



ЖУРНАЛ
БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ЭКОЛОГИЯ

JOURNAL
OF THE BELARUSIAN STATE UNIVERSITY

ECOLOGY

Издается с сентября 2017 г.
(до 2017 г. – «Экологический вестник»)
Выходит 1 раз в квартал

4

2020

МИНСК
БГУ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор	МАСКЕВИЧ С. А. – доктор физико-математических наук, профессор; директор Международного государственного экологического института имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: direktor@iseu.by
Заместитель главного редактора	ГЕРМЕНЧУК М. Г. – кандидат технических наук, доцент; заместитель директора по научной работе Международного государственного экологического института имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: germenchuk@iseu.by
Ответственный секретарь	ЛОЗИНСКАЯ О. В. – старший преподаватель кафедры общей биологии и генетики Международного государственного экологического института имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: aroimia@rambler.ru
Батян А. Н.	Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь.
Голубев А. П.	Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь.
Головатый С. Е.	Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь.
Гричик В. В.	Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь.
Дардынская И. В.	Центр всемирного здоровья «Великие озера», Чикаго, США.
Зафранская М. М.	Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь.
Кильчевский А. В.	Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь.
Коровин Ю. А.	Обнинский институт атомной энергетики – Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Обнинск, Россия.
Ленгфельдер Э.	Радиологический институт здоровья и окружающей среды имени Отто Хуга, Мюнхен, Германия.
Либератос Г.	Афинский технический университет, Афины, Греция.
Логинов В. Ф.	Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь.
Медведев С. В.	ГНУ «Объединенный институт проблем информатики» Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.
Степанов С. А.	Международный независимый эколого-политологический университет, Москва, Россия.
Стожаров А. Н.	Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь.
Тарутин И. Г.	ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова», Минск, Беларусь.

EDITORIAL BOARD

- Editor-in-chief** **MASKEVICH S. A.**, doctor of science (physics and mathematics), professor; director of the International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus.
E-mail: direktor@iseu.by
- Deputy editor-in-chief** **GERMENCHUK M. G.**, PhD (engineering), docent; deputy director for research of the International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus.
E-mail: germenchuk@iseu.by
- Executive secretary** **LOZINSKAYA O. V.**, senior lecturer at the department of general biology and genetics of the International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University.
E-mail: aromia@rambler.ru
-
- Batyan A. N.** International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus.
- Golubev A. P.** International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus.
- Golovaty S. E.** International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus.
- Grichik V. V.** Belarusian State University, Minsk, Belarus
- Dardynskaya I. V.** Great Lakes Center for Occupational and Environmental Safety and Health, Chicago, USA.
- Zafranskaya M. M.** International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus.
- Kilchevsky A. V.** National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.
- Korovin Y. A.** Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia.
- Lengfelder E.** Otto Hug Radiological Institute for Health and Environment, Munich, Germany.
- Lyberatos G.** Athens Technical University, Athens, Greece.
- Loginov V. F.** National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.
- Medvedev S. V.** The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.
- Stepanov S. A.** International Independent Ecological and Political University, Moscow, Russia.
- Stozharov A. N.** Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.
- Tarutin I. G.** N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus.

СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

SOCIAL AND ENVIRONMENTAL PROBLEMS OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT

УДК 614.8+378.147

БЕЗОПАСНОСТЬ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА КАК СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

Т. В. ДАШКЕВИЧ¹⁾, Е. С. БОГАЧЕВА¹⁾

¹⁾Международный государственный институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Актуализируется проблема безопасности жизнедеятельности и формирование ее культуры у специалистов. В современном мире с развитием технологий увеличивается потребность в профессионалах, которые владеют знаниями в области устойчивого развития, способны обеспечивать безопасную реализацию любого вида деятельности, оценку рисков и масштабов последствий, опираясь на предыдущий опыт при принятии ошибочных решений. Отдельное внимание уделено образовательным технологиям формирования у студентов учреждений высшего образования компетенций безопасной жизнедеятельности в современных условиях.

Ключевые слова: безопасность жизнедеятельности; культура безопасности; образовательные технологии; кейс-метод; компетенции.

Образец цитирования:

Дашкевич ТВ, Богачева ЕС. Безопасность жизнедеятельности человека как способ формирования профессиональных компетенций для целей устойчивого развития. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2020;4:4–9.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-4-9>

For citation:

Dashkevich TV, Bogacheva ES. Human life safety as the method for forming professional competencies for sustainable development. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:4–9. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-4-9>

Авторы:

Татьяна Владимировна Дашкевич – магистр технических наук, старший преподаватель кафедры ядерной и радиационной безопасности.

Екатерина Сергеевна Богачева – магистр технических наук, старший преподаватель кафедры ядерной и радиационной безопасности.

Authors:

Tatsiana V. Dashkevich, master of engineering sciences, senior lecturer at the department of nuclear and radiation safety.
dashkevich.tv@gmail.com

Ekaterina S. Bogacheva, master of engineering sciences, senior lecturer at the department of nuclear and radiation safety.
ekaterina.boga4eva@gmail.com

HUMAN LIFE SAFETY AS THE METHOD FOR FORMING PROFESSIONAL COMPETENCIES FOR SUSTAINABLE DEVELOPMENT

T. V. DASHKEVICH^a, E. S. BOGACHEVA^a

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daiŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

Corresponding author: T. Dashkevich (dashkevich.tv@gmail.com)

The article discusses the relevance of studying safety problems and the formation of a safety culture for specialists. In the modern world, with the development of technologies, the need for specialists who have knowledge in the field of sustainable development, are able to ensure the safe implementation of any type of activity, assess the risks and scale of consequences, including analyzing the previous experience of mistakes and wrong decisions, increases. Special attention is paid to educational technologies for the formation of the competencies of safe life in students of higher education institutions in modern conditions.

Keywords: life safety; safety culture; educational technologies; case-method; competencies.

Введение

Научно-технический прогресс сопровождается наращиванием масштабов материального производства и других сфер деятельности, что неизменно приводит к негативным изменениям окружающей среды и условий жизни человека. С одной стороны, биологическое взаимодействие активно замещается процессами физического и химического взаимодействия, с другой – ускоряется ритм жизни, изменяется психоэмоциональная обстановка труда и быта разных групп населения (профессиональных, возрастных, социальных).

Современный человек на протяжении своей жизни постоянно перемещается в системе «человек – среда обитания» и в течение суток может находиться в различных средах (социальной, производственной, городской, бытовой, природной). Каждая среда в той или иной степени воздействуют на человека, равно как и деятельность людей оказывает влияние на окружающую среду. Это влияние может носить как положительный (позитивный), так и отрицательный (негативный) характер. Наиболее выраженные техногенные изменения качественных и количественных характеристик среды проявляются в производственной сфере, являющейся наиболее значимой в профессиональной трудовой деятельности людей. Развитие производства сопровождается ростом числа и повышением уровня опасных и вредных факторов для жизнедеятельности человека. Практический опыт свидетельствует о том, что ни в одном виде деятельности невозможно достичь абсолютной безопасности, поскольку любая деятельность потенциально опасна. В наибольшей степени негативные воздействия проявляются в чрезвычайных ситуациях, возникающих в среде обитания.

В современном мире человек достиг высокого уровня развития технологий, что требует таких знаний, которые обеспечат безопасную реализацию любого вида деятельности, понимание целей, оценку рисков и масштабов последствий как результата ошибочных действий и принятия неверных решений. Мир опасностей в техносфере непрерывно нарастает, а методы и средства защиты от них создаются и совершенствуются со значительным опозданием [1]:

1. Человек не придает приоритетное значение информации, которая носит вероятностный характер.
2. Проблемы безопасности оцениваются по конечному результату воздействия негативных факторов – числу жертв, потерям качества компонент биосферы, материальному ущербу.
3. Защитные мероприятия, сформулированные на такой основе, оказываются несвоевременными и недостаточно эффективными.

В данном аспекте особое значение имеет анализ источников и причин возникновения опасностей, связанных с планированием и проведением производственной, хозяйственной и иных видов деятельности. Анализ опасностей – это выявление нежелательных событий, влекущих за собой их реализацию, анализ механизмов возникновения подобных событий и, как правило, оценку масштаба, величины и вероятности любого из них, способного оказать поражающее действие. Методы анализа опасностей включают: предварительный анализ опасностей, анализ последствий отказов, опасностей с помощью «дерева» причин, опасностей с помощью «дерева» последствий, опасностей методом потенциальных отклонений, анализ ошибок персонала, причинно-следственный анализ.

Реализация этих задач обусловила необходимость разработки специальной области научных знаний – «безопасность жизнедеятельности», которая изучает опасности производственной, бытовой, городской и природной среды как в повседневной жизни, так и в условиях чрезвычайных ситуаций техногенного и природного происхождения.

Материалы и методы исследования

В широком смысле термин «безопасность жизнедеятельности» можно определить как науку об оптимальном взаимодействии человека со средой обитания. «Безопасность жизнедеятельности человека» обобщает многие данные, положения, выводы, полученные в рамках соответствующих научных направлений, и служит, таким образом, методологической базой для решения конкретных вопросов в области безопасности труда, экологической безопасности, безопасности в чрезвычайных ситуациях. Кроме этого, она интегрирует в себе элементы таких наук, как физика, химия, теория надежности, физиология, гигиена, эргономика, инженерная психология, специальных разделов математики (алгебра логики, теория вероятностей, математическая статистика, теория катастроф).

Основные цели и задачи безопасности жизнедеятельности как учебной дисциплины непосредственно вытекают из ранее сказанного. Сюда относятся освоение студентами теоретических, организационно-правовых и методических основ обеспечения безопасности жизнедеятельности, а также формирование мировоззрения и воспитание у студентов ответственности за последствия своей будущей профессиональной деятельности (культуры безопасности). Важной целью являются приобретение знаний по идентификации опасностей в различных условиях жизни и деятельности человека и выработка практических навыков в принятии решений по защите населения и материальных ценностей от воздействия негативных факторов среды обитания и ликвидации их последствий. Особое внимание в процессе обучения необходимо уделить формированию потребности в постоянном расширении и углублении знаний по проблемам обеспечения безопасности жизнедеятельности в современных условиях (практический опыт), развитию личностных качеств, готовности к самоконтролю в опасных ситуациях.

Особую актуальность изучение проблем безопасности жизнедеятельности и формирование культуры безопасности приобрело в последние десятилетия, что связано с размещением отраслей производства в определенных регионах планеты и повышенной мобильностью человеческих ресурсов. Эти факторы наряду со многими другими вносят вклад в глобальный кризис биосферы. Ранее человек мог жить и работать в одном населенном пункте (регионе) и редко выезжать за его пределы, следовательно, и потенциальный круг опасностей в системе «человек–среда обитания» был более прогнозируемым. Сейчас большую популярность приобретает удаленная работа, аутсорсинг, «зимовка» в теплых странах, что позволяет работнику не привязываться к одному месту жительства, но и влечет определенные последствия. С одной стороны, человек, который кардинально меняет территорию проживания, первоначально может не знать многих особенностей, характерных для данной территории, правил поведения в чрезвычайной ситуации и, соответственно, ему не хватает опыта учесть факторы и источники формирования опасностей. Например, территории, где достаточно часто происходят землетрясения, формируются тайфуны или возникает явление «обратного течения» в океане. С другой стороны, при организации производственно-хозяйственной деятельности и анализе опасностей также необходимо учитывать особенности региона размещения производства.

