости теплоотдачи и снижения инертности рабочей температуры электролита, змеевик теплообменника установлен по внутреннему периметру процессной ванны, нагреватель расположен в буферном баке, а теплоносителем является дистиллированная вода или рассол.

**(71)(73) Государственное образовательное учреждение «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 128

**(11) 518**

(21) 20100570

(51) G01N 19/02

(22) 02.03.2020

(15) 18.06.2020

**(72) Ф.Ю. Бурменко, А.А. Зуев, Д.Ю. Бурменко, Ю.Ф. Бурменко и Г.А. Лупашко**

(56) Патент РФ № 132201, G01N 19/00, 2013.

**(54) Устройство для определения трения скольжения материалов**, содержащее оправку с качающимися на оси коромыслом и держателем образца с испытуемым материалом и нагрузочный механизм, *отличающиеся* тем, что, с целью расширения функциональных возможностей и повышения точности измерений, качающееся коромысло выполнено маятниковым с возможностью качания поперечно оси контробразца и

снабжено узлом фиксации угла трения, состоящего из секторного балансира с нониусом, связанного гибким звеном с пружиной и регулятором постоянного натяжения, фиксатор для образца установлен на коромысле шарнирно с возможностью качания продольно оси контробразца, при этом нагрузочный механизм снабжен подпружиненным штоком, взаимодействующим с динамометром (индикатором нагрузки).

2. Устройство по п. 1, *отличающееся* тем, что в качестве каретки для узла нагружения использован суппорт токарного станка, а в качестве привода контробразца – его шпиндель.

### Товарные знаки

**(730) Моисей Игорь Славниевич,**

Бендеры, ул. Индустриальная, д. 103, кв. 45

**(111) 1879**

(210) 19201879

(151) 12.11.2019

**(540)**

(220) 30.10.2019

(180) 30.10.2029



(511)

19 – жалюзи.

20 – шторы бамбуковые; шторы внутренние из планок; шторы деревянные плетеные; шторы роликовые.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «СаШиКо»,**

238420 Калининградская область, г. Багратионовск,  
ул. Железнодорожная, д. 10, Российская Федерация

**(111) 1880**

(210) 19201868

(151) 13.11.2019

**(540)**

(220) 03.09.2019

(180) 03.09.2029



(591) – синий, желтый, голубой, розовый, фиолетовый.

(511)

34 – табак обработанный и необработанный; табачные изделия; сигареты, сигары, сигариллы, сигаретные фильтры; папиросная бумага; курительные принадлежности; спички; зажигалки и пепельницы из драгоценных металлов.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «СаШиКо»,**

238420 Калининградская область, г. Багратионовск,  
ул. Железнодорожная, д. 10, Российская Федерация

**(111) 1881**

(210) 19201872

(220) 03.09.2019

(151) 13.11.2019

(180) 03.09.2029

**(540)**



(526) «BLUE», «AMERICAN BLEND».

(591) – серый, красный, синий.

(511)

34 – табак обработанный и необработанный; табачные изделия; сигареты, сигары, сигариллы, сигаретные фильтры; папиросная бумага; курительные принадлежности; спички; зажигалки и пепельницы из драгоценных металлов.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «СаШиКо»,**

238420 Калининградская область, г. Багратионовск,  
ул. Железнодорожная, д. 10, Российская Федерация

**(111) 1882**

(210) 19201873

(220) 03.09.2019

(151) 13.11.2019

(180) 03.09.2029

**(540)**



(591) – синий, красный.

(511)

34 – табак обработанный и необработанный; табачные изделия; сигареты, сигары, сигариллы, сигаретные фильтры; папиросная бумага; курительные принадлежности; спички; зажигалки и пепельницы из драгоценных металлов.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «Птичья ферма»,**  
Григориопольский р-н, 7 км + 250 м Григориополь–Шипка

**(111) 1883**

(210) 19201883

(220) 26.11.2019

(151) 24.05.2019

(180) 26.11.2029

**(540)**



(591) – желтый, зеленый, оттенки голубого, красный.

(511)

29 – птица домашняя неживая; печень; субпродукты.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «Тирасмедфарм»,**  
г. Тирасполь, ул. Краснодонская, д. 31/1

**(111) 1884**

(210) 19201885

(220) 29.11.2019

(151) 02.12.2019

(180) 29.11.2029

**(540)**

## МЕЛОДИЯ ЗДОРОВЬЯ

(511)

35 – продажа розничная или оптовая лекарственных средств, ветеринарных и гигиенических препаратов и материалов медицинского назначения.

**(730) Богуславская Карина Ирековна,**  
Российская Федерация, 422624, Республика Татарстан,  
Лаишевский муниципальный район,  
д. Матюшино, ул. Богатая, дом 1

**(111) 1885**

(210) 19201881

(220) 14.11.2019

(151) 23.12.2019

(180) 14.11.2029

**(540)**

## HAIRFOOD

(511)

03 – абразивы; амбра [парфюмерия]; антинакипины бытовые; антистатики бытовые; ароматизаторы [эфирные масла]; ароматизаторы воздуха; ароматизаторы для кондитерских изделий из сдобного теста [эфирные масла]; ароматизаторы для напитков [эфирные

масла]; аэрозоль для освежения полости рта; баллоны со сжатым воздухом для уборки и удаления пыли; бальзамы, за исключением используемых для медицинских целей; блески для губ; бруски для полирования; бумага абразивная; бумага наждачная; бумага полировальная; вазелин косметический; средства для ухода за обувью; вар сапожный; вата для косметических целей; вещества ароматические для отдушивания белья; вещества влагопоглощающие для посудомоечных машин; вещества клейкие для косметических целей; вода ароматическая; вода жавелевая; вода лавандовая; вода туалетная; воск для белья; воск для пола; воск для пола, предохраняющий от скольжения; воск для удаления волос; воск для усов; воск портновский; воски для полирования мебели и полов; воски обувные; воски полировочные; гели для массажа, за исключением используемых для медицинских целей; гелиотропин; гель для отбеливания зубов; гераниол; грим; дезодоранты для домашних животных; древесина ароматическая; духи; жидкости для пола, предохраняющие от скольжения; жидкости для чистки стекол, в том числе ветровых; жиры для косметических целей; зола вулканическая для чистки; изделия парфюмерные; изображения переводные декоративные для косметических целей; ионоН [парфюмерный]; камень квасцовый для бритвы [вяжущее средство]; камни шлифовальные; карандаши для бровей; карандаши косметические; карбид кремния [абразивный материал]; карбиды металлов [абразивные материалы]; квасцы алюминиевые [вяжущее средство]; кизельгур для полирования; клеи для прикрепления искусственных ресниц; клеи для прикрепления накладных волос; кора мыльного дерева для стирки; корунд [абразив]; красители для бороды и усов; красители для воды в туалете; красители косметические; крахмал [аппрет]; крахмал для придания блеска белью; кремы для кожи; воски для кожи; кремы для полирования; вакса, гуталин для обуви; кремы косметические; кремы косметические отбеливающие; крокус красный для полирования; ладан; лаки для волос; лаки для ногтей; лосьоны для волос; лосьоны для косметических целей; лосьоны после бритвы; маски косметические; масла для парфюмерии; масла косметические; масла туалетные; масла эфирные; масла эфирные из кедра; масла эфирные из лимона; масла эфирные из цитрона; масла, используемые как очищающие средства; масло бергамотовое; масло гаультериевое; масло жасминное; масло лавандовое; масло миндальное; масло розовое; масло терпентинное для обезжиривания; мел для побелки; мел для чистки; молоко миндальное для косметических целей; молочко туалетное; мускус [парфюмерия]; мыла; мыла дезинфицирующие; мыла дезодорирующие; мыла для бритвы; мыла для оживления оттенков тканей; мыла кусковые туалетные; мыла лечебные; мыла против потения; мыла против потения ног; мыло миндальное; мята для парфюмерии; наборы косметические; наждак; наклейки для ногтей; ногти искусственные; одеколон; основы для цветочных духов; палочки ватные для косметических целей; палочки фирмиамные; пасты для ремней для заточки бритв; пасты зубные; порошки зубные; пемза; пероксид водорода для косметических целей; полоски для освежения дыхания; полотно абразивное; полотно наждачное со стеклянным абразивом; помада губная; помады для косметических целей; препараты для бритвы; препараты для ванн косметические; изделия для гигиенических целей, относящиеся к категории парфюмерно-косметических; препараты для завивки волос; препараты для замачивания белья; препараты для заточки инструментов; препараты для интимной гигиены, дезодоранты; препараты для лощения [подкрахмаливания]; препараты для обесцвечивания; препараты для осветления кожи; препараты для полирования; препараты для полирования зубных протезов; препараты для полоскания рта, за исключением используемых в медицинских целях; препараты для

похудания косметические; препараты для придания блеска белью; препараты для придания лоска; препараты для смягчения белья при стирке; препараты для стирки; препараты для сухой чистки; препараты для удаления красок; препараты для удаления лаков; препараты для удаления макияжа; препараты для удаления паркетного воска [очищающие препараты]; препараты для удаления политуры; препараты для ухода за ногтями; препараты для чистки; препараты для чистки зубных протезов; препараты для чистки обоев; препараты для чистки сточных труб; препараты отбеливающие для стирки; препараты с алоэ вера для косметических целей; препараты солнцезащитные; препараты химические бытовые для оживления красок при стирке белья; продукты для наведения блеска [для полировки]; пудра для макияжа; пыль алмазная [абразив]; пятновыводители; растворы для очистки; ресницы искусственные; салфетки, пропитанные косметическими лосьонами; сафрол; синька для обработки белья; скипидар для обезжиривания; смеси ароматические из цветов и трав; сода для отбеливания; сода для стирки; сода для чистки; соли для ванн, за исключением используемых для медицинских целей; соли для отбеливания; составы для окуривания ароматическими веществами [парфюмерные изделия]; составы для предохранения кожи [полировальные]; спирт нашатырный [моющее, очищающее средство]; средства вяжущие для косметических целей; средства для бровей косметические; средства для гримирования; средства для загара косметические; средства для окрашивания волос; средства для перманентной завивки нейтрализующие; средства для придания блеска листьям растений; средства для ресниц косметические; средства для удаления волос, депилятории; средства для ухода за кожей косметические; крем для обуви; средства косметические; средства косметические для животных; средства косметические для окрашивания ресниц и бровей; средства моющие, за исключением используемых для промышленных и медицинских целей; средства обезжиривающие, за исключением используемых в промышленных целях; средства обесцвечивающие [деколораторы] для косметических целей; средства туалетные против потения [туалетные принадлежности]; тальк туалетный; терпены [эфирные масла]; ткань наждачная; тряпки для уборки, пропитанные моющими средствами; хна [краситель косметический]; шампуни; шампуни для мытья комнатных животных; шампуни сухие; шкурка стеклянная; щелок содовый; экстракты цветочные [парфюмерия]; эссенции эфирные; эссенция из бадьяна; эссенция мятная [эфирное масло].

**(730) Акционерное общество «Казанский жировой комбинат»,**

Российская Федерация (RU), 422617, Республика Татарстан,  
Лаишевский р-н, с. Усады, ул. Ласковая, д. 1

(111) 1886

(210) 19201883

(151) 23.12.2019

**(540)**

(220) 28.11.2019

(180) 28.11.2029

## МИЛАДОРА

(511)

29 – мясо, рыба, птица и дичь; экстракты мясные; овощи и фрукты консервированные, сушеные и подвергнутые тепловой обработке; желе, варенье, компоты; яйца; молоко, сыр, масло, йогурт и другие молочные продукты; масла и жиры пищевые.