При изучении дисциплины «Безопасность жизнедеятельности» с целью определения первоначального уровня знаний в сфере комплексной безопасности, а также степени сформированности компетенций безопасности жизнедеятельности студентов были разработаны вопросы для проведения анкетирования.

Анкета содержала ряд вопросов, направленных на уточнение вида и особенностей чрезвычайных ситуаций, имеющих место на территории Республики Беларусь:

1. Какие из природных чрезвычайных ситуаций, на Ваш взгляд, наиболее возможны на территории Республики Беларусь?
2. Как Вы думаете, чем обусловлена реализация именно таких природных явлений?
3. Какие из техногенных чрезвычайных ситуаций, на Ваш взгляд, наиболее возможны на территории Республики Беларусь?
4. Как Вы думаете, чем обусловлена реализация именно таких техногенных явлений?
5. Какие из экологических чрезвычайных ситуаций, на Ваш взгляд, наиболее возможны на территории Республики Беларусь?
6. Как Вы думаете, чем обусловлена реализация именно таких экологических процессов?
7. Какие из социальных чрезвычайных ситуаций, на Ваш взгляд, наиболее возможны на территории Республики Беларусь?
8. Как Вы думаете, чем обусловлена реализация именно таких социальных явлений?
9. Как Вы считаете, защищены ли предприятия и учреждения, расположенные на территории Республики Беларусь, от поражающих факторов различных видов чрезвычайных ситуаций?
10. Как Вы считаете, знания, полученные при изучении дисциплины «Безопасность жизнедеятельности», будут ли востребованы в Вашей профессиональной деятельности и в экстремальных жизненных ситуациях?

Также студентам было предложено оценить по 10-балльной шкале свои умения действовать в вышеперечисленных чрезвычайных ситуациях.

В среднем студенты оценивали свое умение действовать в различных видах чрезвычайных ситуаций от 4 до 9 баллов.

Среди причин чрезвычайных ситуаций техногенного, экологического, социального характера самыми популярными ответами среди студентов были человеческий фактор, халатность, низкая квалификация персонала, ошибки проектирования.

Анкетирование проводилось среди студентов специальностей «Ядерная и радиационная безопасность», «Информационные системы и технологии», «Природоохранная деятельность», «Медицинская физика», «Медицинская экология», «Медико-биологическое дело» [2].

Как показали результаты анкетирования, в начале прохождения дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека» студенты с трудом приводят примеры социальных, природных чрезвычайных ситуаций для Республики Беларусь и в целом по всему миру, не могут адекватно оценить свое умение действовать в различных чрезвычайных ситуациях. Также анализ ответов студентов демонстрирует тот факт, что чем слабее знания студента в области рисков возникновения чрезвычайных ситуаций, в сфере комплексной безопасности, тем меньше ожиданий от освоения дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека», то есть студенты не видят пользы от дисциплины для своей профессиональной деятельности и других жизненных ситуаций. Подавляющее большинство из них считает, что никогда не окажется в достаточно серьезной ситуации, которая может представлять угрозу жизни и здоровью. Однако необходимо заметить, что уже после проведения нескольких занятий заинтересованность студентов дисциплиной «Безопасность жизнедеятельности человека» значительно возрастает по мере увеличения их осведомленности в области чрезвычайных ситуаций различного характера. Наблюдалось желание студентов качественно и с определенной долей творчества выполнять самостоятельную работу [2].

Занятия со студентами организовывались с использованием различных форм обучения: лекция-дискуссия, анализ конкретных ситуаций на практических занятиях, демонстрация и др. Кроме того, на лекционных занятиях с помощью мультимедиа-проектора осуществлялся показ видеоматериалов по дисциплине «Безопасность жизнедеятельности человека» – документальных и научно-популярных фильмов, а также демонстрировались фрагменты видеоинструктажей по тем или иным видам безопасности. Это в значительной мере помогает как преподавателю, так и студентам на занятиях и при внеаудиторной работе. Преследуемой целью является не только усвоение предметных знаний студентами, но и развитие у них коммуникативных навыков, мотивации, умение работать с информационными технологиями, работать и сотрудничать в группах.

Примером реализации практического занятия в форме анализа конкретных ситуаций можно привести тему «Смерчи и ураганы». Преподаватель подобрал материалы для составления теоретической основы ситуационной задачи (кейса). Для студентов были разработаны вопросы и задания, касающиеся рассматриваемой природной чрезвычайной ситуации. Основные функции преподавателя управляющие, поэтому необходимо планировать время на организацию самостоятельной деятельности студентов по изучению теоретической части и собственную консультирующую работу.

Дидактический материал по названной теме содержал текстовые материалы по разделам:

- смерчи;
- ураганы;
- правила поведения при ураганах, штормах, шквалах, бурях, смерчах, метелях и снежных заносах;
- получив штормовое предупреждение, выполните установленные правила после начала урагана.

Студентам был предоставлен видеоматериал в виде документальных съемок:

- смерч в Минске в районе Запорожской площади 29 мая 2019 г.;
- смерч в Витебской области 11 июля 2016 г.;
- ураганы 24 мая и 18 августа 2018 г.

Задание к анализу конкретной ситуации:

1. Укажите вид чрезвычайной ситуации.
 2. Перечислите поражающие факторы данного стихийного бедствия.
 3. Определите структуру санитарных потерь.
 4. Опишите алгоритм поведения в случае данного стихийного бедствия в различных ситуациях (во время стихийного бедствия Вы оказались на улице, в транспорте, в помещении).
 5. Проанализируйте действия людей, находившихся в зоне действия чрезвычайной ситуации.
- Каковыми должны быть действия населения при угрозе урагана или смерча:
- 1) принять меры противопожарной безопасности;
 - 2) закрыть чердачные и вентиляционные люки и отверстия;
 - 3) закрыть окна и форточки, стекла укрепить полосками бумаги или скотчем;
 - 4) закрепить все, что может быть унесено ураганом;
 - 5) укрыться в прочном надежном укрытии (подвал, внутреннее помещение – ванна, санузел и т. д.);

б) уехать в другой населенный пункт.

Вы находитесь на открытой местности (поле), и приближается ураган или смерч. Ваши действия:

- 1) остановитесь на месте и будете ждать, когда ураган или смерч пройдут;
- 2) побежите по ветру, стараясь достичь укрытия;
- 3) укроетесь в канаве, яме или овраге;
- 4) ляжете на дно углубления, плотно прижметесь к земле, закрыв голову руками.

Анализ ответов студентов до освоения теоретического материала по заявленной теме и просмотра видеоматериала показали, что студенты не могут перечислить поражающие факторы и санитарные потери, поскольку им не вполне ясна сама суть данных понятий.

Далее студентам было предоставлено время для изучения подготовленных преподавателем материалов. После чего последовало обсуждение с комментариями преподавателя, повторно были выполнены задания к кейсу. Наблюдение за студентами в процессе их работы показало, что изучение и анализ конкретной ситуации (в данном случае природной чрезвычайной ситуации – смерчей на территории Республики Беларусь) значительно повысили уровень их знаний о самом явлении и поведении в случае возникновения названной чрезвычайной ситуации.

Результаты проведенного практического занятия являются вкладом в формирование компетенции «правильно действовать в условиях чрезвычайных ситуаций и принимать соответствующие решения» из раздела дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека».

С целью формирования компетенции из раздела «Требования к профессиональным компетенциям специалиста» (производственная деятельность) – ПК-7, разработаны планы аварийного реагирования на случай возможных аварий на ядерных объектах и объектах с источниками ионизирующего излучения. Со студентами было проведено практическое занятие с использованием анализа ситуационной задачи «Радиоактивное загрязнение в Гоянии». В качестве теоретической основы были выбраны информационные бюллетени Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) «Руха 6: школа для всего мира», «Источники излучения: уроки Гоянии», отчет МАГАТЭ «THE RADIOLOGICAL ACCIDENT IN GOIANIA». Студенты самостоятельно изучали предложенные материалы. В рамках практического занятия было организовано обсуждение и анализ данного инцидента:

1. К какому типу катастроф следует отнести данную ЧС?
2. Укажите виды поражений, имеющие место при данной аварии?
3. Назовите ошибки персонала, которые привели к возникновению ЧС.
4. Проанализируйте проектные ошибки, сделавшие возможной реализацию инцидента.
5. Предложите варианты, как учесть опыт масштабного радиоактивного загрязнения в Гоянии при использовании источников ионизирующего излучения в промышленности и медицине, обоснуйте необходимость отслеживания источников ионизирующего излучения с момента их создания и до момента утилизации, а также предупреждения любых контактов с гражданским населением.

В рамках освоения дисциплины, отдельной темой выделен вопрос психологии поведения в различных чрезвычайных ситуациях, где обсуждаются требования для руководящих должностей, вопросы формирования ответственности за подчиненных, поведение на рабочем месте в случае реализации воздействия опасных и поражающих факторов.

В качестве промежуточного результата применения вышеуказанных педагогических технологий и подходов можно использовать:

– кейс-технологии, которые значительно повышают интерес к изучаемой дисциплине и мотивацию к ее освоению. При проведении рефлексии большинство обучающихся отдало предпочтение кейс-технологиям как альтернативе традиционной форме обучения;

– практические занятия в виде анализа ситуационных задач, на которых обучающиеся высказывают свое мнение в решении предложенной проблемы, дают объективную оценку как своей деятельности, так и деятельности своих коллег.

Однако следует упомянуть и трудности со стороны преподавателя в организации учебных занятий в форме кейс-технологии. Среди них большие затраты на копирование материалов для занятий, недостаточная подготовка студентов к самостоятельной работе, значительные трудозатраты при структурировании теоретического материала, переработка большого количества иллюстративного материала.

Опыт проведения занятий по безопасности жизнедеятельности человека в форме анализа конкретных ситуаций (кейс-метода) показал перспективность этой образовательной технологии.

При изучении упомянутой дисциплины по кейс-методу необходимы следующие условия:

- 1) четкая организация учебного процесса;
- 2) сочетание словесных и наглядных методов;
- 3) вовлечение студентов в различные виды самостоятельной деятельности;
- 4) стимулирование мотивации студентов.

Следует отметить, что в процессе обучения возникают следующие противоречия:

- чем больше требований предъявляет образовательный стандарт, тем больше разрыв между сильными и слабыми студентами;
- процесс обучения должен быть направлен на формирование способности студента самостоятельно размышлять и рассуждать, а не только воспринимать отработанные мыслительные действия преподавателя.

Заключение

Цели и задачи безопасности жизнедеятельности как учебной дисциплины включают освоение студентами теоретических, организационно-правовых и методических основ обеспечения безопасности жизнедеятельности, а также формирование культуры безопасности. В процессе обучения необходимо создавать условия для приобретения студентами опыта использования полученных знаний и умений, формирования требуемых компетенций, увеличение доли их самостоятельной работы.

Кейс-технология при применении ее в учебном процессе интересна и эффективна. Она относится к интерактивным методам обучения, требующим сложной и сосредоточенной работы как преподавателя, так и студентов. Таким образом, вдумчивая самостоятельная работа обеспечивает эффективное развитие компетентности студентов, будущих профессионалов.

Как показывает опыт, данный метод вполне может быть применен при изучении дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека». Кейс-технология ориентирована на достижение конечного результата, то есть получение теоретических знаний, практических навыков и умений, формирование компетенций, соответствующих требованиям образовательных стандартов и, как следствие, воспитание культуры безопасности будущих специалистов.

Библиографические ссылки

1. Белов СВ. *Безопасность жизнедеятельности и защита окружающей среды*. Москва: Юрай; 2011. 680 с.
2. Занько НГ, Малаян КР, Русак ОН. *Безопасность жизнедеятельности*. Москва; Краснодар : Лань; 2010. 672 с.
3. Цепелев ВС. *Безопасность жизнедеятельности в техносфере*. Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ-УПИ; 2008. 112 с.
4. Волкова АА, Шишкунев ВГ, Тягунов ГВ. *Безопасность жизнедеятельности*. Екатеринбург : УМЦ УПИ; 2013. 233 с.
5. Свиридова НВ. *Безопасность жизнедеятельности: Конспект лекций в терминах и определениях для студентов строительных специальностей*. Красноярск, 2008. 164 с.
6. Дашкевич ТВ, Богачева ЕС. Анкетирование как средство диагностики у обучающихся исходного уровня знаний и умений в области безопасности жизнедеятельности В: *Обеспечение безопасности жизнедеятельности: проблемы и перспективы. Материалы XIV международной научно-практической конференции курсантов (студентов), слушателей и адъюнктов (аспирантов, соискателей), ученых*. Минск: УГЗ; 2020. Том 2. с. 159.
7. Безбородова Ю. Кейс-метод. *Высшее образование в России*. 2008;8:163–165.
8. Еремин АС. Обеспечение учебной работы с использованием кейс-метода. *Инновации в образовании*. 201;4:77–90.
9. Погребельная НИ. Кейс-метод как условие формирования исследовательских способностей студентов вуза. *Наука и школа*. 2008;1:73–76.
10. Радиационная авария в Гоянии. В: *Доклад МАГАТЭ*. Вена: [б. и.]; 1989. 178 с.

References

1. Belov SV. *Bezopasnost zhiznedejatelnosti i zashchita okruzhajushchey sredy* [Safety of vital activity and environmental protection]. Moscow: Yuray; 2011. 680 p. Russian.
2. Zanko NG, Malayan KR, Rusak ON. *Bezopasnost zhiznedejatelnosti* [Safety of life]. Moscow; Krasnodar, 2010. 672 p. Russian.
3. Tsepelev VS. *Bezopasnost zhiznedejatelnosti v tekhnosfere* [Safety of life in the technosphere]. Ekaterinburg: GOU VPO USTU-UPU; 2008. 112 p. Russian.
4. Volkova AA, Shishkunov VG, Tyagunov GV. *Bezopasnost zhiznedejatelnosti* [Safety of life]. Yekaterinburg: UMTs UPI, 2013. 233 p. Russian.
5. Sviridova NV. *Bezopasnost zhiznedejatelnosti* [Safety of life]. Krasnoyarsk: SFU. IGURE; 2008. 164 p. Russian.
6. Dashkevich TV, Bogacheva ES. Questioning as a diagnostic tool for students of the initial level of knowledge and skills in the field of life safety. V: *Obespechenie bezopasnosti zhiznedejatelnosti hroblemy i perspektivy. Materialy XIV nauchno-prakticheskoy konferentsii kursantov (studentov), slushateley i adjunktov (aspirantov, soiskateley), uchenykh* [In: Life safety: problems and prospects: collection of articles. Materials of the XIV international scientific-practical conference of cadets (students), listeners and adjuncts (graduate students, applicants) of scientists]. Minsk: UGZ; 2020. Part 2. p. 159. Russian.
7. Bezborodova Yu. Case-method. *Vysshee obrazovanie v Rossii* [Higher education in Russia]. 2008;8:163–165. Russian.
8. Eremin AS. Provision of educational work using the case method. *Innovatsii v obrazovanii* [Innovations in education]. 2010;4:77–90. Russian.
9. Pogrebelnaya NI. Case-method as a condition for the formation of the research abilities of university students. *Nauka i shkola* [Science and school]. 2008;1:73–76. Russian.
10. Radiation accident in Goiânia. V: *Doklad VAGATE* [In: Report IAEA]. Vienna: [publisher unknown]; 1989. 178 p. Russian.

ИЗУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ЭКОСИСТЕМ

THE STUDY AND REHABILITATION OF ECOSYSTEMS

УДК 582.47:634.0.56(476)

АДАПТАЦИЯ СОСНЫ (*PINUS SYLVESTRIS*) К СОВРЕМЕННЫМ ЭКОЛОГИЧЕСКИМ РЕАЛИЯМ В БЕЛОРУССКОМ ПОЛЕСЬЕ

Е. В. МАТЮШЕВСКАЯ¹⁾, В. Н. КИСЕЛЕВ¹⁾, А. Е. ЯРОТОВ¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет,
пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Показаны результаты исследования современного состояния сосны (*Pinus sylvestris*) на Белорусском Полесье после завершения мелиоративного освоения болот и заболоченных земель в сельскохозяйственных целях. Особую остроту приобрела проблема ее адаптации к изменившимся гидрогеологическим реалиям полугидроморфного песчаного эдафотоп в изменяющихся климатических условиях. В качестве выявления ее адаптационных способностей использован максимальный, средний и минимальный радиальный прирост современных поколений сосны в Белорусском Полесье. Доказано, что адаптация сосны к изменяющимся климатическим условиям после завершения

Образец цитирования:

Матюшевская ЕВ, Киселев ВН, Яротав АЕ. Адаптация сосны (*Pinus sylvestris*) к современным экологическим реалиям в Белорусском Полесье. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2020;4:10–18.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-10-18>

For citation:

Matsiushevskaya KV, Kisialiou V N, Jarotau AY. Adaptation of scots pine (*Pinus sylvestris*) to modern environmental realities in the Belarusian Polesie. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:10–18. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-10-18>

Авторы:

Екатерина Викторовна Матюшевская – кандидат географических наук, доцент; заведующий кафедрой физической географии мира и образовательных технологий.

Виктор Никифорович Киселев – доктор географических наук, профессор; научный консультант кафедры физической географии мира и образовательных технологий.

Алексей Евгеньевич Яротав – кандидат географических наук; доцент кафедры физической географии мира и образовательных технологий.

Authors:

Katsiaryna V. Matsiushevskaya, PhD (geography), docent; head of the department of physical geography of the world and educational technologies.

katerina.vn@gmail.com

Victor N. Kisialiou, doctor of science (geography), full professor; scientific consultant of the Department of physical geography of the world and educational technologies.

kiselev-vn@yandex.ru

Alaksey Ya. Jarotau, PhD (geography), docent; associate professor at the department of physical geography of the world and educational technologies.

dehrono@mail.ru

осушительной мелиорации выразилась в снижении радиального прироста во второй половине XX в. и в начале XXI в. Установлено, что при чувствительности к изменчивости условий увлажнения полугидроморфного эдафотопы как атмосферными осадками, так и грунтовыми водами, сосняк черничный демонстрирует большую адаптационную приспособляемость к изменившемуся почвенно-грунтовому водному фактору после осушительной мелиорации в динамичных климатических условиях в Белорусском Полесье. Выявлено, что потенциальные возможности для нарастания стволовой массы (максимального, среднего и минимального радиального прироста) деревьев сосняка черничного сокращаются в 1,5 раза при понижении грунтовых вод до 1,6–2,0 м от исходного уровня 0,35–0,5 м. Отмечено, что оптимальным для древостоя является майский уровень грунтовых вод 0,6 м, хотя не исключается его угнетение при обильных атмосферных осадках.

Ключевые слова: Белорусское Полесье; сосна; адаптация; климат; мелиорация; радиальный прирост.

ADAPTATION OF SCOTS PINE (PINUS SYLVESTRIS) TO MODERN ENVIRONMENTAL REALITIES IN THE BELARUSIAN POLESIE

K. V. MATSIUSHEVSKAYA^a, V. N. KISIALIOU^a, A. YA. JAROTAU^a

^aBelarusian State University,
4 Niezaliežnasci Avenue, 220030 Minsk, Belarus
Corresponding author: K. V. Matsiusheuskaya (katerina.vm@gmail.com)

The results of a study of the current state of pine (*Pinus sylvestris*) in the Belarusian Polesie after the completion of reclamation development of swamps and wetlands for agricultural purposes are shown. The problem of its adaptation to the changed hydrogeological realities of a semihydromorphic sand edaphotope in changing climatic conditions has become particularly acute. The maximum, average and minimum tree-ring growth of modern generations of pine in the Belarusian Polesie was used to identify its adaptive abilities. It is proved that the adaptation of pine trees to changing climatic conditions after the completion of drainage reclamation resulted in a decrease in tree-ring growth in the second half of the twentieth century and in the beginning of the twenty-first century. It was found that sensitive to the variability of the conditions of humidification of the semihydromorphic edaphotope, both by atmospheric precipitation and ground water, blueberry pine forest demonstrates greater adaptive adaptability to the changed soil-ground water factor after drainage reclamation in dynamic climatic conditions in the Belarusian Polesie. It was found that the potential for stem mass growth (maximum, average and minimum tree-ring growth) of blueberry pine forest trees is reduced by 1.5 times when the ground water is lowered to 1.6–2.0 m from the initial level of 0.35–0.5 m. It is noted that the May ground water level of 0.6 m is optimal for the stand, although its suppression is not excluded during heavy precipitation.

Keywords: Belarusian Polesie; pine; adaptation; climate; land reclamation; tree-ring growth.

Введение

Современные напряженные экологические реалии Белорусского Полесья, являющегося самым южным лесо-болотным сегментом европейских полесий, которые отражены в состоянии его лесного фонда, имеют достаточно длительную историю своего возникновения. Они – порождение почти трехвековой практически повсеместной вырубке лесов и крупномасштабной осушительной мелиорации (после аварии на Чернобыльской АЭС добавилось радиоактивное загрязнение). Колонизация Россией Причерноморья, потребность Черноморского флота и экспорт леса на лесотоварные биржи в Сардинии, Мальте и Марселе – основные причины истощения к середине XIX в. лесных ресурсов Полесья – одного из ведущих лесопромышленных районов России [1].

Начиная с этого времени нарастание экологических проблем Полесья происходило в несколько этапов. После вырубки лесов вдоль рек и уже существовавших каналов возникла необходимость в дополнительных лесосплавных каналах. Эту задачу решила Западная экспедиция И. И. Жилинского по осушению болот (1873–1898 гг.), одновременно создав предпосылки для развития сельского хозяйства. Не имевшая в мире аналогов по масштабам осушительная мелиорация в Полесье породила острую дискуссию о ее последствиях для самого региона, водности Днепра и климата земледельческой части европейской России [2].

Возобновившаяся в первом десятилетии XX в. вырубка лесов и осушительная мелиорация имели значительно меньшие масштабы, которые увеличились в 1920–1930 гг.

Взросшее до предела эксплуатация лесных ресурсов, начавшаяся с 1945 г. (для восстановления народного хозяйства Белоруссии и Украины), интенсификация использования освоенных болот и заболоченных земель в сельскохозяйственных целях, обострило возникшие экологические проблемы в результате

крупномасштабной водно-земельной мелиорации, вырубкой лесов и потерей истощенных сельскохозяйственных угодий («сырых песков»), оказавшихся в зоне снижения приповерхностных грунтовых вод [3].