30 – кофе, чай, какао и заменители кофе; рис, макароны и лапша; тапиока (маниока) и саго; мука и продукты зерновые; хлеб, выпечка и изделия кондитерские; шоколад; мороженое, сорбет и другие продукты из съедобного льда; сахар, мед, сироп из патоки; дрожжи, порошки пекарные; соль, приправы, специи, консервированные травы; уксус, соусы, приправы; лед для охлаждения.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «ЛайтТел»,**

г. Тирасполь, ул. 9 Января, 209

**(111) 1887**

(210) 19201886

(151) 23.12.2019

**(540)**

(220) 04.12.2019

(180) 04.12.2029



(511)

35 – услуги розничной торговли, связанные со спортивными товарами.

41 – организация спортивных мероприятий.

43 – услуги по обеспечению пищевыми продуктами и напитками.

**(730) Акционерное общество «Казанский жировой комбинат»,**

Российская Федерация (RU),

422617, Республика Татарстан,

Лаишевский р-н, с. Усады, ул. Ласковая, д. 1

**(111) 1888**

(210) 19201884

(151) 10.01.2020

**(540)**

(220) 28.11.2019

(180) 28.11.2029

## ЛАСКА

(511)

29 – мясо, рыба, птица и дичь; экстракты мясные; овощи и фрукты консервированные, сушеные и подвергнутые тепловой обработке; желе, варенье, компоты; яйца; молоко, сыр, масло, йогурт и другие молочные продукты; масла и жиры пищевые.

30 – кофе, чай, какао и заменители кофе; рис, макароны и лапша; тапиока (маниока) и саго; мука и продукты зерновые; хлеб, выпечка и изделия кондитерские; шоколад; мороженое, сорбет и другие продукты из съедобного льда; сахар, мед, сироп из патоки; дрожжи, порошки пекарные; соль, приправы, специи, консервированные травы; уксус, соусы, приправы; лед для охлаждения.

**(730) Общественная организация «Русская община г. Бендеры „Добрыня“»,**  
г. Бендеры, ул. Калинина, д. 45

**(111) 1889**

(210) 20201887

(151) 03.02.2020

**(540)**

(220) 15.01.2020

(180) 15.01.2030

## ДОБРЫНЯ

(511)

41 – воспитание; образование; развлечения; организация спортивных и культурно-просветительских мероприятий.

**(730) Общественная организация «Русская община г. Бендеры „Добрыня“»,**  
г. Бендеры, ул. Калинина, д. 45

**(111) 1890**

(210) 20201888

(151) 03.02.2020

**(540)**

(220) 15.01.2020

(180) 15.01.2030

## ДОБРЫНЮШКА

(511)

41 – воспитание; образование; развлечения; организация спортивных и культурно-просветительских мероприятий.

**(730) Кучерявцев Михаил Григорьевич – глава крестьянского (фермерского) хозяйства,**  
**(№ КФХ-01-2017-1346 от 02.11.2017 г.) и его члены,**

г. Тирасполь, ул. Орджоникидзе, д. 27

**(111) 1891**

(210) 20201889

(151) 03.02.2020

**(540)**

(220) 15.01.2020

(180) 15.01.2030

## Мишкин Мёд

(526) – Мёд.

(511)

30 – мед; молочко маточное пчелиное; прополис.

**(730) Тьер Александр Викторович,**

г. Бендеры, ул. Петровского, д. 10, кв. 41

**(111) 1892**

(210) 20201890

(151) 20.02.2020

**(540)**

(220) 20.01.2020

(180) 20.01.2030

## КЛЮЧ К УСПЕХУ

(511)

45 – услуги юридические.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «Бюро технической инвентаризации „Гортехинвентаризация“»,**

г. Бендеры, ул. С. Лазо, д. 18-в

**(111) 1893**

(210) 20201891

(220) 21.01.2020

(151) 20.02.2020

(180) 21.01.2030

**(540)**

(591) – белый, синий.

(511)

35 – ведение автоматизированных баз данных; поиск информации в статистических файлах для третьих лиц; сбор информации в компьютерных базах данных.

36 – оценка недвижимого имущества; управление жилым фондом недвижимости; управление недвижимостью.

42 – консультации по вопросам архитектуры; планирование городское; разработка планов в области строительства; экспертиза инженерно-техническая, учет и техническая инвентаризация объектов градостроительной деятельности и объектов недвижимого имущества.

**(730) Закрытое акционерное общество «Бендерский пивоваренный завод»,**

г. Бендеры, ул. Дружбы, д. 7

(111) 1894

(210) 20201892

(220) 22.01.2020

(151) 20.02.2020

(180) 22.01.2030

**(540)**

## ОХОТНИЧЬЯ

(511)

33 – аперитивы; бренди; виски; водка; джин; дижестивы [ликеры и спиртные напитки]; коктейли; ликеры; напитки алкогольные, кроме пива; напитки алкогольные, содержащие фрукты; напитки алкогольные смешанные, за исключением напитков на основе пива; напитки спиртовые; напиток медовый [медовуха]; настойка мятная; настойки горькие; сидры.

**(730) Закрытое акционерное общество «Бендерский пивоваренный завод»,**

г. Бендеры, ул. Дружбы, д. 7

(111) 1895

(210) 20201893

(151) 20.02.2020

**(540)**

(220) 22.01.2020

(180) 22.01.2030

**ТАЁЖНАЯ**

(511)

33 – аперитивы; бренди; виски; водка; джин; дижестивы [ликеры и спиртные напитки]; коктейли; ликеры; напитки алкогольные, кроме пива; напитки алкогольные, содержащие фрукты; напитки алкогольные смешанные, за исключением напитков на основе пива; напитки спиртовые; напиток медовый [медовуха]; настойка мятная; настойки горькие; сидры.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «Каста»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, д. 92 «А»

**(111) 1896**

(210) 20201894

(151) 27.02.2020

**(540)**

(220) 24.01.2020

(180) 24.01.2030

**TOSCANA**

(511)

43 – кафе, рестораны, услуги баров, услуги по приготовлению блюд и доставке их на дом.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «Каста»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, д. 92 «А»

**(111) 1897**

(210) 20201895

(151) 27.02.2020

**(540)**

(220) 24.01.2020

(180) 24.01.2030

**NAPOLI**

(511)

43 – кафе, рестораны, услуги баров, услуги по приготовлению блюд и доставке их на дом.

**(730) Боагий Игорь Васильевич,**Слободзейский р-н, с. Ново-Котовск,  
ул. Ткаченко, д. 22**(111) 1898**

(210) 20201896

(151) 27.02.2020

**(540)**

(220) 28.01.2020

(180) 28.01.2030



(511)

35 – агентства рекламные; бюро по найму, исследования маркетинговые; макетирование рекламы; маркетинг; маркетинг целевой; менеджмент в области творческого бизнеса; менеджмент спортивный; организация выставок в коммерческих или рекламных целях; организация торговых ярмарок в коммерческих или рекламных целях; оформление рекламных материалов; посредничество коммерческое; продвижение товаров и услуг через спонсорство спортивных мероприятий; прокат рекламного времени в средствах массовой информации; прокат рекламных материалов; прокат рекламных щитов; публикация рекламных текстов; расклейка афиш; распространение рекламных материалов; рассылка рекламных материалов; регистрация данных и письменных сообщений; редактирование рекламных текстов; реклама; реклама интерактивная в компьютерной сети; реклама наружная; реклама почтой; управление гостиничным бизнесом; управление программами часто путешествующих.

39 – аренда автобусов; аренда водного транспорта; бронирование билетов для путешествий; бронирование путешествий; бронирование транспортных средств; доставка газет; доставка корреспонденции; доставка пакетированных грузов; доставка товаров; доставка товаров, заказанных по почте; доставка цветов; информация о движении; информация по вопросам перевозок; логистика транспортная; организация круизов; организация пассажирских перевозок для третьих лиц через онлайн-приложение; организация транспорта для туристических маршрутов; перевозка в бронированном транспорте; перевозка грузовым автотранспортом; перевозка гужевым транспортом; перевозка путешественников; перевозки автобусные; перевозки автомобильные; перевозки пассажирские; переноска грузов; посредничество в морских перевозках; посредничество при перевозках; предоставление информации в области маршрутов движения; прокат автомобилей; прокат транспортных средств; снабжение питьевой водой; сопровождение путешественников; упаковка товаров; услуги водителей; услуги курьеров [доставка корреспонденции или товаров]; услуги по упаковке подарков; услуги транспортные; услуги транспортные для туристических поездок; услуги хранения багажа; экспедирование грузов.

41 – организация досуга; клубы здоровья [оздоровительные и фитнес-тренировки]; бронирование билетов на зрелищные мероприятия; видеосъемка; воспитание физическое; выпуск музыкальной продукции; информация по вопросам воспитания и образования; информация по вопросам отдыха; информация по вопросам развлечений; монтаж видеозаписей; монтирование теле- и радиопрограмм; обучение практическим навыкам [демонстрация]; организация выставок с культурно-просветительской целью; организация досуга; организация и проведение коллоквиумов; организация и проведение конгрессов; организация и проведение конференций; организация и проведение концертов; организация и проведение мастер-классов [обучение]; организация и проведение образовательных форумов неvirtуальных; организация и проведение семинаров; организация и проведение симпозиумов; организация конкурсов [учебных или развлекательных]; организация костюмированных представлений для развлечений; организация лотерей; организация спортивных состязаний; ориентирование профессиональное [советы

по вопросам образования или обучения]; парки аттракционов; предоставление видео файлов онлайн, незагружаемых; предоставление музыкальных файлов онлайн, незагружаемых; предоставление незагружаемых телевизионных программ через сервисы «видео по запросу»; предоставление незагружаемых фильмов через сервисы «видео по запросу»; предоставление спортивного оборудования; проведение фитнес-классов; проведение экзаменов; производство кинофильмов, за исключением производства рекламных роликов; прокат декораций для шоу-программ; прокат спортивного оборудования, за исключением транспортных средств; развлечения гостей; развлечения; составление программ встреч [развлечение]; сочинение музыки; услуги баз отдыха [развлечения]; услуги видеомонтажа мероприятий; услуги гидов; услуги диск-жокеев; услуги звукорежиссеров для мероприятий; услуги индивидуальных тренеров [фитнес]; услуги клубов [развлечение или просвещение]; услуги образовательные, предоставляемые школами; услуги репетиторов, инструкторов [обучение]; услуги светотехников для мероприятий; услуги спортивных лагерей; услуги студий записи; услуги устных переводчиков; фотографирование; фоторепортажи; хронометраж спортивных состязаний; шоу-программы.

43 – агентства по обеспечению мест [гостиницы, пансионаты]; аренда временного жилья; аренда помещений для проведения встреч; базы отдыха; бронирование мест в гостиницах; бронирование мест в пансионатах; бронирование мест для временного жилья; гостиницы; закусочные; информация и консультации по вопросам приготовления пищи; кафе; кафетерии; мотели; пансионаты; прокат осветительной аппаратуры\*; прокат палаток; рестораны; рестораны самообслуживания; службы приема по временному размещению [управление прибытием и отъездом]; услуги баз отдыха [предоставление жилья]; услуги кемпингов; услуги личного повара; услуги по приготовлению блюд и доставке их на дом.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «Ремедиум»,**

г. Тирасполь, ул. Краснодарская, д. 50/2

**(111) 1899**

(210) 20201897

(220) 13.02.2020

(151) 23.03.2020

(180) 13.02.2030

**(540)**

**(511)**



35 – продажа оптовая фармацевтических, ветеринарных, гигиенических препаратов и медицинских принадлежностей; продажа розничная фармацевтических, ветеринарных, гигиенических препаратов и медицинских принадлежностей.