Одной из наиболее значимых возникла проблема адаптации формации сосны – важнейшей лесообразующей породы в регионе к изменившимся гидрогеологическим условиям произрастания в современной климатической динамике. Ведущее положение в ней занимает сосняк черничный на полугидроморфном эдфотопе, наиболее подверженном изменению глубины залегания приповерхностных грунтовых вод. Цель исследования заключалась в выяснении причин изменчивости его стволовой продуктивности после завершения мелиоративных работ в изменяющихся погодно-климатических условиях.

Материалы и методы исследования

Для выявления состояния и ресурсного потенциала в нарастании стволовой массы сосняка черничного привлечен текущий максимальный, средний и минимальный радиальный прирост 75 образцов (кернов), отобранных деревьев при исключении их взаимного влияния на высоте 1,3 м у насаждений на песчаных междуречьях канализированных рек Ипы, Виши, Тремли и Нератовки (Октябрьский и Светлогорский лесхозы) с удалением до 1,0 км от используемых в сельском хозяйстве осушенных земель. Они объединены в разновозрастные серии: в возрасте 145 лет – 17 образцов (диаметр 56–72 см), 115 – 20 (40–52 см), 95 – 10 (20–28 см), 75 – 16 (34–40 см) и 65 лет – 12 (34–40 см). Генерация этих современных поколений древостоя прямо или косвенно связана со временем осушения болот и рубок леса: в возрасте 145 лет – в 1873–1878 гг., 115 лет – в 1901–1910 гг., 95 лет – в 1920–1930 гг., 75 и 65 лет – после 1945 г.

Водно-земельные мелиорации на территории исследования окончательно завершены в 1952 г. (мелиоративный объект «Ипа–Виша») с последующей реконструкцией осушительной сети в 1952 г. (объект «Нератовка») [3]. Грунтовые воды в мае оказались на глубине 1,6 м у 145-летнего поколения, 2,1 м – у 115- и 95-летнего, 0,6 м – у 75- и 65-летних поколений. Методической предпосылкой достижения поставленной цели послужили основные положения дендроклиматических исследований [4–10]. Сложность анализа взаимосвязи радиального прироста с погодно-климатическими условиями такова, что, несмотря на ее известность с середины XIX в., эта проблема не может считаться решенной [11]. Потребность проведения данных целенаправленных исследований в лесах умеренного климатического региона определяется проблемами в знаниях [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Выполненные в первой половине 1970-х гг. исследования привели к выводу, что изменения в продуцировании древесной массы нельзя объяснить только действием осушительной мелиоративной сети, так как на него могли оказать влияние возникавшие климатические аномалии. Если выявленная тенденция к снижению прироста массы сохранится, потери, вероятно, могут возрасти с изменением климата [13]. После этих исследований прошло 40 лет, в течение которых стабилизировался понижавшийся уровень грунтовых вод, изменился климат и, главное, лесные экосистемы развиваются в новых экологических условиях. Сосняки черничные выступают индикаторами этих последствий (изменение стволовой продуктивности лесов) в изменившемся климате и под влиянием, ведущего для этого региона антропогенного фактора – уже завершенной осушительной мелиорации.

За историю инструментальных метеорологических наблюдений, начиная с 1879 г., в региональном климате Белорусского Полесья прослеживаются две эпохи [14]: холодная влажная до резкого похолодания в начале 1940-х гг.) и температурно неустойчивая с сокращением осадков с фазами похолодания и потепления (до и после 1977 г.). Потепление после 1998 г. с предыдущих позиций оказалось более выраженным с различающимися десятилетиями (до и после 2009 г.): с увеличением увлажненности (в среднем до 680 мм осадков за год) и последовавшим ее уменьшением (до 499 мм).

В многолетней изменчивости максимального и среднего радиального прироста сосны отражены особенности нарастания ее стволовой массы до и после осушительной мелиорации при разных метеорологических условиях (рис. 1). Наиболее примечательной является динамика старейшей 145-летней группы деревьев, рост и развитие которой было более продолжительным до завершения мелиоративных работ в 1952 г. по сравнению с менее возрастными сериями.

Угнетение в начале роста этого поколения вероятно связано с самым холодным одиннадцатилетием 1883–1893 гг., при которых температура в среднем за год ($6,0^{\circ}\text{C}$) и безлиственный период ($-0,8^{\circ}\text{C}$) имели наименьшие значения (табл. 1). Максимальный радиальный прирост увеличился при потеплении в 1894–1904 гг. В эти годы среднегодовая температура возросла до $6,4^{\circ}\text{C}$ и до начала 1940-х гг. оставалась неизменной. Средний серийный прирост не столь заметно возрос (табл. 1).

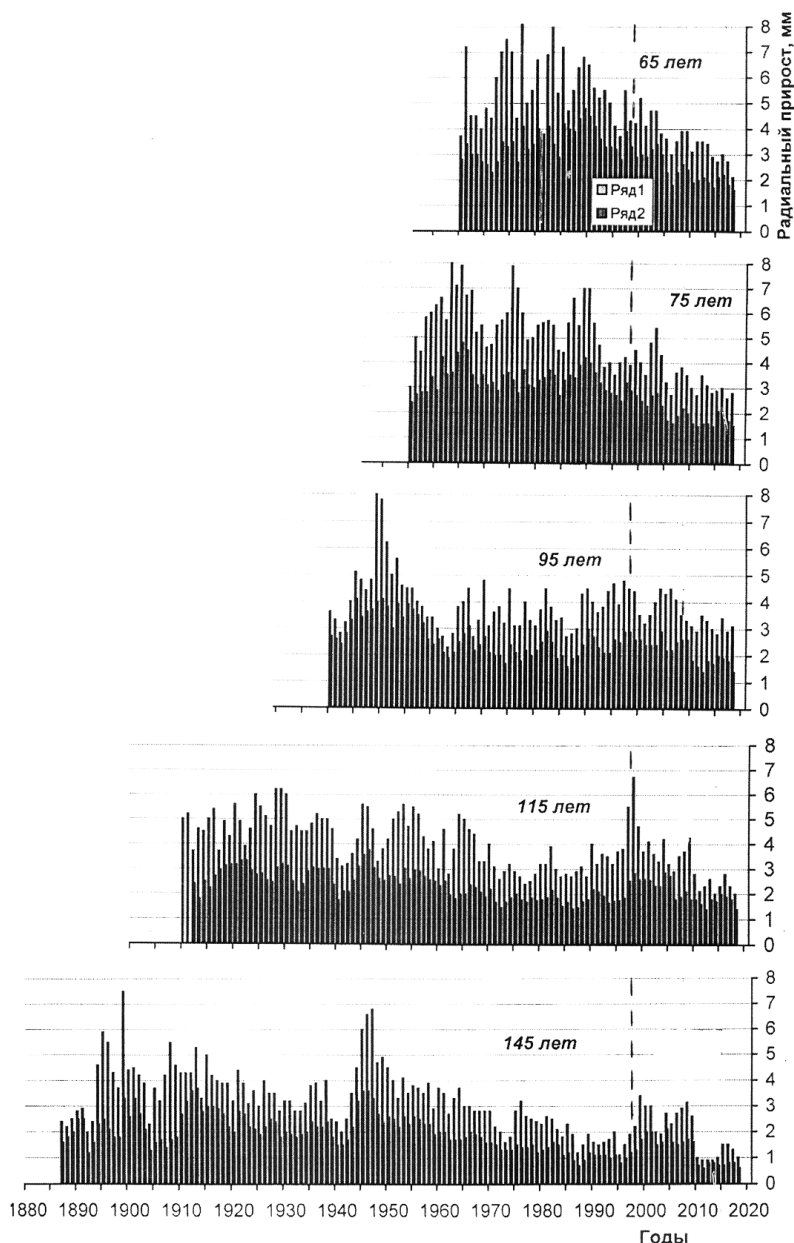


Рис. 1. Многолетний ход изменчивости максимального (ряд 1) и среднего (ряд 2) радиального прироста возрастных серий сосняка черничного. Вертикальной штриховой линией показан 1998 г.

Fig. 1. Long-term variability of the maximum (row 1) and average (row 2) radial growth of age series of blueberry pine. The vertical dashed line shows 1998

Депрессия этих двух показателей стволовой продуктивности наступила в 1905 г. и у среднего продолжалась до 1910 г. Рекордное за весь период метеонаблюдений выпадение осадков в 1905–1910 гг. (в среднем за год 804 мм, за месяцы безлиственного периода 395 мм, вегетационного 409 мм) при краткосрочном похолодании этого периода ($-0,5^{\circ}\text{C}$) не могло не привести к подтоплению корневой системы сосны при естественном неглубоком залегании грунтовых вод, что и вызвало угнетение древостоя. Однако этот погодный фактор не у всех деревьев вызвал однозначную реакцию даже при условии его экстремального проявления.

По всей видимости, температурный фактор месяцев безлиственного периода оказывался более значимым для стволовой продуктивности и состояния сосняка черничного, чем гидрометеорологический. Потепление в октябре–апреле десятилетия 1911–1921 гг. активизировало продукционный процесс в нарастании стволовой массы, несмотря на снижение средней температуры за вегетационные месяцы (до $15,0^{\circ}\text{C}$) и месяцы активного роста ($14,6^{\circ}\text{C}$) и сокращением осадков (до 745 мм).

Таблица 1

Метеорологические условия лет угнетения (выделены полужирным курсивом) и увеличения максимального и среднего радиального прироста деревьев в 145-летнем сосняке черничном

Table 1

Meteorological conditions of the years of oppression (highlighted in bold italics) and the increase in the maximum and average radial growth of trees in the 145-year-old blueberry pine forest

Годы	Температура, t °C				Осадки, мм			
	X–IV	V–VI	V–IX	Год	X–IV	V–VI	V–IX	Год
<i>1887–1893</i>	<i>-0,8</i>	<i>15,5</i>	<i>15,7</i>	<i>6,0</i>	–	–	–	–
1894–1904	-0,3	15,2	15,6	6,4	291	157	382	673
<i>1905–1910</i>	<i>-0,5</i>	<i>16,2</i>	<i>15,9</i>	<i>6,4</i>	<i>395</i>	<i>149</i>	<i>409</i>	<i>804</i>
1911–1920	0,1	14,6	15,0	6,4	361	133	384	745
<i>1921–1939</i>	<i>-0,6</i>	<i>15,4</i>	<i>15,9</i>	<i>6,3</i>	<i>297</i>	<i>142</i>	<i>382</i>	<i>679</i>
<i>1940–1942</i>	<i>-3,1</i>	<i>13,9</i>	<i>15,2</i>	<i>5,1</i>	–	–	–	–
1943–1952	-0,2	15,2	15,4	6,4	245	122	292	537
<i>1953–1960</i>	<i>-0,8</i>	<i>15,4</i>	<i>15,8</i>	<i>6,4</i>	<i>262</i>	<i>131</i>	<i>347</i>	<i>609</i>
<i>1961–1998</i>	<i>0,1</i>	<i>15,6</i>	<i>15,8</i>	<i>6,6</i>	<i>286</i>	<i>138</i>	<i>348</i>	<i>634</i>
1999–2009	1,5	15,5	16,4	7,7	351	127	324	680
<i>2010–2019</i>	<i>1,4</i>	<i>16,7</i>	<i>17,2</i>	<i>8,0</i>	<i>279</i>	<i>90</i>	<i>220</i>	<i>499</i>

В двадцатилетнее (1921–1939 гг.) с похолоданием безлиственного периода (до -0,6 °C) максимальный и средний радиальный прирост оказались более низкими без резких метрических возмущений, чем при предыдущем менее холодным 10-летнем временным отрезком. Средний радиальный прирост оказался в прямой корреляционной связи ($r = 0,48$ при $P = 0,05$) с осадками этих безлиственных месяцев, которых выпало на 99 мм меньше, чем в 1905–1910 гг.

Явным подтверждением лимитирующего влияния низких температур безлиственного периода на стволовую продуктивность сосняка черничного при естественном режиме питающих грунтовых вод служит резко выраженная депрессия радиального прироста не только у 145-летнего поколения, но и у 115-летнего в аномально холодных 1940–1942 гг. Средняя температура морозного безлиственного периода была самой низкой в XX в. (-3,1 °C). Скачкообразное похолодание распространилось на месяцы вегетационного периода (15,2 °C) и, особенно, на май и июнь (13,9 °C). Это трехлетие оказалось наиболее холодным в XX в. – среднегодовая температура составила только 5,1°C.

Деревья 115 лет до начала 1940-х гг. не испытывали столь заметных возмущений в дендрометрических рядах, как их старшее поколение в сопоставимом возрасте (после 1910 г.). Их осредненный максимальный радиальный прирост (5,0 мм) превышал такой показатель у 145-летней серии (3,4 мм). Его среднее значение отвечало этому различию (2,8 и 2,2 мм соответственно). Между этими поколениями отсутствовала синхронность в изменчивости текущего среднего радиального прироста ($r = -0,26$). Различие в меньшем значении этих двух показателей стволовой продуктивности (максимальной и средней) возникло в результате негативной реакции 145-летнего поколения на температурные условия безлиственного периода.

После температурного провала 1940–1942 гг. среднегодовое количество осадков до 1998 г. на Полесье резко уменьшилось, наступивший климат оказался относительно засушливым (свежим по лесоводственно-экологической типологии [15]) и, как отмечалось, температурно неустойчивым (возросла амплитуда среднегодовой температуры воздуха), но несколько теплее предшествующего.

В возникших климатических условиях и при дальнейшем потеплении климата после 1998 г., судя по достоверности коэффициентов корреляции Спирмена (табл. 2), у 145-, 115- и 95-поколений сосны возникла синхронность в погодичной изменчивости как максимального, так и среднего радиального прироста. Она не распространилась на 75- и 65-летние серии, у которых нарастание стволовой массы за эти годы оказалась синхронной только между ними. Причина этого совпадения или несовпадения заключена в условиях водного питания – в глубине залегания грунтовых вод после осушительной мелиорации.

В 1943–1952 гг., до завершения осушительной мелиорации, показатели стволовой продуктивности сосны значительно возросли у 145-летних деревьев и особенно у 95-летних, достигнув предельных значений (см. рис. 1). Вероятная причина не столько в возникшем потеплении безлиственного периода (до -0,2 °C), сколько в сокращении осадков (за гидрологический год на 142 мм, за безлиственный период на 64 мм), снизившем переувлажненность эдафотопы.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена максимального и среднего радиального прироста между возрастными сериями деревьев сосняка черничного в 1943–2018 гг.

Table 2

Spearman's correlation coefficients of maximum and average tree-ring growth between age series of blueberry pine forest trees in 1943–2018

Возраст, лет	Коэффициент корреляции							
	максимального радиального прироста				среднего радиального прироста			
	Возраст, лет							
	115	95	75	65	115	95	75	65
145	0,60	0,48	0.30	0,14	0,87	0,83	0,28	0,15
115	–	0,48	0,18	0,07	–	0,84	0,06	0,10
95	–	–	-0,05	0,14	–	–	0,23	0,26
75	–	–	–	0.58	–	–	–	0.80

Угнетение сосняка черничного в период его приспособления к изменяющимся условиям грунтового увлажнения после осушительной мелиорации при заметном похолодании безлиственного периода (до -0,8 °C) завершилось депрессией радиального прироста в засушливом 1960 г. (421 мм осадков), наиболее четко заметное у 95-летнего поколения. Малое выпадение осадков особенно за октябрь–апрель (176 мм), усугубило в последующем эту ситуацию.

После ввода мелиоративной сети в эксплуатацию в 1952 г. возможность реализации сосной потенциала стволовой продуктивности у возрастных поколений в 145, 115 и 95 лет сократилась до 1998 г.: максимальный и средний радиальный прирост уменьшились почти в 1,5 раза (табл. 3). В насаждении с 75- и 65-летними деревьями, под которыми снижение грунтовых вод не было столь значительным, как у старших поколений (0,6 м по сравнению с 1,6–2,1 м), показатель потенциала стволовой продуктивности до этого года (5,5–5,7 мм) превосходил его у более возрастных поколений (3,9–4,8 мм). Средний радиальный прирост, хотя и незначительно, также оказался больше (3,3–3,5 мм и 2,3–3,3 мм соответственно).

Таблица 3

Сравнительное соотношение осредненных максимального и среднего радиального прироста возрастных серий деревьев сосняка черничного по временным отрезкам с разными климатическим условиям до и после осушительной мелиорации

Table 3

Comparative ratio of the average maximum and average tree-ring growth of age series of blueberry pine forest trees over time periods with different climatic conditions before and after drainage reclamation

Возраст, лет	Осредненные значения, мм							
	максимального радиального прироста				среднего радиального прироста			
	До 1952 г.	1953–1998 гг.	1999–2009 гг.	2010–2018 гг.	До 1952 г.	1953–1998 гг.	1999–2018 гг.	2010–2018 гг.
145	3,9	2,5	2,9	1,2	2,3	1,5	2,5	0,7
115	4,7	3,6	3,7	2,3	2,8	2,1	2,4	1,7
95	4,8	3,7	3,9	2,5	3,3	2,5	3,1	1,7
75	–	5,5	3,9	2,2	–	3,3	2,9	1,7
65	–	5,7	4,1	2,7	–	3,5	3,0	1,9

Корреляционный анализ показал, что функция отклика сосны на метеорологические факторы после завершения осушительной мелиорации определялась возрастом древостоя и глубиной нахождения грунтовых вод (табл. 4). У всех исследованных возрастных групп существовала отрицательная корреляция с температурой (у 145- и 75-летних поколений статистически значимая за месяцы безлиственного периода при $P = 0,05$). В частности, заметно выраженная депрессия радиального прироста у 145-, 115- и 95-летних поколений в 1987 г. (после аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г.) могла быть вызвана одним из резких похолоданий (-2,7 °C) за всю историю инструментальных наблюдений безлиственного периода и всего года (4,7 °C).

Таблица 4

Коэффициенты корреляции Спирмена максимального радиального прироста
возрастных серий сосны в сосняке черничном в 1953–2018 гг. после осушительной мелиорации

Table 4

Spearman's correlation coefficients of the maximum tree-ring growth
of pine age series in blueberry pine forest in 1953–2018 after drainage reclamation

Возраст, лет	Коэффициент корреляции							
	с t °C				с осадками			
	Месяцы							
	X–IV	V–VI	V–IX	Год	X–IV	V–VI	V–IX	Год
145	-0,31	-0,18	-0,22	-0,33	-0,03	-0,12	-0,01	-0,05
115	-0,18	-0,12	-0,12	-0,15	0,06	-0,04	0,20	0,17
95	0,09	-0,08	-0,04	0,03	0,24	0,13	0,31	0,42
75	-0,31	-0,14	-0,31	-0,35	-0,31	-0,23	-0,03	-0,29
65	-0,09	-0,11	-0,34	-0,22	-0,40	0,06	-0,24	-0,16

Наиболее чувствительное лимитирующее влияние осадков за безлиственный период сказалось для насаждений с 75- и 65-летними деревьями (при $P = 0,05$ и $P = 0,01$). Очевидная причина заключена в возникшем подтоплении корневой системы в результате подъема грунтовых вод после осадков за октябрь – апрель. Потепление после 1998 г. не оказалось однородным в гидротермическом отношении, что по-разному отразилось на стволовой продуктивности сосняка черничного в зависимости от увлажнения грунтовыми водами. Увеличение осадков в 1999–2009 гг. (в среднем за месяцы безлиственного периода до 351 мм, за год до 680 мм) активизировало радиальный прирост (максимальные и средние показатели) у старших поколений сосны с глубоким залеганием грунтовых вод по сравнению с предшествующими годами (см. табл. 4). У насаждений с неглубоким залеганием грунтовых вод (возраст 75 и 65 лет) продолжалось поступательное снижение радиального прироста.

После 2009 г. возникло общее угнетение для всех поколений сосны независимо от глубины залегания грунтовых вод, выразившееся в подавлении потенциала стволовой продуктивности до наименьших значений за все время роста и развития насаждений.

При продолжающемся после этого года потеплении климата неблагоприятные лесорастительные условия усилились аномально холодными и малоснежными зимними месяцами: января в 2010 г. (-11,4 °C, 26 мм осадков), 2014 г. (-6,7 °C, 26 мм), 2016 г. (-8,1 °C, 27 мм), февраля в 2011 г. (-11,7 °C, 27 мм) и 2012 г. (-11,9 °C, 68 мм), что вызвало дальнейшее сокращение увлажненности эдафотопы. За 2010–2018 гг. осадки в среднем за год уменьшились до 499 мм (за май–июнь до 90 мм, май–сентябрь до 220 мм и за октябрь–апрель до 279 мм). Особо засушливым за всю историю инструментальных наблюдений оказалось пятилетие 2014–2018 гг. со среднегодовым количеством осадков 331 мм (47 мм, 150 мм и 181 мм соответственно месяцам, привлеченных для дендроклиматического анализа).

Таким образом, суммация возникших при потеплении климата неблагоприятных гидротермических условий с последствиями снижения грунтовых вод в результате осушительной мелиорации явилась причиной снижения продукционного потенциала в нарастании стволовой массы сосняка черничного. Изменчивость радиального прироста на высоте отбора образцов (1,3 м) вызывается не только климатическими факторами, как это представляется [16], но и антропогенным вмешательством в водное питание ценоза.

Одно только сокращение осадков в изменяющихся климатических условиях не могло привести к данному результату. Как показали исследования, у сосняка черничного в возрасте от 95 до 175 лет без вмешательства мелиоративных работ в гидрогеологическую обстановку, при неизменной глубине нахождения грунтовых вод такого падения радиального прироста не прослеживается: его временные ряды имели вид ломаной линии, у которой присутствуют только годовичные малоамплитудные (до 1,5 мм) подъемы и падения [14]. Выявленное сокращение стволовой продуктивности сосны на полугидроморфном эдафотопе после 1952 г. является прежде всего следствием именно антропогенного фактора (осушительной мелиорации), усиленного изменившимися климатическими условиями. Исследуемая измененная мелиорацией территория Полесьяполнила перечень природно-антропогенных ландшафтов Беларуси [17].

Многолетняя динамика минимального радиального прироста уточняет реакцию сосны на понижение грунтовых вод в результате осушительной мелиорации (рис. 2). Наибольшее угнетение минимального прироста у сосен старших поколений (145, 115 и 95 лет) в погодичной изменчивости наступало в разные годы. Наиболее контрастно выраженным оно оказалось у 95-летнего поколения в 1970 г. Следует указать, что до этого года у всех серий отмечено только несколько эпизодов минимального индивидуального радиального прироста, за которыми не последовало постоянное его угнетение.