44 – диспансеры / центры здоровья; консультации по вопросам фармацевтики; массаж; обследование медицинское / скрининг; помощь медицинская; приготовление фармацевтами лекарств по рецептам; советы по вопросам здоровья; услуги медицинских клиник; услуги медицинского анализа для диагностических и лечебных целей, предоставляемые медицинскими лабораториями; услуги оптиков; услуги психологов; услуги терапевтические; уход за больными; физиотерапия.

**(730) Государственное учреждение «Управление вневедомственной охраны Министерства внутренних дел Приднестровской Молдавской Республики»**

г. Тирасполь, ул. Котовского, д. 2 «а»

**(111) 1900**

(210) 20201903

(220) 21.02.2020

(151) 23.03.2020

(180) 21.02.2030

**(540)**

(591) – желтый, красный, голубой, черный

(511)

45 – службы безопасности для защиты материальных ценностей и индивидуальных лиц.

**(730) Общество с ограниченной ответственностью «ДЕМИ-ЛУНЭ»,**

г. Тирасполь, ул. 25 Октября, д. 26 «а»

(210) 20201904

(220) 27.02.2020

(151) 23.03.2020

(180) 27.02.2030

**(111) 1901****(540)**

(511)

б – алюминий; баллоны [резервуары металлические] для сжатых газов или жидкого воздуха; болты анкерные; болты металлические; болты с проушиной; бочки металлические; вентили металлические, за исключением деталей машин; клапаны металлические, за исключением деталей машин; верстаки с тисками металлические; винты металлические; шурупы металлические; воронки металлические немеханические; втулки [изделия скобяные металлические]; втулки обжимные металлические для рукояток; гайки металлические; гвозди; гвозди обивочные; гвозди финишные; гвозди подковные; двери металлические\*; дюбели металлические; емкости для перемешивания строительного раствора металлические; жалюзи металлические; желоба водосточные металлические; желоба водосточные уличные металлические; жесть; задвижки дверные металлические; задвижки оконные металлические; зажимы для канатов, тросов металлические; зажимы металлические [скобы]; заклепки металлические; замки висячие; замки для транспорт-

ных средств металлические; замки металлические, за исключением электрических; запоры металлические, за исключением электрических; звенья натяжные соединительные; звенья соединительные для цепей металлические; каркасы строительные металлические; клапаны водопроводных труб металлические; комплекты оконные металлические; конструкции металлические; коробки дверные металлические; рамы дверные металлические; коробки для инструментов металлические; кровли металлические; кронштейны строительные металлические; крюки [скобяные изделия металлические]; крюки для крепления шифера [скобяные изделия]; леса строительные металлические; лестницы металлические; лестницы приставные металлические; материалы армирующие строительные металлические; материалы строительные металлические; материалы строительные огнеупорные металлические; молдинги карнизов металлические; наковальни; наковальни [портативные]; наковальни двурогие; окна металлические; оковки для дверей; оковки для окон; перемычки дверные или оконные металлические; переплеты оконные створные металлические; петли накладные металлические; полотна дверные металлические; филенки дверные металлические; потолки металлические; приспособления для закрывания дверей неэлектрические; приспособления для открывания дверей неэлектрические; рамы оконные металлические; ролики оконные; колесики оконные; блоки оконные; руды железные; ручки дверные металлические; ставни металлические; ставни наружные металлические; жалюзи наружные металлические; стремянки металлические; трубопроводы металлические; трубопроводы напорные металлические; трубы для вентиляционных установок и установок для кондиционирования воздуха металлические; уголки металлические; ограничители дверные металлические; упоры металлические; ограничители металлические; упоры оконные металлические; ограничители оконные металлические; крючки ветровые оконные металлические; шайбы металлические; шпингалеты оконные; шторы рулонные стальные; ящики для инструментов металлические.

8 – ручные орудия и инструменты; ножевые изделия, вилки и ложки; холодное оружие; бритвы.

16 – авторучки; альбомы; альманахи; афиши, плакаты; билеты; бланки; блокноты; блокноты [канцелярские товары]; блокноты с отрывными листами; брошюры; буклеты; бумага из древесной массы; бумага\*; бюллетени информационные; валики малярные; газеты; держатели для документов [канцелярские принадлежности]; держатели для карандашей; щиты для объявлений бумажные или картонные; дыроколы [офисные принадлежности]; журналы [издания периодические]; издания периодические; издания печатные; изделия картонные; изображения графические; календари; камедь [клеи] для канцелярских или бытовых целей; карандаши; карандаши автоматические; карандаши угольные; картинки; картины [рисунки] обрамленные или необрамленные; каталоги; клеи канцелярские или бытовые; книги; конверты [канцелярские товары]; коробки картонные или бумажные; листы пузырчатые пластмассовые для упаковки или расфасовки; макеты архитектурные; материалы графические печатные; материалы для лепки; материалы для обучения [за исключением приборов]; материалы клеящие [клеи] канцелярские или бытовые; мешки [конверты, пакеты] для упаковки бумажные или пластмассовые; наклейки самоклеящиеся [канцелярские товары]; открытки поздравительные; открытки почтовые; офорты; пакетики бумажные; папки для документов; приборы письменные; принадлежности письменные; принадлежности пишущие; продукция печатная; проспекты; репродукции графические; ручки перьевые; ручки-маркеры [канцелярские принадлежности]; табло из бумаги или картона для объявлений; флаеры; листовки; холсты для картин.

17 – пленки пластмассовые, за исключением используемых для упаковки; материалы звукоизоляционные; материалы изоляционные; материалы изоляционные огнеупорные; трубы гибкие неметаллические; трубы из текстильных материалов; шланги из текстильных материалов.

19 – арматура оконная неметаллическая; балки неметаллические; балясины; брусы неметаллические; витражи; гипс; гипс для внутренних работ; двери неметаллические\*; двери створчатые неметаллические; доска паркетная; жалюзи неметаллические; изделия из камня; изделия художественные из камня, бетона или мрамора; камень искусственный; каркасы неметаллические; карнизы неметаллические; колонны из цементов; конструкции неметаллические; коробки дверные неметаллические; рамы дверные неметаллические; материалы строительные неметаллические; материалы строительные огнеупорные неметаллические; облицовки для стен неметаллические для строительства; молдинги карнизов неметаллические для строительства; молдинги неметаллические для строительства; обшивки для стен неметаллические для строительства; панели для обшивки стен неметаллические; панели строительные неметаллические; паркет; перегородки неметаллические; перемычки дверные или оконные неметаллические; переплеты оконные створные неметаллические; покрытия кровельные неметаллические; покрытия кровельные со встроенными солнечными элементами неметаллические; покрытия напольные деревянные; покрытия строительные неметаллические; полки каминные; полотна дверные неметаллические; филенки дверные неметаллические; полы неметаллические; пороги дверные неметаллические; потолки неметаллические; пробка [прессованная]; растворы строительные; растворы строительные, содержащие асбест; резервуары из камня; рейки [для плотничьих работ]; рейки для обшивки стен деревянные; сайдинг виниловый; сетки противомоскитные неметаллические; ставни наружные, за исключением металлических и текстильных; жалюзи наружные, за исключением металлических и текстильных; ставни неметаллические; статуи из камня, бетона или мрамора; стекло армированное; стекло гранулированное для разметки дорог; стекло изоляционное [для строительства]; стекло оконное строительное; стекло оконное, за исключением стекла для окон транспортных средств; стекло строительное; стекло строительное [оконное] зеркальное; ступени лестниц неметаллические; трубы водопроводные неметаллические; трубы водосточные неметаллические; трубы для вентиляционных установок и кондиционеров неметаллические; трубы жесткие неметаллические [строительство]; черепица неметаллическая, элементы строительные из бетона.

20 – блоки пластмассовые для штор; бюсты из дерева, воска, гипса или пластмасс; дверцы для мебели; держатели для занавесей, за исключением текстильных; доски для объявлений; емкости для жидкого топлива неметаллические; емкости для перемешивания строительного раствора неметаллические; емкости для упаковки пластмассовые; завязки для занавесей; зажимы для кабелей или труб пластмассовые; зажимы для канатов неметаллические; заклепки неметаллические; занавеси из бисера декоративные; затворы для емкостей неметаллические; защелки неметаллические; зеркала; зеркала ручные [зеркала туалетные]; изделия бамбуковые; изделия плетеные; изделия плетеные [короба, корзины]; изделия художественные из дерева, воска, гипса или пластмасс; карнизы для занавесей; клапаны [вентили] дренажных труб пластмассовые; клапаны, вентили водопроводных труб пластмассовые; клапаны, вентили неметаллические, за исключением деталей машин; козлы для пилки дров; кольца для занавесей; контейнеры неметаллические [для хранения и транспортировки]; корзины неметаллические; краны для бочек

неметаллические; кресла; кровати деревянные; кровати\*; крышки столов; крючки для занавесей; лестницы приставные деревянные или пластмассовые; матрасы пружинные для кроватей; матрасы\*; мебель металлическая; мебель офисная; мебель школьная; мешки спальные туристские; молотки дверные, неметаллические; направляющие для занавесей; обстановка мебельная; орнамент лепной для рам картин; перегородки отдельно стоящие [мебель]; подушки; подушки диванные; полки для хранения; ролики для занавесей; ручки для метел, половых щеток неметаллические; ручки круглые неметаллические; сосуды большие для жидкости неметаллические; статуи из дерева, воска, гипса или пластмасс; статуэтки из дерева, воска, гипса или пластмасс; стекло посеребренное [зеркала]; стремянки [лестницы] неметаллические; таблички для объявлений деревянные или пластмассовые; фурнитура оконная неметаллическая; шторы бамбуковые; шторы бумажные; шторы внутренние из планок; шторы оконные внутренние [мебель]; шторы оконные текстильные; ящики деревянные или пластмассовые.

24 – занавеси текстильные или пластмассовые; занавеси тюлевые; кисея; материалы для обивки мебели текстильные; материалы драпировочные для стен текстильные; материалы текстильные; наматрасники; одеяла; подхваты для занавесей текстильные; портьеры [занавеси]; ткани льняные; ткани обивочные для мебели, ткани шерстяные; ткани\*.

27 – газоны искусственные; ковры; ковры для ванных комнат; ковры, препятствующие скольжению; линолеум; ковры [обивка настенная] нетекстильные; обои; обои текстильные; подложки для ковровых покрытий; покрытия виниловые напольные; покрытия для полов.

35 – агентства рекламные; аренда площадей для размещения рекламы; ведение автоматизированных баз данных; демонстрация товаров, информация и советы коммерческие потребителям [информация потребительская товарная, макетирование рекламы; маркетинг; обзоры печати; обновление рекламных материалов; обработка текста; организация выставок в коммерческих или рекламных целях; организация подписки на газеты для третьих лиц; организация торговых ярмарок в коммерческих или рекламных целях; поиск информации в компьютерных файлах для третьих лиц; презентация товаров во всех медиасредствах с целью розничной продажи; продажа аукционная; продвижение продаж для третьих лиц; производство рекламных фильмов; прокат рекламных материалов; публикация рекламных текстов; распространение образцов; распространение рекламных материалов; рассылка рекламных материалов; редактирование рекламных текстов; реклама; реклама интерактивная в компьютерной сети; реклама почтой; сбор информации в компьютерных базах данных, систематизация информации в компьютерных базах данных; согласование и заключение коммерческих операций для третьих лиц; составление рекламных рубрик в газете; услуги снабженческие для третьих лиц [закупка и обеспечение предпринимателей товарами]; услуги субподрядные [коммерческая помощь].

37 – герметизация сооружений [строительство, изоляция сооружений; информация по вопросам ремонта; информация по вопросам строительства; консультации по вопросам строительства; монтаж строительных лесов; надзор [контрольно-управляющий] за строительными работами; оклеивание обоями; прокат строительной техники; работы газо-слесарно-технические и водопроводные; работы малярные; работы штукатурные; сооружение и ремонт складов; строительство ярмарочных киосков и павильонов; строительство\*; установка дверей и окон; установка и ремонт устройств для кондиционирования воздуха.

42 – архитектура; дизайн промышленный; дизайн художественный; изучение технических проектов; исследования и разработка новых товаров для третьих лиц; консультации

по вопросам архитектуры; оформление интерьера; разработка планов в области строительства; создание и техническое обслуживание веб-сайтов для третьих лиц; услуги дизайнеров в области упаковки.

**(730) БАГИ ПРОФЕШНЛ ПРОДАКТС Лтд. (BAGI PROFESSIONAL PRODUCTS Ltd.),**

194 Дерек Акко 27000 Кирьят-Бялик, Израиль  
(194 Derech Acco 27000 Kiriatic Bialik, Israel)

**(111) 1902**

(210) 20201898

(220) 13.02.2020

(151) 14.04.2020

(180) 13.02.2030

**(540)**



(591) – красный, темно-красный, белый.

(511)

03 – абразивы; антинакипины бытовые; антистатики бытовые; баллоны со сжатым воздухом для уборки и удаления пыли; бруски для полирования; бумага абразивная; бумага наждачная; бумага полировальная; вещества ароматические для отдушивания белья; вещества влагопоглощающие для посудомоечных машин; воск для пола; воск для пола, предохраняющий от скольжения; воски для полирования мебели и полов; воски полировочные; жидкости для пола, предохраняющие от скольжения; жидкости для чистки стекол, в том числе ветровых; камни шлифовальные; карбиды металлов [абразивные материалы]; кизельгур для полирования; кора мыльного дерева для стирки; корунд [абразив]; красители для белья; красители для воды в туалете; крахмал [аппрет]; крахмал для придания блеска белью; кремы для кожи, воски для кожи; кремы для полирования; крокус красный для полирования; масла, используемые как очищающие средства; масло терпентинное для обезжиривания; мел для побелки; мел для чистки; мыла; мыла дезинфицирующие; мыла дезодорирующие; мыла для оживления оттенков тканей; наждак; пасты для ремней для заточки бритв; полотно абразивное; полотно наждачное со стеклянным абразивом; препараты для замачивания белья; препараты для заточки инструментов; препараты для лощения [подкрахмаливания]; препараты для обесцвечивания; препараты для полирования; препараты для придания блеска белью; препараты для придания лоска; препараты для смягчения белья при стирке; препараты для стирки; препараты для сухой чистки; препараты для удаления красок; препараты для удаления лаков; препараты для удаления паркетного воска [очищающие препараты]; препараты для удаления политуры; препараты для удаления ржавчины; препараты для чистки; препараты для чистки обоев; препараты для чистки сточных труб; препараты отбеливающие для стирки; препараты химические бытовые для оживления красок при стирке белья; продукты для наведения блеска [для полировки]; пыль алмазная [абразив]; пятновыводители; растворы для очистки; синька для обработки белья; скипидар для обезжиривания;

сода для отбеливания; сода для стирки; сода для чистки; соли для отбеливания; составы для предохранения кожи [полировальные]; спирт нашатырный [моющее, очищающее средство]; средства для ухода за обувью; средства моющие, за исключением используемых для промышленных и медицинских целей; средства обезжиривающие, за исключением используемых в промышленных целях; ткань наждачная; тряпки для уборки, пропитанные моющими средствами; шампуни; шампуни для мытья комнатных животных; шампуни сухие; шкурка стеклянная; щелок содовый.

21 – губки абразивные для кожи; губки для хозяйственных целей; губки туалетные; замша для чистки; изделия щеточные; кожа для полирования; кремнезем [частично обработанный], за исключением используемого для строительных целей; материалы для придания блеска, за исключением препаратов, бумаги и камня; метелки перьевые; метлы; мочалки металлические для чистки кухонной посуды; отходы хлопчатобумажные для уборки; отходы шерстяные для уборки; очесы льняные для уборки; перчатки для домашнего хозяйства; перчатки для полирования; перчатки для садово-огородных работ; подушечки абразивные кухонные; приспособления для натирания воском неэлектрические; скребки для чистки полов металлические; скребницы; тряпки для мытья полов; тряпки для уборки; тряпки для удаления пыли; тряпки для удаления пыли с мебели; щетки для мытья посуды; щетки для чистки емкостей; щетки для чистки ламповых стекол; щетки жесткие; щетки механические для ковров; щетки обувные; щетки половые; щетки туалетные; щетки.

35 – демонстрация товаров; информация и советы коммерческие потребителям [информация потребительская товарная]; презентация товаров на всех медиасредствах, с целью розничной продажи; продвижение продаж для третьих лиц; распространение образцов; услуги снабженческие для третьих лиц [закупка и обеспечение предпринимателей товарами]; услуги магазинов оптовой и розничной продажи товаров, в том числе посредством почтовых каталогов продаж и Интернета.

**(730) БАГИ ПРОФЕШНЛ ПРОДАКТС Лтд. (BAGI PROFESSIONAL PRODUCTS Ltd.),**

194 Дерек Акко 27000 Кирьят-Бялик, Израиль  
(194 Derech Acco 27000 Kiriat Bialik, Israel)

**(111) 1903**

(210) 20201899

(220) 13.02.2020

(151) 14.04.2020

(180) 13.02.2030

**(540)**

**БАГИ  
BAGI**

(511)

03 – абразивы; антинакипины бытовые; антистатики бытовые; баллоны со сжатым воздухом для уборки и удаления пыли; бруски для полирования; бумага абразивная; бумага наждачная; бумага полировальная; вещества ароматические для отдушивания белья; вещества влагопоглощающие для посудомоечных машин; воск для пола; воск для пола, предохраняющий от скольжения; воски для полирования мебели и полов; воски поли-

ровочные; жидкости для пола, предохраняющие от скольжения; жидкости для чистки стекол, в том числе ветровых; камни шлифовальные; карбиды металлов [абразивные материалы]; кизельгур для полирования; кора мыльного дерева для стирки; корунд [абразив]; красители для белья; красители для воды в туалете; крахмал [аппрет]; крахмал для придания блеска белью; кремы для кожи, воски для кожи; кремы для полирования; крокус красный для полирования; масла, используемые как очищающие средства; масло терпентинное для обезжиривания; мел для побелки; мел для чистки; мыла; мыла дезинфицирующие; мыла дезодорирующие; мыла для оживления оттенков тканей; наждак; пасты для ремней для заточки бритв; полотно абразивное; полотно наждачное со стеклянным абразивом; препараты для замачивания белья; препараты для заточки инструментов; препараты для лощения [подкрахмаливания]; препараты для обесцвечивания; препараты для полирования; препараты для придания блеска белью; препараты для придания лоска; препараты для смягчения белья при стирке; препараты для стирки; препараты для сухой чистки; препараты для удаления красок; препараты для удаления лаков; препараты для удаления паркетного воска [очищающие препараты]; препараты для удаления политуры; препараты для удаления ржавчины; препараты для чистки; препараты для чистки обоев; препараты для чистки сточных труб; препараты отбеливающие для стирки; препараты химические бытовые для оживления красок при стирке белья; продукты для наведения блеска [для полировки]; пыль алмазная [абразив]; пятновыводители; растворы для очистки; синька для обработки белья; скипидар для обезжиривания; сода для отбеливания; сода для стирки; сода для чистки; соли для отбеливания; составы для предохранения кожи [полировальные]; спирт нашатырный [моющее, очищающее средство]; средства для ухода за обувью; средства моющие, за исключением используемых для промышленных и медицинских целей; средства обезжиривающие, за исключением используемых в промышленных целях; ткань наждачная; тряпки для уборки, пропитанные моющими средствами; шампуни; шампуни для мытья комнатных животных; шампуни сухие; шкурка стеклянная; щелок содовый.

21 – губки абразивные для кожи; губки для хозяйственных целей; губки туалетные; замша для чистки; изделия щеточные; кожа для полирования; кремнезем [частично обработанный], за исключением используемого для строительных целей; материалы для придания блеска, за исключением препаратов, бумаги и камня; метелки перьевые; метлы; мочалки металлические для чистки кухонной посуды; отходы хлопчатобумажные для уборки; отходы шерстяные для уборки; очесы льняные для уборки; перчатки для домашнего хозяйства; перчатки для полирования; перчатки для садово-огородных работ; подушечки абразивные кухонные; приспособления для натирания воском неэлектрические; скребки для чистки полов металлические; скребницы; тряпки для мытья полов; тряпки для уборки; тряпки для удаления пыли; тряпки для удаления пыли с мебели; щетки для мытья посуды; щетки для чистки емкостей; щетки для чистки ламповых стекол; щетки жесткие; щетки механические для ковров; щетки обувные; щетки половые; щетки туалетные; щетки.

35 – демонстрация товаров; информация и советы коммерческие потребителям [информация потребительская товарная]; презентация товаров на всех медиасредствах с целью розничной продажи; продвижение продаж для третьих лиц; распространение образцов; услуги снабженческие для третьих лиц [закупка и обеспечение предпринимателей товарами]; услуги магазинов оптовой и розничной продажи товаров, в том числе посредством почтовых каталогов продаж и Интернета.