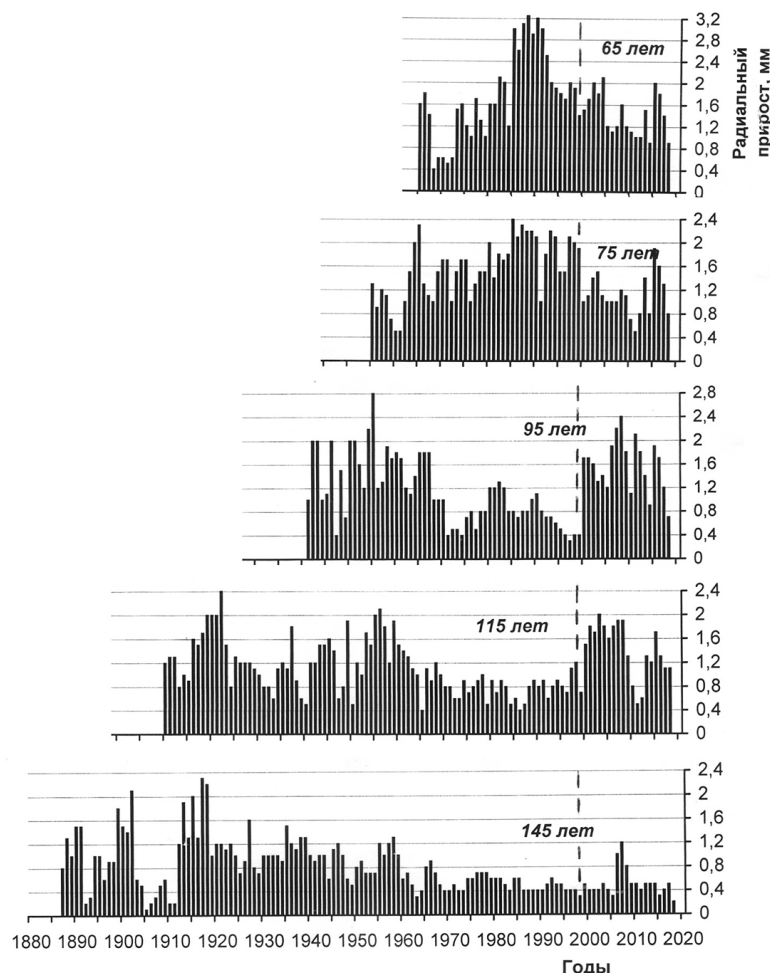


Рис. 2. Многолетний ход изменчивости минимального радиального прироста возрастных серий сосняка черничного

Fig. 2. Long-term course of variability of the minimum radial growth of the blueberry pine series

Именно во временном отрезке от 1970 г. до 1998 г. минимальный радиальный прирост деревьев этих серий в среднем значении опустился до предельно низких показателей (0,5–0,8 мм) в погодно-климатических условиях после осушительной мелиорации по сравнению с предшествовавшими годами (0,8–1,5 мм). У 75- и 65-летнего поколений он, наоборот, увеличился до 1,7–1,9 мм и имел большее значение как до (1,1–1,2 мм), так и после (1,2–1,4 мм) этих лет. В данном случае неглубокое залегание грунтовых вод (0,6 м) явилось оптимальным для реализации сосной потенциала стволовой продуктивности по сравнению с понизившимися до 1,6–2,1 м в результате осушительной мелиорации у более возрастных серий, оказавшихся под воздействием естественных (климатических) и антропогенного (осушительная мелиорация) факторов.

Альтернативность в динамике минимального радиального прироста в возникших условиях грунтового водного питания сохранилась при увеличении осадков в начале потепления климата после 1998 г. У 115-летних и 95-летнего поколения он увеличился до значений 1943–1970-х гг. (1,4–1,5 мм), оставаясь неизменным у 145-летних деревьев (0,5 мм). Угнетенность возникла у средневозрастных 75- и 65-летних деревьев (1,2–1,4 мм).

Заключение

При чувствительности к изменчивости условий увлажнения полугидроморфного эдафотопы как атмосферными осадками, так и грунтовыми водами, сосняк черничный продемонстрировал большую адаптационную приспособляемость к изменившемуся почвенно-грунтовому водному фактору после осушительной мелиорации в динамичных климатических условиях в Белорусском Полесье. Его потенциальные возможности для нарастания стволовой массы (максимального, среднего и минимального радиального прироста) сократились в 1,5 раза в результате понижения грунтовых вод до 1,6–2,0 м (при исходном уровне 0,35–0,5 м). Оптимальным для древостоя является майский уровень грунтовых вод 0,6 м, хотя не исключается его угнетение при обильных атмосферных осадках.

Библиографические ссылки

1. Зеленский И. *Материалы для географии, статистике России, собранные офицерами Генерального штаба: Минская губерния*. Санкт-Петербург: Военная типография. 1864. 701 с.
2. Жилинский ИИ. *Очерк работ Западной экспедиции по осушению болот (1873–1898)*. Санкт-Петербург: Издание Министерства земледелия и государственных имуществ. 1899. 744 с.
3. Киселев ВН. *Белорусское Полесье: экологические проблемы мелиоративного освоения*. Минск: Наука и техника; 1987. 154 с.
4. Douglass AE. Climatic cycles and tree growth. Washington: Carnegie Institution; 1936. Volume 3. 289 p.
5. Битвинский ТТ. *Дендроклиматические исследования*. Ленинград: Гидрометеиздат; 1974. 172 с.
6. Fritts HC. Tree rings and climate. London: Academic Press; 1976. 567 p.
7. Шиятов СГ, Ваганов ЕА. Методические основы организации системы дендроклиматического мониторинга в лесах азиатской части России. *Сибирский экологический журнал*. 1998;5(1):31–38.
8. Ваганов ЕА, Плешиков ФИ. Система мониторинга лесов как основа их рационального использования и устойчивого развития. *Сибирский экологический журнал*. 1998;5(1):3–8.
9. Cook ER, Kairiukstis LA. Methods of Dendrochronology. Applications in Environmental Scientists. Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 1990. p. 46–80.
10. Rubino DL, McCarthy DL. Comparative analysis of dendroecological method used to assess disturbance events. *Dendrochronologia*. 2004;21:97–115.
11. Вишнякова ТВ. *Индикация тепловлагообеспеченности по радиальному приросту деревьев, применительно к исследованиям изменения климата отдельных регионов России [автореферат диссертации]*. Санкт-Петербург: [б. и.] 2005. 24 с.
12. Hüttl RT, Schneider BU, Farrell EP. Forests of the temperate region: gaps in knowledge and research needs. *Forest Ecology Management*. 2000;132:83–96.
13. Киселев ВН, Чубанов КД. *Ландшафтно-экологические исследования Белорусского Полесья*. Минск: Наука и техника; 1979. 104 с.
14. Матюшевская ЕВ. *Факторы изменчивости радиального прироста деревьев*. Минск: БГУ; 2017. 231 с.
15. Воробьев ДВ, Остапенко БФ. Классификационная схема лесоводственно-экологической типологии. В: *Повышение продуктивности и защитной роли лесных насаждений: Труды Харьковского сельскохозяйственного института им. В. В. Докучаева*. Харьков: [б. и.] 1976. Том 225. с. 6–14.
16. Демаков ЮП. *Диагностика устойчивости лесных экосистем (методологические и методические аспекты)*. Йошкар-Ола: Периодика Марий-Эл; 2004. 415 с.
17. Скачкова АС, Курлович ДМ. Природно-антропогенные ландшафты Белорусской возвышенной провинции: классификация, пространственная структура, районирование. *Журнал Белорусского государственного университета. География. Геология*. 2017;1:3–13.

References

1. Zelenskiy I. *Materialy dlya geografii, statistike Rossii, sobrannyye ofitserami General'nogo shtaba: Minskaya guberniya* [Materials for geography, statistics of Russia, collected by officers of the General Staff: Minsk province]. Saint Petersburg: Military typography; 1864. 701 p. Russian.
2. Zhilinskiy II. *Ocherk rabot Zapadnoy ekspeditsii po osusheniyu bolot (1873–1898)* [Essay on the work of the Western expedition to drain the swamps (1873–1898)]. Saint Petersburg: Publication of the Ministry of Agriculture and State Property; 1899. 744 p. Russian.
3. Kiselev VN. *Belorusskoye Poles'ye: ekologicheskiye problemy meliorativnogo osvoyoeniya*. [Belarusian Polesie: environmental problems of land reclamation]. Minsk, Nauka i tekhnika; 1987. 154 p. Russian.
4. Bitvinskis TT. *Dendroklimaticheskiye issledovaniya*. [Dendroclimatic studies]. Leningrad: Gidrometeoizdat; 1974. 172 p. Russian.
5. Douglass AE. Climatic cycles and tree growth. Washington: Carnegie Institution; 1936. Volume 3. 289 p.
6. Fritts HC. Tree rings and climate. London: Academic Press; 1976. 567 p.
7. Shiyatov SG, Vaganov YeA. *Metodicheskiye osnovy organizatsii sistemy dendroklimaticheskogo monitoringa v lesakh aziatskoy chasti Rossii* [Methodological basis for the organization of the dendroclimatic monitoring system in the forests of the Asian part of Russia]. *Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal*. 1998;5(1):31–38. Russian.
8. Vaganov YeA, Pleshikov FI. *Sistema monitoringa lesov kak osnova ikh ratsional'nogo ispol'zova-niya i ustoychivogo razvitiya* [Forest monitoring system as the basis for their rational use and sustainable development]. *Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal*. 1998;5(1):3–8. Russian.
9. Cook ER, Kairiukstis LA. Methods of Dendrochronology. Applications in Environmental Scientists. Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 1990. p. 46–80.
10. Rubino DL. Comparative analysis of dendroecological method used to assess disturbance events. *Dendrochronologia*. 2004;21:97–115.
11. Vishnyakova TV. *Indikatsiya teplovлагоobespechennosti po radial'nomu prirostu de-rev'yev, primenitel'no k issledovaniyam izmeneniya klimata ot-del'nykh regionov Rossii* [Indication of heat and moisture supply by the radial growth of trees, as applied to studies of climate change in individual regions of Russia]. [PhD thesis]. Saint Petersburg: [publisher unknown]; 2005. 24 p. Russian.
12. Hüttl RT, Schneider BU, Farrell EP. Forests of the temperate region: gaps in knowledge and research needs. *Forest Ecology Management*. 2000;132:83–96.
13. Kiselev VN, Chubanov KD. *Landshaftno-ekologicheskiye issledovaniya Belorusskogo Poles'ya* [Landscape-ecological studies of the Belarusian Polesie]. Minsk: Nauka i tekhnika; 1979. 104 p. Russian.
14. Matyushevskaya YeV. *Faktory izmenchivosti radial'nogo prirosta derev'yev* [Factors of variability of radial growth of trees]. – Minsk: BSU; 2017. 231 p. Russian.
15. Vorob'yev DV, Ostapenko BF. *Klassifikatsionnaya skhema lesovodstvenno-ekologicheskoy tipologii. V: Povysheniye produktivnosti i zashchitnoy roli lesnykh nasazhdeniy. Trudy Khar'kovskogo sel'skokhozaystvennogo institutata imeni V. V. Dokuchayeva* [Classification scheme of forestry-ecological typology. In: Improving the productivity and protective role of forest stands: Scientific works of Kharkov agricultural Institute named V. V. Dokuchaev]. Khar'kov: [publisher unknown]; 1976. Part. 225. p. 6–14. Russian.
16. Demakov Yu.P. *Diagnostika ustoychivosti lesnykh ekosistem (metodologicheskiye i metodicheskiye aspekty)* [Diagnostics of the sustainability of forest ecosystems (methodological and methodological aspects)]. Ioshkar-Ola: Periodika Mariy-El; 2000. 415 p. Russian.
17. Skachkova AS, Kurlovich DM. *Prirodno-antropogennyye landshafty Belorusskoy vozvyshennoy provintsii: klassifikatsiya, prostranstvennaya struktura, rayonirovaniye* [Natural and anthropogenic landscapes of the Belorussian elevated province: classification, spatial structure, regionalization]. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Geografiya. Geologiya*. [Journal of the Belarusian State University. Geography. Geology]. 2017;1:3–13. Russian.