**(730) БАГИ ПРОФЕШНЛ КЛИНИНГ ПРОДАКТС Лтд. (BAGI PROFESSIONAL CLEANING PRODUCTS Ltd.),**

12 Хасадна, 2751369 Кирьят-Бялик, Израиль  
(12 Hasadna, 2751369 Kiriat Bialik, Israel)

**(111) 1904**

(210) 20201900

(151) 14.04.2020

**(540)**

(220) 13.02.2020

(180) 13.02.2030

## **БАМИ BAMI**

(511)

03 – абразивы; антинакипины бытовые; антистатики бытовые; баллоны со сжатым воздухом для уборки и удаления пыли; бруски для полирования; бумага абразивная; бумага наждачная; бумага полировальная; вещества ароматические для отдушивания белья; вещества влагопоглощающие для посудомоечных машин; воск для пола; воск для пола, предохраняющий от скольжения; воски для полирования мебели и полов; воски полировочные; жидкости для пола, предохраняющие от скольжения; жидкости для чистки стекол, в том числе ветровых; камни шлифовальные; карбиды металлов [абразивные материалы]; кизельгур для полирования; кора мыльного дерева для стирки; корунд [абразив]; красители для белья; красители для воды в туалете; крахмал [аппрет]; крахмал для придания блеска белью; кремы для кожи, воски для кожи; кремы для полирования; крокус красный для полирования; масла, используемые как очищающие средства; масло терпентинное для обезжиривания; мел для побелки; мел для чистки; мыла; мыла дезинфицирующие; мыла дезодорирующие; мыла для оживления оттенков тканей; наждак; пасты для ремней для заточки бритв; полотно абразивное; полотно наждачное со стеклянным абразивом; препараты для замачивания белья; препараты для заточки инструментов; препараты для лощения [подкрамаливания]; препараты для обесцвечивания; препараты для полирования; препараты для придания блеска белью; препараты для придания лоска; препараты для смягчения белья при стирке; препараты для стирки; препараты для сухой чистки; препараты для удаления красок; препараты для удаления лаков; препараты для удаления паркетного воска [очищающие препараты]; препараты для удаления политуры; препараты для удаления ржавчины; препараты для чистки; препараты для чистки обоев; препараты для чистки сточных труб; препараты отбеливающие для стирки; препараты химические бытовые для оживления красок при стирке белья; продукты для наведения блеска [для полировки]; пыль алмазная [абразив]; пятновыводители; растворы для очистки; синька для обработки белья; скипидар для обезжиривания; сода для отбеливания; сода для стирки; сода для чистки; соли для отбеливания; составы для предохранения кожи [полировальные]; спирт нашатырный [моющее, очищающее средство]; средства для ухода за обувью; средства моющие, за исключением используемых для промышленных и медицинских целей; средства обезжиривающие, за исключением используемых в промышленных целях; ткань наждачная; тряпки для уборки, пропитанные моющими средствами; шампуни; шампуни для мытья комнатных животных; шампуни сухие; шкурка стеклянная; щелок содовый.

21 – губки абразивные для кожи; губки для хозяйственных целей; губки туалетные; замша для чистки; изделия щеточные; кожа для полирования; кремнезем [частично обработанный], за исключением используемого для строительных целей; материалы для придания блеска, за исключением препаратов, бумаги и камня; метелки перьевые; метлы; мочалки металлические для чистки кухонной посуды; отходы хлопчатобумажные для уборки; отходы шерстяные для уборки; очесы льняные для уборки; перчатки для домашнего хозяйства; перчатки для полирования; перчатки для садово-огородных работ; подушечки абразивные кухонные; приспособления для натирания воском незлектрические; скребки для чистки полов металлические; скребницы; тряпки для мытья полов; тряпки для уборки; тряпки для удаления пыли; тряпки для удаления пыли с мебели; щетки для мытья посуды; щетки для чистки емкостей; щетки для чистки ламповых стекол; щетки жесткие; щетки механические для ковров; щетки обувные; щетки половые; щетки туалетные; щетки.

35 – демонстрация товаров; информация и советы коммерческие потребителям [информация потребительская товарная]; презентация товаров на всех медиасредствах с целью розничной продажи; продвижение продаж для третьих лиц; распространение образцов; услуги снабженческие для третьих лиц [закупка и обеспечение предпринимателей товарами]; услуги магазинов оптовой и розничной продажи товаров, в том числе посредством почтовых каталогов продаж и Интернета.

**(730) БАГИ ПРОФЕШНЛ ПРОДАКТС Лтд. (BAGI PROFESSIONAL PRODUCTS Ltd.),**

194 Дерек Акко 27000 Кирьят-Бялик, Израиль  
(194 Derech Acco 27000 Kiriat Bialik, Israel)

**(111) 1905**

(210) 20201901

(151) 14.04.2020

**(540)**

(220) 13.02.2020

(180) 13.02.2030

## **ШУМАНИТ SHUMANIT**

**(511)**

03 – абразивы; антинакипины бытовые; антистатики бытовые; баллоны со сжатым воздухом для уборки и удаления пыли; бруски для полирования; бумага абразивная; бумага наждачная; бумага полировальная; вещества ароматические для отдушивания белья; вещества влагопоглощающие для посудомоечных машин; воск для пола; воск для пола, предохраняющий от скольжения; воски для полирования мебели и полов; воски полировочные; жидкости для пола, предохраняющие от скольжения; жидкости для чистки стекол, в том числе ветровых; камни шлифовальные; карбиды металлов [абразивные материалы]; кизельгур для полирования; кора мыльного дерева для стирки; корунд [абразив]; красители для белья; красители для воды в туалете; крахмал [аппрет]; крахмал для придания блеска белью; кремы для кожи, воски для кожи; кремы для полирования; крокус красный для полирования; масла, используемые как очищающие средства; масло терпентинное для обезжиривания; мел для побелки; мел для чистки; мыла; мыла дезинфицирующие; мыла дезодорирующие; мыла для оживления оттенков тканей; наждак;

пасты для ремней для заточки бритв; полотно абразивное; полотно наждачное со стеклянным абразивом; препараты для замачивания белья; препараты для заточки инструментов; препараты для лощения [подкрахмаливания]; препараты для обесцвечивания; препараты для полирования; препараты для придания блеска белью; препараты для придания лоска; препараты для смягчения белья при стирке; препараты для стирки; препараты для сухой чистки; препараты для удаления красок; препараты для удаления лаков; препараты для удаления паркетного воска [очищающие препараты]; препараты для удаления политуры; препараты для удаления ржавчины; препараты для чистки; препараты для чистки обоев; препараты для чистки сточных труб; препараты отбеливающие для стирки; препараты химические бытовые для оживления красок при стирке белья; продукты для наведения блеска [для полировки]; пыль алмазная [абразив]; пятновыводители; растворы для очистки; синька для обработки белья; скипидар для обезжиривания; сода для отбеливания; сода для стирки; сода для чистки; соли для отбеливания; составы для предохранения кожи [полировальные]; спирт нашатырный [моющее, очищающее средство]; средства для ухода за обувью; средства моющие, за исключением используемых для промышленных и медицинских целей; средства обезжиривающие, за исключением используемых в промышленных целях; ткань наждачная; тряпки для уборки, пропитанные моющими средствами; шампуни; шампуни для мытья комнатных животных; шампуни сухие; шкурка стеклянная; щелок содовый.

21 – губки абразивные для кожи; губки для хозяйственных целей; губки туалетные; замша для чистки; изделия щеточные; кожа для полирования; кремнезем [частично обработанный], за исключением используемого для строительных целей; материалы для придания блеска, за исключением препаратов, бумаги и камня; метелки перьевые; метлы; мочалки металлические для чистки кухонной посуды; отходы хлопчатобумажные для уборки; отходы шерстяные для уборки; очесы льняные для уборки; перчатки для домашнего хозяйства; перчатки для полирования; перчатки для садово-огородных работ; подушечки абразивные кухонные; приспособления для натирания воском неэлектрические; скребки для чистки полов металлические; скребницы; тряпки для мытья полов; тряпки для уборки; тряпки для удаления пыли; тряпки для удаления пыли с мебели; щетки для мытья посуды; щетки для чистки емкостей; щетки для чистки ламповых стекол; щетки жесткие; щетки механические для ковров; щетки обувные; щетки половые; щетки туалетные; щетки.

35 – демонстрация товаров; информация и советы коммерческие потребителям [информация потребительская товарная]; презентация товаров на всех медиасредствах, с целью розничной продажи; продвижение продаж для третьих лиц; распространение образцов; услуги снабженческие для третьих лиц [закупка и обеспечение предпринимателей товарами]; услуги магазинов оптовой и розничной продажи товаров, в том числе посредством почтовых каталогов продаж и Интернета.

**(730) БАГИ ПРОФЕШНЛ ПРОДАКТС Лтд. (BAGI PROFESSIONAL PRODUCTS Ltd.),**

194 Дерек Акко 27000 Кирьят-Бялик, Израиль  
(194 Derech Acco 27000 Kiriat Bialik, Israel)

**(111) 1906**

(210) 20201902

(151) 14.04.2020

**(540)**

(220) 13.02.2020

(180) 13.02.2030

## ПОТХАН POTCHAN

(511)

03 – абразивы; антинакипины бытовые; антистатики бытовые; баллоны со сжатым воздухом для уборки и удаления пыли; бруски для полирования; бумага абразивная; бумага наждачная; бумага полировальная; вещества ароматические для отдушивания белья; вещества влагопоглощающие для посудомоечных машин; воск для пола; воск для пола, предохраняющий от скольжения; воски для полирования мебели и полов; воски полировочные; жидкости для пола, предохраняющие от скольжения; жидкости для чистки стекол, в том числе ветровых; камни шлифовальные; карбиды металлов [абразивные материалы]; кизельгур для полирования; кора мыльного дерева для стирки; корунд [абразив]; красители для белья; красители для воды в туалете; крахмал [аппрет]; крахмал для придания блеска белью; кремы для кожи, воски для кожи; кремы для полирования; крокус красный для полирования; масла, используемые как очищающие средства; масло терпентинное для обезжиривания; мел для побелки; мел для чистки; мыла; мыла дезинфицирующие; мыла дезодорирующие; мыла для оживления оттенков тканей; наждак; пасты для ремней для заточки бритв; полотно абразивное; полотно наждачное со стеклянным абразивом; препараты для замачивания белья; препараты для заточки инструментов; препараты для лощения [подкрамаливания]; препараты для обесцвечивания; препараты для полирования; препараты для придания блеска белью; препараты для придания лоска; препараты для смягчения белья при стирке; препараты для стирки; препараты для сухой чистки; препараты для удаления красок; препараты для удаления лаков; препараты для удаления паркетного воска [очищающие препараты]; препараты для удаления политуры; препараты для удаления ржавчины; препараты для чистки; препараты для чистки обоев; препараты для чистки сточных труб; препараты отбеливающие для стирки; препараты химические бытовые для оживления красок при стирке белья; продукты для наведения блеска [для полировки]; пыль алмазная [абразив]; пятновыводители; растворы для очистки; синька для обработки белья; скипидар для обезжиривания; сода для отбеливания; сода для стирки; сода для чистки; соли для отбеливания; составы для предохранения кожи [полировальные]; спирт нашатырный [моющее, очищающее средство]; средства для ухода за обувью; средства моющие, за исключением используемых для промышленных и медицинских целей; средства обезжиривающие, за исключением используемых в промышленных целях; ткань наждачная; тряпки для уборки, пропитанные моющими средствами; шампуни; шампуни для мытья комнатных животных; шампуни сухие; шкурка стеклянная; щелок содовый.

21 – губки абразивные для кожи; губки для хозяйственных целей; губки туалетные; замша для чистки; изделия щеточные; кожа для полирования; кремнезем [частично обработанный], за исключением используемого для строительных целей; материалы для придания блеска, за исключением препаратов, бумаги и камня; метелки перьевые; метлы; мочалки металлические для чистки кухонной посуды; отходы хлопчатобумажные для уборки; отходы шерстяные для уборки; очесы льняные для уборки; перчатки для домашнего хозяйства; перчатки для полирования; перчатки для садово-огородных работ; подушечки абразивные кухонные; приспособления для натирания воском неэлектрические;

скребки для чистки полов металлические; скребницы; тряпки для мытья полов; тряпки для уборки; тряпки для удаления пыли; тряпки для удаления пыли с мебели; щетки для мытья посуды; щетки для чистки емкостей; щетки для чистки ламповых стекол; щетки жесткие; щетки механические для ковров; щетки обувные; щетки половые; щетки туалетные; щетки.

35 – демонстрация товаров; информация и советы коммерческие потребителям [информация потребительская товарная]; презентация товаров на всех медиасредствах с целью розничной продажи; продвижение продаж для третьих лиц; распространение образцов; услуги снабженческие для третьих лиц [закупка и обеспечение предпринимателей товарами]; услуги магазинов оптовой и розничной продажи товаров, в том числе посредством почтовых каталогов продаж и Интернета.

### Объекты авторского права

№ п/п	Наименование объекта	ФИО автора	Дата регистрации
1	2	3	4
285	Учебное пособие «Опорные конспекты и тесты с открытой формой задания по истории искусств» (в 4 частях)	Н.К. Михеева	04.04.2019
286	Альбом авторских песен «Восторг любви» (тексты 23 песен)	В.Ф. Груценко	07.10.2019
287	Сборник текстов 87 авторских песен на тему «Любовная и гражданская лирика»	В.Ф. Груценко	21.10.2019
288	Альбом архитектурных проектов для города Тирасполя, представляющий комплект чертежей на 102 стр.	В.А. Гончаров	29.10.2019
289	Сборник текстов 55 авторских песен	В.Ф. Груценко	18.12.2019
290	Обзорная карта «Участки необвалованной поймы Кицканского лесничества с возможным застойным затоплением»	авторы: А.Н. Мунтян и А.И. Усенко Правообладатель – ГУ «Республиканский научно-исследовательский институт экологии и природных ресурсов»	10.01.2020
291	Сборник научных статей «Проблемы экологии, сохранения биоразнообразия и восстановления природных ресурсов Приднестровья»	(авторы указаны в сборнике) Правообладатель – ГУ «Республиканский научно-исследовательский институт экологии и природных ресурсов»	10.01.2020
292	Книга «Процесс над Оссаром, или заповеди, которые не были даны киммерийцам» (альтернативный взгляд на историю образования города Дубоссары)	О.А. Морозов	11.01.2020
293	Четыре авторские песни	А.И. Безницкий	25.02.2020

**ИЗВЕЩЕНИЯ**

1. Срок действия свидетельства № **157** (заявка № 00200074) с приоритетом от 16 февраля 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 16 февраля 2020 года на 10 лет.
2. Срок действия свидетельства № **159** (заявка № 00200076) с приоритетом от 16 февраля 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 16 февраля 2020 года на 10 лет.
3. Срок действия свидетельства № **158** (заявка № 00200075) с приоритетом от 16 февраля 2000 года на товарный знак продлен с 16 февраля 2020 года на 10 лет.
4. Срок действия свидетельства № **162** (заявка № 00200077) с приоритетом от 16 февраля 2000 года на товарный знак продлен с 16 февраля 2020 года на 10 лет.
5. Срок действия свидетельства № **131** (заявка № 00200020) с приоритетом от 5 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 5 января 2020 года на 10 лет.
6. Срок действия свидетельства № **132** (заявка № 00200021) с приоритетом от 5 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 5 января 2020 года на 10 лет.
7. Срок действия свидетельства № **135** (заявка № 00200024) с приоритетом от 5 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 5 января 2020 года на 10 лет.
8. Срок действия свидетельства № **136** (заявка № 00200025) с приоритетом от 5 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 5 января 2020 года на 10 лет.
9. Срок действия свидетельства № **137** (заявка № 00200029) с приоритетом от 5 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 5 января 2020 года на 10 лет.
10. Срок действия свидетельства № **138** (заявка № 00200030) с приоритетом от 11 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 11 января 2020 года на 10 лет.
11. Срок действия свидетельства № **140** (заявка № 00200032) с приоритетом от 11 января 2000 года на товарный знак восстановлен и продлен с 11 января 2020 года на 10 лет.
12. Срок действия свидетельства № **1131** (заявка № 10201085) с приоритетом от 2 апреля 2010 года на товарный знак продлен с 2 апреля 2020 года на 10 лет.
13. Срок действия свидетельства № **213** (заявка № 00200137) с приоритетом от 20 июня 2000 года на товарный знак продлен с 20 июня 2020 года на 10 лет.
14. Срок действия свидетельства № **220** (заявка № 00200144) с приоритетом от 21 июня 2000 года на товарный знак продлен с 21 июня 2020 года на 10 лет.
15. Срок действия свидетельства № **221** (заявка № 00200145), с приоритетом от 21 июня 2000 года на товарный знак продлен с 21 июня 2020 года на 10 лет.
16. Срок действия свидетельства № **223** (заявка № 00200147), с приоритетом от 21 июня 2000 года на товарный знак продлен с 21 июня 2020 года на 10 лет.

## Передача прав на использование объектов интеллектуальной собственности (договоры)

1. Передаточный акт № 126/1657 об отчуждении исключительного права на товарный знак по свидетельству № 1657 (заявка № 15201643) с приоритетом от 16.11.2015 в отношении всех товаров, указанных в свидетельстве. Дата регистрации передаточного акта – 16.04.2020. **Правообладатель** – СИБЛЭК ЛТД (SEABLACK LTD), п/я 3321, Дрейк Чемберс, Роад Таун, Тортола, Британские Виргинские Острова (P.O. Box 3321, Drack Chambers, Road Town, Tortola, Britain Virgin Islands) (VG), **правопреемник** – ООО «РЫБНАЯ КОМПАНИЯ „АКВАВИТ“ (LIMITED LIABILITY COMPANY «RYBNA KOMPANIA „AKVAVIT“»)), Украина, 68000, Одесская обл., г. Черноморск, село Бурлача Балка, ул. Центральная 1-Е (Ukraine, 68000, Odesa region, Chornomorsk city, Burlacha Balka village, Tsentralna str. 1-E).

Территория действия договора – Приднестровская Молдавская Республика.

Срок действия договора – оставшийся срок действия свидетельства.

2. Договор № 127/1909 об отчуждении исключительного права на товарный знак по свидетельству № 1909 (заявка № 20201908) с приоритетом от 06.04.2020 в отношении услуг, указанных в описании товарного знака. Дата регистрации договора – 10.06.2020. **Правообладатель** – некоммерческое партнерство «Торгово-промышленная палата Приднестровской Молдавской Республики», г. Тирасполь, ул. Ленина, д. 48, **приобретатель** – Министерство экономического развития Приднестровской Молдавской Республики, г. Тирасполь, ул. 25 Октября, д. 100.

Территория действия договора – Приднестровская Молдавская Республика.

Срок действия договора – оставшийся срок действия свидетельства.

## РЕФЕРАТЫ научно-исследовательских работ

Перед текстом реферата приводятся следующие данные по научно-исследовательским, опытно-конструкторским работам (далее НИОКР) и диссертациям:

- номер государственной регистрации и дата утверждения;
- наименование работы;
- организация – исполнитель работ;
- руководитель (исполнитель) НИОКР;
- срок выполнения работы: начало, окончание;
- библиографическое описание документа (в т. ч. индекс универсальной десятичной классификации – УДК, индекс рубрики – ИР);
- аннотация.

С отчетами НИОКР можно ознакомиться в центральной городской библиотеке г. Тирасполя.

091900362 от 24.09.2019

«Культуротворческий потенциал современного Приднестровья»

ГОУ ВПО «Приднестровский государственный институт искусств им. А.Г. Рубинштейна»

Руководитель работы: к.э.н, доцент Н.А. Голубь  
Срок: начало – 01.01.2019, окончание – 31.12.2021.  
ИР: 13, 17

Аннотация: Целями научно-исследовательской работы является оценка художественной ценности произведений приднестровских авторов в системе профессионального и самодеятельного искусства современности, а также актуализация произведений приднестровских авторов для внедрения в учебную, исполнительскую, художественную практику Приднестровья и стран ближнего и дальнего зарубежья.

Достижение целей научно-исследовательской работы осуществляется посредством применения методов теоретического и эмпирического исследования и метода умозаключения по аналогии.

Результатом исследования станут издания научно-аналитических очерков, библиографических справочников, сборников нотных текстов, публикации результатов научных исследований в научных изданиях России, Украины, Республики Беларусь и др., а также популяризация авторского творчества Приднестровья как в широких кругах населения республики, так и в культурном сообществе ближнего и дальнего зарубежья.

#### **121900363 от 20.12.2019**

##### **«Литература родного края»**

ГОУ «Приднестровский государственный университет им Т.Г. Шевченко»

Руководитель работы: доктор филол. наук, доцент С.М. Заяц

Срок: начало – 01.01.2020, окончание – 31.12.2022.

ИР: 17

Аннотация: Будет изучен и исследован историко-литературный процесс в Приднестровье XX–XXI вв.; сформирована электронная библиотека, представляющая совокупность произведений многонациональной литературы Приднестровья; разработан учебный курс «Литература родного края» а также спецкурсы «История функционирования украинского языка в Приднестровье» и «Влияние молдоязычной литературы на современную литературу ПМР»; подготовлена и издана коллективная монография, в которой будет описана систематизированная история литературы и публицистики XX–XXI вв. в ПМР; издан учебник и хрестоматии, включающие фольклорные и художественные тексты литературы Приднестровья для учащихся школ, гимназий, лицеев и высших учебных заведений ПМР.

Будут исследованы причины и факторы формирования языковой среды Приднестровья как результата исторического воздействия славянского фактора и влияния феномена Русского мира; выявлены структурные компоненты социально-коммуникативной системы Приднестровья и традиции русской и национальной ментальности в системе ценностных понятий, знаков, образов и символов феномена русскости приднестровцев как уникального культурологического явления в Приднестровье; создан социальный и художественный портрет приднестровца как личности, ценностный дискурс которой воплощается на трех языках в разностилевых и разножанровых текстах приднестровской литературы.

Будут подготовлены и изданы две монографии: «Смыслы и ценности Русского мира Приднестровья» и «Языковая среда Приднестровья: коды русской и национальной ментальности в системе аксиологических концептов, знаков образов и символов»; написаны и изданы два учебно-методических пособия «Русское слово: лингвостилистический

анализ текстов приднестровских авторов» для учителей-филологов республики и системы вузовской подготовки специалистов «Аксиологические концепты социокультурного пространства Приднестровья».

**012000364 от 08.01.2020**

**«Лингводидактическая модель обучения молдавскому языку в рамках реализации новых образовательных стандартов»**

ГОУ «Приднестровский государственный университет им Т.Г. Шевченко»

Руководитель работы: Д.А. Габужа

Срок: начало – 01.01.2020, окончание – 31.12.2024.

ИР: 16

Аннотация: В рамках реализации темы предполагается описание различных аспектов функционирования всех уровней молдавского языка в синхронии и диахронии, а также разработка и описание методических подходов к преподаванию молдавского языка в ПМР в рамках новых образовательных стандартов. В качестве основных результатов будет создание учебника и рабочей тетради по молдавскому языку как родного для 6 класса школ с молдавским языком обучения, будет разработана лингво-дидактическая концепция УМК по молдавскому языку для организаций общего образования в рамках реализации новых образовательных стандартов и с учетом языковой ситуации в Приднестровье. Исследование вопросов функционирования молдавского языка, описание особенностей его фонетической, грамматической, лексической системы является основой для создания системы обучения молдавскому языку в средней школе. В контексте введения новых образовательных стандартов возникает необходимость корректировки программы обучения молдавскому языку, а на ее основе – учебно-методического комплекса дисциплины «Молдавский язык» для школ с молдавским языком обучения.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Абрамова Валентина Феодосьевна** – канд. вет. наук, доцент кафедры ветеринарной медицины аграрно-технологического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: pmr\_atf\_veterinaria@mail.ru

**Акперов Ибрагим Акперович** – канд. мат. наук, доцент.

**Андрус Светлана Николаевна** – ассистент кафедры анатомии и общей патологии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: doktor-sme@mail.ru

**Бачу Анатолий Яковлевич** – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и санокреатологии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: tolikbacio@yahoo.com

**Ботезату Александр Антонович** – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с циклом акушерства и гинекологии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: botezatuaa@mail.ru

**Бурла Михаил Порфирович** – канд. геогр. наук, доцент, заведующий кафедрой социально-экономической географии и регионоведения естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: burla57@list.ru

**Бутенко Юрий Александрович** – ассистент кафедры хирургии с циклом онкологии, преподаватель первой категории медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко, хирург.