Статья поступила в редколлегию 07.11.2020.
Received by editorial board 07.11.2020.

ПРАЙМИНГ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ В РАСТЕНИЯХ ПРИ ПАТОГЕНЕЗЕ: ПРИБОРЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Л. Ф. КАБАШНИКОВА¹⁾

¹⁾Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Беларусь

Изложены современные представления о молекулярно-клеточных основах системной приобретенной устойчивости (systemic acquired resistance, SAR) и индуцированной системной устойчивости (induced systemic resistance, ISR) растений – двух форм индуцированной устойчивости, в которых защитные свойства растений обусловлены предшествующей инфекцией или обработкой иммуномодуляторами. Охарактеризованы основные механизмы прайминга защитных реакций при патологическом процессе с участием природных индукторов устойчивости и пути их реализации в растениях.

Ключевые слова: фитопатогены; приобретенный иммунитет; системная приобретенная устойчивость (SAR); индуцированная системная устойчивость (ISR); природные индукторы устойчивости растений; метаболические пути; прайминг.

PRIMING OF DEFENSE REACTION IN PLANTS UNDER PATOGENESIS: INDUCED IMMUNITY

L. F. KABASHNIKOVA^a

*Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus
27 Akademichnaja Street, Minsk 220072, Belarus*

The article presents modern ideas about the molecular and cellular bases of systemic acquired resistance (SAR) and induced systemic resistance (ISR) of plants – two forms of induced resistance in which the protective properties of plants are caused by a previous infection or treatment by immunomodulators. The main mechanisms of priming of protective reactions under the pathological process with the participation of natural resistance inducers and ways of their implementation in plants are characterized.

Keywords: phytopathogens; induced immunity; systemic acquired resistance (SAR); induced systemic resistance (ISR); plant resistance inducers; metabolic pathway; priming.

Образец цитирования:

Кабашникова ЛФ. Прайминг защитных реакций в растениях при патогенезе: приобретенный иммунитет. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;4:19–29.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-19-29>

For citation:

Kabashnikova LF. Priming of defense reaction in plants under pathogenesis: Induced immunity. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;4:19–29. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-19-29>

Автор:

Людмила Федоровна Кабашникова – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией прикладной биофизики и биохимии.

Author:

Liudmila F. Kabashnikova, corresponding member of National Academy of Sciences of Belarus; doctor of science (biology), docent; head of the laboratory of applied biophysics and biochemistry.
kabashnikova@mail.ru

Введение

Рост среднемировой урожайности основных сельскохозяйственных культур, продолжавшийся всю вторую половину XX в., в начале нового тысячелетия практически прекратился, несмотря на то, что с 1980 г. объем применения химических пестицидов увеличился более чем в 2 раза и продолжает расти [1]. Примерно 2 млн т пестицидов ежегодно используется во всем мире, где Китай является основной страной-поставщиком, а затем следуют США и Аргентина, и это количество быстро растет. Темпы роста глобального рынка химических средств защиты растений в краткосрочной перспективе оцениваются в 3–5 % ежегодно [2]. По прогнозам специалистов, к 2020 г. глобальное использование пестицидов может составить до 3,5 млн т в год [3]. Они важны для растениеводства, однако их широкое использование может иметь серьезные последствия из-за биомагнификации и неприродного происхождения. Различные пестициды прямо или косвенно загрязняют воздух, воду, почву и общую экосистему, что создает серьезную угрозу для здоровья и жизни людей. Кроме того, их существенный недостаток – это неспособность защитить растения от абиотических стрессов. Между тем, потери от стрессовых факторов на таких культурах, как пшеница, ячмень, кукуруза, соя, сорго, овес, картофель, сахарная свекла оцениваются в 51–82 %, что значительно превосходит потери, вызванные болезнями и вредителями [4].

Решение проблемы защиты сельскохозяйственных растений от комплексного действия стрессовых факторов разной природы особенно актуально для Республики Беларусь с ее неустойчивым климатом. Это вызывает насущную необходимость изменения общей стратегии фитосанитарных технологий в сельскохозяйственном производстве, а именно, усиления их экологической направленности при постоянном повышении адаптивных возможностей самих растений. Одним из наиболее перспективных направлений защиты сельскохозяйственных культур является индукция устойчивости к фитопатогенам и неблагоприятным факторам внешней среды с использованием индукторов [5]. Помимо низкой токсичности, такие иммуномодуляторы характеризуются полифункциональным эффектом, широким спектром действия в отношении различных растений и патогенов, низкой стоимостью.

Индукторами устойчивости может выступать широкий круг веществ из большой группы структурно несходных соединений органической и неорганической природы: вторичные метаболиты микроорганизмов (бактерий р. *Bacillus*, грибов р. *Fusarium*, симбиотрофных грибов-эндофитов, трутовых грибов и др.) и растений (брассиностероиды, флавоноиды, стероидные гликозиды, тритерпеновые и гидроксикоричные кислоты и др.), гетерополисахариды клеточной стенки грибов, гуматы торфа, микроэлементы, фенолы, системные фунгициды и др. [6]. Важный вклад в решение этой проблемы вносят белорусские ученые-биофизики, изучающие молекулярные механизмы индукции защитных реакций в растительных клетках при патогенезе и разрабатывающие новые методы защиты растений от фитопатогенов [7–9].

Системная и индуцированная приобретенная устойчивость растений

Растения, являясь неподвижными организмами, постоянно подвергаются воздействию множества патогенов, которые на основе их инфекционного образа жизни могут быть в целом разделены на биотрофы и некротрофы [10].

Биотрофные патогены используют питательные вещества из живых клеток растений-хозяев, тогда как некротрофные – питаются мертвыми клетками. Растения используют различные механизмы иммунных ответов для борьбы с этими патогенными микроорганизмами. Первый уровень защиты растений включает этап распознавания ассоциированных с патогенами молекулярных структур (или PAMPs / MAMPs), таких как бактериальный флагеллин, липополисахариды и пептидогликаны. PAMPs распознаются специализированными трансмембранными белками растений, которые являются паттерн-распознающими рецепторами (PRR). PRR-опосредованное распознавание PAMP-сигналов вызывает сигнальный каскад, который приводит к активации врожденного иммунитета, называемого паттерн-активируемым иммунитетом (pattern-triggered immunity, PTI). Однако эта линия защиты растений может быть подавлена с помощью кодируемых в геноме патогена эффекторных белков, широко известных как факторы авирулентности (avr). Факторы avr, в свою очередь, распознаются белками, кодируемыми в растительной клетке генами резистентности (R), которые формируют более сильную и надежную устойчивость, известную как эффектор-активированный иммунитет (effector-triggered immunity, ETI). ETI обычно ассоциируется с запрограммированной гибелью клеток (programmed cell death, PCD) в месте заражения, и это явление называется гиперчувствительным ответом (hypersensitive response, HR). Индукция локальных ответов связана с переносом защитных сигналов по всему растению, что приводит к формированию неспецифической устойчивости против повторных инфекций [11].

Индукцированная устойчивость является физиологическим отражением адаптивного потенциала растений и индуцируется специфическими внешними стимулами, посредством чего врожденный иммунитет растений

противостоит многочисленным биотическим факторам. Это состояние повышенной устойчивости весьма эффективно против широкого спектра патогенов и вредителей, включая грибы, бактерии, вирусы, нематоды, паразитические растения и даже травоядных насекомых. Индуцированная устойчивость растений к болезням имеет системный характер, проявляется при контакте с патогенами на протяжении всего или большей части онтогенеза и по своей природе близка к естественным иммунным реакциям. Известно две наиболее четко различимые формы индуцированной устойчивости [12] – системная приобретенная устойчивость (systemic acquired resistance, SAR) и индуцированная системная устойчивость (induced systemic resistance, ISR), которые различаются по природе задействованных элиситоров и регуляторных путей, продемонстрированных в модельных растительных системах, но приводят к аналогичным фенотипическим ответам (рис. 1).

Системная приобретенная устойчивость (SAR), вызванная воздействием абиотических или биотических элиситоров на ткани корней и листьев, зависит от фитогормона салицилата (salicylic acid, SA) и связана с накоплением связанных с патогенезом (pathogenesis-related, PR) белков (см. рис. 1). Индуцированная системная устойчивость (ISR), вызванная воздействием на корни специфических штаммов ростостимулирующих ризобактерий, зависит от фитогормонов этилена и жасмоната (жасмоновой кислоты), но не от салицилата, и не связана с накоплением PR-белков (или транскриптов). Однако оба ответа взаимосвязаны на молекулярно-генетическом уровне, о чем свидетельствует их зависимость от функциональной активности гена *NON EXPRESSER OF PATHOGENESIS RELATED 1 (NPR1)* у *Arabidopsis thaliana*.

В последние 20 лет исследования SAR и ISR с использованием модельных систем [12] продвинули наши представления о молекулярных механизмах индуцированной устойчивости растений и послужили основой для создания синтетических элиситоров и новых штаммов ризобактерий, содействующих росту растений (plant growth-promoting rhizobacteria, PGPR) для использования в сельском хозяйстве. Классическая форма SAR может быть индуцирована при воздействии на растение вирулентных, авирулентных и непатогенных микроорганизмов, или искусственно с помощью таких химических агентов, как салициловая кислота, 2,6-дихлоро-изоникотиновая кислота (INA) или *S*-метилловый эфир бензо (1,2,3) тиадиазол-7-карботионовой кислоты (BNH).