E-mail: medfak\_pgu@rambler.ru

**Гайирбегов Джунайди Шарамазанович** – д-р с.-х. наук, профессор кафедры зоотехнии имени профессора С.А. Лапшина,

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Аграрный институт.

E-mail: kafedra\_zoo@mail.ru

**Гарбуз Иван Филиппович** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАЕ, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: travorto.tir@mail.ru

**Гинда Елена Федоровна** – канд. с.-х. наук, доцент кафедры садоводства, защиты растений и экологии аграрно-технологического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: gherani@mail.ru

**Гребенщиков Виктор Петрович** – канд. геогр. наук, доцент кафедры общего земледения естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: grebenwik@mail.ru

**Григорьев Вениамин Юрьевич** – д-р хим. наук, зав. лабораторией количественной связи структура–активность отдела компьютерного молекулярного дизайна Института физиологически активных веществ Российской академии наук.

E-mail: beng@ipac.ac.ru

**Гроза Елена Викторовна** – канд. с.-х. наук, доцент кафедры ветеринарной медицины аграрно-технологического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: pmr\_atf\_veterinaria@mail.ru

**Ерошенкова Виктория Андреевна** – аспирантка кафедры физической географии, геологии и землеустройства естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: erosencova@mail.ru

**Игнатъев Иван Иванович** – ст. преподаватель кафедры зоологии и общей биологии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: ecospectrum@gmail.com

**Капитальчук Иван Петрович** – канд. геогр. наук, доцент кафедры физической географии, геологии и землеустройства естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: imkapital@mail.ru

**Коваль Ольга Владимировна** – врач, зав. цитологической лабораторией ГУ РКБ, г. Тирасполь.

E-mail: betal1982@mail.ru

**Ковбасюк Яна Ивановна** – и. о. зав. кафедрой терапии № 1 медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: yana\_kovbasyuk@mail.ru

**Козлова Елена Сергеевна** – ветеринарный врач колхоза ООО «Колос-Агро» Елецкого района Липецкой области, РФ

E-mail: kuznesova-05-1976@mail.ru

**Колумбин Олег Геннадьевич** – ст. преподаватель кафедры химии и методики преподавания химии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: olegkolumbin@mail.ru

**Кравченко Елена Николаевна** – доцент кафедры физической географии, геологии и землеустройства естественно-географического факультета, зав. НИЛ «Геологические ресурсы» ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: orbignella@gmail.com

**Кузнецова Дина Анатольевна** – ст. преподаватель кафедры ветеринарной медицины аграрно-технологического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: kuznesova-05-1976@mail.ru

**Листопадова Людмила Анатольевна** – специалист кафедры физиологии и санокреатологии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: ranunculus1980@gmail.com

**Литвинова Кристина Сергеевна** – студентка кафедры ветеринарной медицины

аграрно-технологического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: pmr\_atf\_veterinaria@mail.ru

**Лободин Константин Алексеевич** – д-р вет. наук, зав. кафедрой акушерства, анатомии и хирургии Факультета ветеринарной медицины и технологии животноводства Воронежского Государственного аграрного университета имени Петра I.

E-mail: konstlob1@mail.ru

**Лозовая Елена Геннадьевна** – ст. преподаватель кафедры акушерства, анатомии и хирургии Факультета ветеринарной медицины и технологии животноводства Воронежского Государственного аграрного университета имени Петра I.

E-mail: 03051997kriss@mail.ru

**Лукашева Наталья Валентиновна** – зав. лабораторией по санитарно-гигиеническим испытаниям, Республиканский центр гигиены и эпидемиологии.

E-mail: tirases@mail.ru

**Люленова Валентина Владимировна** – канд. биол. наук, зав. кафедрой фармакологии и фармацевтической химии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: lulenov@mail.ru

**Лютенко Татьяна Юрьевна** – мл. науч. сотр. НИЛ «Геологические ресурсы» ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: tanya-lutenko@mail.ru

**Маева Софья Георгиевна** – ст. преподаватель кафедры физической географии, геологии и землеустройства естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: zhelyapova.softya@mail.ru

**Малаштян Юрий Леонидович** – канд. хим. наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтической химии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: malaestean@yahoo.com

**Манджиев Дмитрий Борисович** – канд. с.-х. наук, докторант кафедры зоотехники им. профессора С.А. Лапшина ФГБОУ

ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева».

E-mail: kafedra\_zoo@mail.ru

**Медведева Наталья Леонидовна** – врач по санитарно-гигиеническим испытаниям, Республиканский центр гигиены и эпидемиологии.

E-mail: tirases@mail.ru

**Науменко Ольга Олеговна** – ст. преподаватель ГОУ «Бендерский медицинский колледж».

E-mail: naumoffa-05-1976@mail.ru

**Паскалов Юрий Степанович** – ассистент кафедры хирургических болезней с циклом акушерства и гинекологии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: yurik\_88\_1988@mail.ru

**Скоробогатова Ирина Викторовна** – ассистент кафедры терапии № 1 медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: skorobogatova.irina.89@mail.ru

**Соколов Валерий Алексеевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии № 1 медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: sokol-177@mail.ru

**Стаматова Тамара Владимировна** – преподаватель кафедры «Фармакологии и фармацевтической химии» медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: pharmchimia2016@gmail.com

**Тиньков Олег Викторович** – канд. хим. наук, заместитель начальника учебной части Военного института Министерства обороны ПМР.

E-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru

**Тихоненкова Лилия Анатольевна** – канд. биол. наук, доцент кафедры химии и методики преподавания химии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: ltikhonenkova@mail.ru

**Торлак Валентина Федоровна** – преподаватель кафедры фармакологии и фармацевтической химии» медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: valentinatorlak8@gmail.com

**Трескина Наталья Новомировна** – канд. с.-х. наук, доцент кафедры садоводства, защиты растений и экологии аграрно-технологического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: ntreskina@mail.ru

**Филипенко Елена Николаевна** – канд. биол. наук, доцент кафедры химии и методики преподавания химии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: zoologia\_pgu@mail.ru

**Филипенко Сергей Иванович** – канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой зоологии и общей биологии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: zoologia\_pgu@mail.ru

**Фус Алла Викторовна** – зав. отделением общей врачебной практики поликлиники № 1, г. Тирасполь.

E-mail: fusalla@mail.ru

**Хлебников Валерий Федорович** – д-р с.-х. наук, профессор кафедры ботаники и экологии естественно-географического факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: v-khl@yandex.ru

**Чепендюк Татьяна Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент, и. о. зав. кафедрой анатомии и общей патологии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: chependuk@mail.ru

**Чернявый Александр Михайлович** – хирург, ЦРБ г. Рыбница.

E-mail: medfak\_pgu@rambler.ru

**Швец Евгения Николаевна** – преподаватель кафедры анатомии и общей патологии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко.

E-mail: zamdekanamf@mail.ru

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Abramova Valentina Feodosievna** – candidate of veterinary sciences, associate professor of the department of veterinary medicine, faculty of agriculture and technology, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: pmr\_atf\_veterinaria@mail.ru

**Akperov Ibrahim Akperovich** – candidate of medical sciences, associate professor.

**Andrus Svetlana Nikolaevna** – assistant of the department of anatomy and general pathology of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: doktor-sme@mail.ru

**Baciu Anatolii Jacovlevich** – candidate of biological sciences, associate professor of the department of physiology and sanocreatology, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: tolikbacio@yahoo.com

**Botezatu Alexander Antonovich** – doctor of medical sciences, professor, head of the department of surgical diseases with a cycle of obstetrics and gynecology of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: botezatuaa@mail.ru

**Burla Mikhail Porfirovich** – candidate of geographical sciences, associate professor, head of the department of socio-economic geography and regional studies of natural and geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: burla57@list.ru

**Butenko Yuriy Alexandrovich** – surgeon, assistant of the department of surgery with the cycle of oncology, teacher of the first category of the faculty of medicine, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: medfak\_pgu@rambler.ru

**Chapendyuk Tatiana Anatolievna** – candidate of medical sciences, associate profes-

or, acting head of the department of anatomy and general pathology of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: chependuk@mail.ru

**Chernyavy Alexander Mikhailovich** – surgeon, Central Hospital of the city of Rybnitsa.

E-mail: medfak\_pgu@rambler.ru

**Columbin Oleg Gennadievich** – senior lecturer of the department of chemistry and methodology of chemistry teaching of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: olegkolumbin@mail.ru

**Fus Alla Victorovna** – head of the department of general medical practice, polyclinic № 1, Tiraspol.

E-mail: fusalla@mail.ru

**Garbuz Ivan Filippovich** – doctor of medical sciences, professor, corresponding member PAE, head of the department of traumatology, orthopedics and emergency medicine of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: travorto.tir@mail.ru

**Gayirbegov Dzhunaidi Sharamazanovich** – doctor of agricultural sciences, professor of the department of zootechnics named after professor S. A. Lapshin of «The national research Mordovian state University named after N.P. Ogarev».

E-mail: kafedra\_zoo@mail.ru

**Ghinda Elena Fedorovna** – candidate of agricultural sciences, associate professor of the department of horticulture, plant protection and ecology of agro-technological faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: gherani@mail.ru

**Grebenshchikov Victor Petrovich** – candidate of geological-mineralogical sci-

ences, associate professor of the department of general geography of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: grebenwik@mail.ru

**Grigoriev Veniamin Yurievich** – doctor of chemical sciences, head of the laboratory of quantitative structure-activity communication of the department of computer molecular design of the Institute of physiologically active substances of the Russian Academy of Sciences.

E-mail: beng@ipac.ac.ru

**Groza Elena Viktorovna** – candidate of agricultural sciences, associate professor of the department of veterinary medicine, faculty of agriculture and technology, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: pmr\_atf\_veterinaria@mail.ru

**Ignatiev Ivan Ivanovich** – senior lecturer of the department of zoology and general biology of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: ecospectrum@gmail.com

**Kapitalchuk Ivan Petrovich** – candidate of geographical sciences, associate professor, head of the department of physical geography, geology and land management, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: imkapital@mail.ru

**Khlebnikov Valeriy Fedorovich** – doctor of agricultural sciences, professor of botany and ecology of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: v-khl@yandex.ru

**Koval Olga Vladimirovna** – doctor, head of the cytological laboratory of the state clinical hospital of Tiraspol.

E-mail: betal1982@mail.ru

**Kovbasyuk Yana Ivanovna** – acting head of the department of therapy №1 of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: yana\_kovbasyuk@mail.ru

**Kozlova Elena Sergeevna** – veterinary of the kolkhoz LLC “Kolos-agro” of the Yeletsy district of the Lipetsk region of Russia.

E-mail: kuznecova-05-1976@mail.ru

**Kravchenko Elena Nikolaevna** – candidate of geological sciences, associate professor of the department of physical geography, geology and land management, head of the scientific laboratory «Geological resources», Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: orbignella@gmail.com

**Kuznetsova Dina Anatolievna** – senior lecturer of the department of veterinary medicine, faculty of agriculture and technology, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: kuznecova-05-1976@mail.ru

**Listopadova Lyudmila Anatolievna** – specialist of the department of physiology and sanocreatology of the natural geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: ranunculus1980@gmail.com

**Litvinova Kristina Sergeevna** – student of the department of veterinary medicine, faculty of agriculture and technology, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: 03051997kriss@mail.ru, pmr\_atf\_veterinaria@mail.ru

**Lobodin Konstantin Alekseevich** – doctor of veterinary sciences, head of the department of obstetrics, anatomy and surgery of the faculty of veterinary medicine and livestock technology, Voronezh State Agrarian University named after Peter I.

E-mail: konstlob1@mail.ru

**Lozovaya Elena Gennadievna** – senior lecturer of the department of obstetrics, anatomy and surgery of the faculty of veterinary medicine and livestock technology, Voronezh State Agrarian University named after Peter I.

E-mail: llozovaja@yandex.ru

**Lukasheva Natalia Valentinovna** – head of the laboratory for sanitary and hygienic tests, Republican Center for Hygiene and Epidemiology.

E-mail: tirases@mail.ru

**Lulenova Valentina Vladimirovna** – candidate of biological sciences, head of the department of pharmacology and pharmaceutical chemistry of the medical faculty of Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: lulenov@mail.ru

**Lutenko Tatiana Yurievna** – junior researcher of scientific laboratory «Geological resources», Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: tanya-lutenko@mail.ru

**Maeva Sofya Georgievna** – senior lecturer of the department of physical geography, geology and land management of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: zhelyapova.sofiya@mail.ru

**Malaeshtyan Iuriy Leonidovich** – candidate of chemical sciences, associate professor of the department of pharmacology and pharmacological chemistry of medical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: malaestean@yahoo.com

**Mandjiev Dmitriy Borisovich** – candidate of agricultural sciences, doctoral candidate of the department of zootechnics named after professor S.A. Lapshin of «The national research Mordovian state University named after N.P. Ogarev».

E-mail: kafedra\_zoo@mail.ru

**Medvedeva Natalia Leonidovna** – doctor of sanitary and hygienic tests, republican center for hygiene and epidemiology.

E-mail: tirases@mail.ru

**Naumenko Olga Olegovna** – senior lecturer of the state University «Bendery medical College».

E-mail: naumoffa-05-1976@mail.ru

**Paskalov Yuriy Stepanovich** – assistant of the department of surgical diseases with a cycle of obstetrics and gynecology of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: yurik\_88\_1988@mail.ru

**Philipenko Elena Nikolaevna** – candidate of biological sciences, associate professor

of the department of chemistry and methodology of chemistry teaching of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: zoologia\_pgu@mail.ru

**Philipenko Sergei Ivanovich** – candidate of biological sciences, associate professor, head of the department of zoology and general biology of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: zoologia\_pgu@mail.ru

**Shvets Evgeniya Nikolaevna** – lecturer of the department of anatomy and general pathology of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: zamdekanamf@mail.ru

**Skorobogatova Irina Viktorovna** – assistant of the department of therapy № 1 of medicine faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: skorobogatova.irina.89@mail.ru

**Sokolov Valeriy Alekseevich** – candidate of medical sciences, associate professor of the department of therapy № 1, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: sokol-177@mail.ru

**Stamatova Tamara Vladimirovna** – lecturer of the department of pharmacology and pharmaceutical chemistry of medical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: pharmchimia2016@gmail.com

**Tikhonenkova Liliya Anatolievna** – candidate of biological sciences, associate professor of the department of chemistry and methodology of chemistry teaching of natural-geographical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: ltikhonenkova@mail.ru

**Tinkov Oleg Viktorovich** – candidate of chemical sciences, deputy head of the educational department of the Military Defense Establishment of the PMR.

E-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru

**Torlak Valentina Fedorovna** – lecturer in the department of pharmacology and

pharmaceutical chemistry of medical faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: valentinatorlak8@gmail.com

**Treskina Natalia Novomirovna** – candidate of agricultural sciences, associate professor of the department of horticulture, plant protection and ecology of agro-technological

faculty, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: ntreskina@mail.ru

**Yeroshenkova Victoria Andreevna** – graduate student of the department of physical geography, geology and land management, Shevchenko State University of Pridnestrovie.

E-mail: erosencova@mail.ru

# СОДЕРЖАНИЕ

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>А.А. Ботезату, Ю.С. Паскалов.</i> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ (Обзор литературы) . . . . .	3
<i>И.Ф. Гарбуз.</i> ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КОСОЛАПОСТИ . . . . .	13
<i>И.Ф. Гарбуз.</i> ДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ АРТРАЛГИЯ У ДЕТЕЙ. . . . .	16
<i>Р.В. Окушко, К.К. Вдовиченко, Л.И. Гарбуз, В.В. Власов.</i> МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ . . . . .	19
<i>Ю.А. Бутенко, И.А. Акперов, А.М. Чернявый.</i> ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ СПАЕЧНОГО ИЛЕУСА (обзор литературы) . . . . .	30
<i>Т.А. Чепендюк, Е.Н. Швец.</i> РЕНТГЕНАНАТОМИЯ ЗУБНОЙ КРИПТЫ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ . . . . .	33
<i>С.Н. Андрус, О.В. Коваль, Т.А. Чепендюк.</i> РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОЛОГИЧЕСКИ ВЫЯВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ . . . . .	39
<i>В.А. Соколов, Я.И. Ковбасюк, А.В. Фус.</i> ПОЛИПАТИИ И ПОЛИПРАГМАЗИИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ . . . . .	43
<i>Я.И. Ковбасюк, В.А. Соколов, А.В. Фус, И.В. Скоробогатова.</i> ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. . . . .	50
<i>Л.А. Листопадова.</i> ВОСПРИЯТИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ИЗ ОКРУЖАЮЩЕГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ПИЩЕВОМ ПОВЕДЕНИИ, РЕАКЦИИ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИИ МОТИВАЦИИ. . . . .	55
<i>М.П. Бурла.</i> СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ПРИДНЕСТРОВСКОЙ МОЛДАВСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ. . . . .	61

<i>А.Я. Бачу.</i> СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ ЦЕНТРОВ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ, ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНВАЗИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕАБИЛИТАЦИИ ОСЛАБЛЕННЫХ ФУНКЦИЙ.....	69
<i>О.В. Тиньков, В.В. Люленова, В.Ю. Григорьев.</i> РАЗРАБОТКА ГИБРИДНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	77
<i>Ю.Л. Малаештян, В.В. Люленова.</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦЕВТИКЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	86
<i>Т.В. Стаматова.</i> ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ МАРКИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ГРАФИЧЕСКОЕ ОФОРМЛЕНИЕ .....	91
<i>В.Ф. Торлак.</i> ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	98

### ВЕТЕРИНАРИЯ

<i>В.Ф. Абрамова, К.С. Литвинова.</i> ПАРАЗИТОЗЫ ЖИВОТНЫХ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ПРИДНЕСТРОВЬЕ .....	106
<i>Е.Г. Лозовая, Е.С. Козлова, Д.А. Кузнецова.</i> ПРОЯВЛЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ У КОРОВ КРАСНО-ПЕСТРОЙ ПОРОДЫ В УСЛОВИЯХ ООО «КОЛОС–АГРО» ЕЛЕЦКОГО РАЙОНА ЛИПЕЦКОЙ ОБЛАСТИ РОССИИ И МЕТОДЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕПАРАТОМ СУРФАГОН.....	108
<i>Д.А. Кузнецова, К.А. Лободин, О.О. Науменко.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ПРИМАЛАКТ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОДОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ .....	114
<i>Д.Ш. Гайирбегов, Д.Б. Манджиев, Е.В. Гроза.</i> РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МАРГАНЦА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ХОЛОСТЫХ МЯСОСАЛЬНЫХ ОВЦЕМАТОК .....	119
<i>Д.Б. Манджиев, Д.Ш. Гайирбегов, Е.В. Гроза.</i> ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ КОБАЛЬТА В РАЦИОНЕ НА УСВОЕНИЕ АЗОТА БЕРЕМЕННЫМИ ОВЦЕМАТКАМИ КАЛМЫЦКОЙ ПОРОДЫ .....	125

### БИОЛОГИЯ. ХИМИЯ

<i>И.П. Капитальчук, И.И. Игнатьев, С.И. Филипенко, В.П. Гребенищikov.</i> К ВОПРОСУ ОБ ИНТЕГРИРОВАННОМ УПРАВЛЕНИИ ДНЕСТРОВСКИМИ ПАВОДКАМИ .....	130
--	-----

---

<i>И.П. Капитальчук, В.А. Ерошенкова, Н.В. Лукашева, Н.Л. Медведева.</i> О ВАРИАЦИЯХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ВОД ДНЕСТРА .....	138
---	-----

<i>О.Г. Колумбин.</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ QSAR-МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ВНЕЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКРИНИНГА РАСТВОРИМОСТИ, ЛИПОФИЛЬНОСТИ, БИОДОСТУПНОСТИ, МУТАГЕННОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ .....	143
---	-----

### **НАУКИ О ЗЕМЛЕ. СЕЛЬСКОЕ ХОЗЯЙСТВО. ЭКОЛОГИЯ**

<i>Е.Н. Кравченко, С.Г. Маева, Т.Ю. Лютенко.</i> ПАЛЕОГЕН ПРИДНЕСТРОВЬЯ .....	150
---	-----

<i>В.Ф. Хлебников, Е.Ф. Гинда, Н.Н. Трескина.</i> ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ НА СЛОЖЕНИЕ ЯГОД СТОЛОВЫХ СОРТОВ ВИНОГРАДА .....	160
--	-----

<i>Е.Н. Филипенко, С.И. Филипенко, Л.А. Тихоненкова.</i> РОЛЬ ВЫСШИХ ВОДНЫХ РАСТЕНИЙ В ПРОЦЕССАХ ОЧИЩЕНИЯ ВОДЫ КУЧУРГАНСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФИТОРЕМЕДИАЦИИ ВОДОЕМА-ОХЛАДИТЕЛЯ МОЛДАВСКОЙ ГРЭС .....	168
--	-----

### **ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ОБЪЕКТАХ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ, зарегистрированных в Министерстве юстиции Приднестровской Молдавской Республики .....	175
---	-----

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ .....	206
---------------------------	-----

Научно-методический журнал

ВЕСТНИК ПРИДНЕСТРОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
Серия: **Медико-биологические и химические науки**

Редактор *А.В. Сушкевич, М.В. Коломейчук*  
Компьютерная верстка *А.Н. Федоренко*  
Переводчик *Т.Ю. Лютенко*

ИЛ № 06150. Сер. АЮ от 21.02.02.  
Подписано в печать 18.11.20. Формат 70×100/16.  
Уч.-изд. л. 13,5. Усл. печ. л. 17,42. Заказ № 991.

Изд-во Приднестр. ун-та. 3300, г. Тирасполь, ул. Мира, 18.  
*Электронное издание*