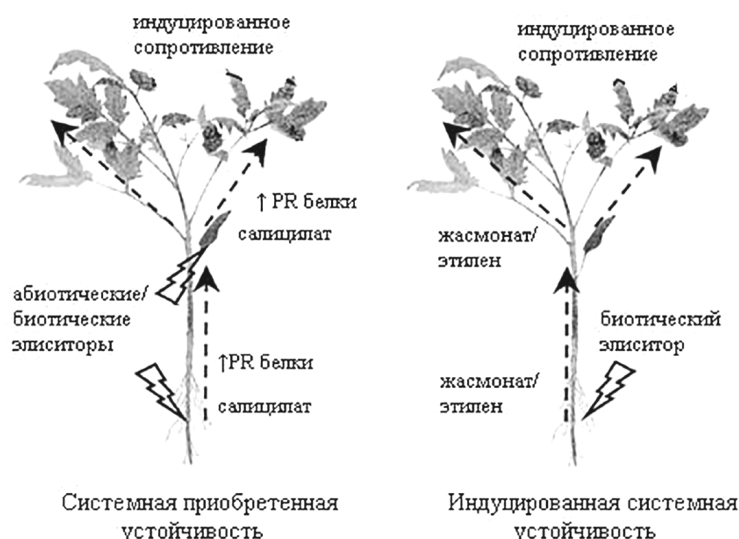


Рис. 1. Сравнительное изображение двух форм индуцированной устойчивости в растениях (SAR и ISR) [адаптировано по 12]

Fig. 1. A pictorial comparison of the two forms of induced resistance in plants (SAR and ISR) [adapted by 12]

В настоящее время установлено, что индукция SAR включает в себя генерацию и передачу сигналов через флоэму в неинфицированные отдаленные ткани. Среди сигналов, способствующих SAR выделяют SA и несколько компонентов пути SA, включая метилированное производное SA (метил SA, MeSA). Кроме того, на основе полученных экспериментальных данных в качестве SAR-сигналов был предложен целый ряд химических соединений: дитерпеноидный дегидроабиедин (DA), девяти углеродная (C9) дикарбоновая азелаиновая кислота (AzA), аминокислотное производное пипеколиновой кислоты (Pip), ауксин, глицерин-3-фосфат (G₃P), активные формы кислорода и азота (ROS, NO), галактолипиды, факторы, способствующие образованию кутикулы, и белки-переносчики липидов (lipid transfer proteins, LTP) DIR1 (defective ion induce resistance) и AZI1 (AzA insensitive) [10].

Несмотря на то что в ряде исследований продемонстрирована критическая потребность растительной клетки в SA при формировании SAR, особая потребность в накоплении SA сверх базальных уровней не

была установлена. Например, растения томата, лишённые функционального R-белка RPS2, накапливают нормальные уровни SA в своих дистальных тканях в ответ на инфекцию *Pseudomonas syringae* pv., экспрессирующего avrRpt2, однако эти растения не способны формировать SAR [10]. Кроме того, экзогенное применение G₃P или AzA, которые вызывают SAR у растений дикого типа, не индуцируют накопление SA. Однако ни G₃P, ни AzA не могут вызывать SAR, индуцируемую базальными и патогенными микроорганизмами, у растений-мутантов *ics1* (*sid2*), имеющих значительно сниженное количество SA. Таким образом, хотя SA явно важна для SAR, накопление только SA недостаточно для установления SAR. Кроме того, хотя было показано, что SA накапливается до различных уровней в дистальных тканях SAR-индуцированных растений (табл. 1) нет никаких доказательств того, что это накопление является существенным для SAR [10].

По сравнению с локальными тканями, в дистальных тканях SAR-индуцированных растений было показано, что они накапливают широкий диапазон SA от 10 нг / г сырой массы до ~ 2,6 мкг / г сырой массы (табл. 1). Предполагают [13], что неспособность накапливать SA в дистальных тканях связана с нарушением SAR у мутантов арабидопсиса *ald1* (agd2-Like Defence Response Protein 1) и *fmo1* (Flavin Monooxygenase 1), оба из которых накапливают нормальные SA в локальной ткани. ALD1 кодирует аминотрансферазу, которая катализирует биосинтез Pip как индуктора SAR и авторами было высказано предположение, что FMO1 функционирует после Pip [13]. Флавин-зависимые монооксигеназы растений, животных или грибов окисляют азотсодержащие или серосодержащие субстраты. Таким образом, можно предположить, что FMO1 мог бы преобразовать Pip или производное Pip в окисленную форму и тем самым преобразовать сигнал Pip. Эта гипотеза представлена в виде схемы на рис. 2, которая включает индуцированные патогеном изменения содержания свободных аминокислот в 1-ом листе, активацию катаболизма лизина (Lys) и формирование Pip, участие Pip в защитном усилении и праймировании, а также предполагаемый цикл усиления обратной связи во 2-ом листе, способствующий формированию SAR через метаболический цикл с участием ALD1, Pip, FMO1, ICS1 (изохоризмат синтаза 1, Isochorismate synthase 1) и SA. Возможную роль Pip в передаче сигналов на расстоянии от 1-го до 2-го листа еще предстоит выяснить.

Таким образом, другие факторы, помимо SA, могут вносить вклад в неспособность мутантов арабидопсиса *ald1* и *fmo1* к формированию SAR. Следовательно, SAR можно индуцировать с помощью факторов, не зависящих от SA, при условии поддержания ее минимального базального уровня. Альтернативно, накопление SA в дистальных тканях может способствовать процессу праймирования, что приводит к активации более сильных защитных реакций при вторичных инфекциях [13].

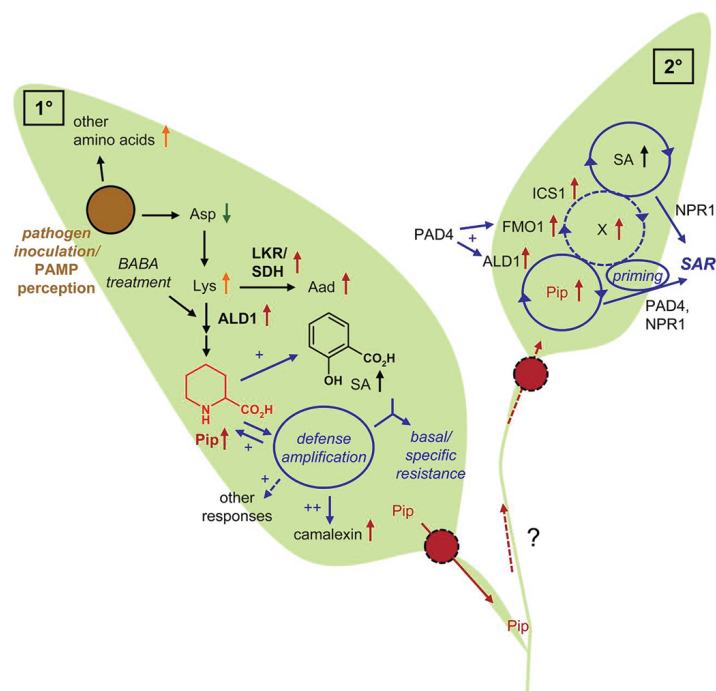


Рис. 2. Предлагаемая модель участия Pip в активации локальной устойчивости (SAR) и прайминга защитных реакций: 1 – инокулированный патогеном лист; 2 – дистальный лист; ALD1, Pip, FMO1, ICS1, and SA – цикл усиления обратной связи во 2-ом листе. Пунктирные линии представляют все еще гипотетические события [13]

Fig. 2. Proposed model for the role of Pip during activation of local resistance (SAR) and Defense Priming: 1- pathogen-inoculated leaf; 2- distal leaf; ALD1, Pip, FMO1, ICS1, and SA – feedback amplification cycle in 2° leaves. Dotted lines represent still hypothetical events [13].

Таблица 1

Уровни свободной и связанной салициловой кислоты (SA), обнаруженные в дистальных тканях контрольных и патоген-инфицированных растений [адаптировано по 10]

Table 1

Free and bound salicylic acid (SA) levels reported in distal tissues of mock-and pathogen-inoculated plants [adapted by 10]

Свободная СК, нг/г с. м.		Связанная СК, нг/г с. м.		Используемый возбудитель и его количество	Хозяин	Количество часов после заражения	Используемая аналитическая процедура
Контроль	Системная приобретенная устойчивость тканей	Контроль	Системная приобретенная устойчивость тканей				
1	2	3	4	5	6	7	8
~80	~1250	Не выявлена	Не выявлена	Psm ¹ ES4326 экспрессирующий AvrRpm1, OD ₆₀₀ =0,01	Араби-дописис	48	Газовая хроматография, масс-спектрометрия
~200	~2600	Не выявлена	Не выявлена	Pst ² DC3000 экспрессирующий AvrRpt2, 1*10 ⁷ CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~50-150	~370-1200	~100-250	~300-1000	Вирус табачной мозаики	Табак	144	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~30-70	~30-300	Не выявлена	Не выявлена	Psm DC3000 AvrRpm1, 5*10 ⁷ , CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~100	~450	Не выявлена	Не выявлена	Psm ES4326 экспрессирующий AvrRpm1, OD ₆₀₀ =0.02	Араби-дописис	48	Газовая хроматография, масс-спектрометрия
~5.1	~21.3	Не выявлена	~287.3	Pseudomonas lachrymans, 4*10 ⁸ CFU ³ /ml	Огурец	120	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~70	~200	~130	~400	Pst ² DC3000 экспрессирующий AvrRpt2, 10 ⁷ CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~160	~400	~1300	~1800	Pst ² DC3000 экспрессирующий AvrRpt2	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~420	~500	~500	~1600	AvrRpt2, 10 ⁶ CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~80	~100	~470	~700	Pst ² DC3000 экспрессирующий AvrRpt2 AvrRpt2, 10 ⁶ CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~220	~300	~210	~1200	Коронатин-дефицитный Psm	Араби-дописис	60	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~40	~60	~450	~800	Pst ² DC3000 экспрессирующий AvrRpt2, 10 ⁶ CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~40	~65	~600	~1600	Pst ² DC3000 экспрессирующий AvrRpt2, 10 ⁶ CFU ³ /ml	Араби-дописис	48	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~32-52	~51-83	~70-164	~82-196	Вирус табачной мозаики	Табак	168	Высокоэффективная жидкостная хроматография
~40	~90	~20	~85	Вирус табачной мозаики	Огурец	53	Высокоэффективная жидкостная хроматография

Примечание. ¹ – Psm (P. syringae pv maculicola); ² – Pst (P. syringae pv tomota); ³ – CFU (colony-forming unit, колониеобразующие единицы)

ISR активизируется ростостимулирующими ризобактериями (plant growth promoting rhizobacteria, PGPR) и наиболее хорошо охарактеризована для некоторых видов бактерий рода *Pseudomonas*, которые обитают в ризосфере растений. В противоположность SAR, при ISR не наблюдается накопление PR-белков или салициловой кислоты, но активируются метаболические пути с участием этилена и жасмоновой кислоты (см. рис. 1). Однако эти сведения получены на небольшом количестве модельных растительных систем. Другие примеры ISR связаны с продукцией сидерофоров – особых молекулярных соединений, выделяемых бактериальными клетками для получения железа из среды обитания, и SA под воздействием PGPR, что имеет общие черты с SAR. В настоящее время ни природа элиситора, ни сайт его воздействия на растение, ни биохимический ответ растений не являются критериями для классификации индуцированной устойчивости. Итак, SAR широко распространена в природе и наблюдается у многих видов растений, тогда как PGPR проявляют специфичность в индукции ISR у определенных видов растений и генотипов.

Отдельные штаммы ризобактерий (PGPR) подавляют болезни путем антагонизма между бактериями и почвенными патогенами, а также индуцируя системную устойчивость растений как к корневым, так и листовым патогенам. ISR, опосредованная ризобактериями, напоминает таковую SAR, вызванную патогенами, в том, что оба типа индуцированной устойчивости делают неинфицированные части растений более устойчивыми к широкому спектру фитопатогенов. Некоторые ризобактерии запускают зависимый от SA путь SAR, продуцируя SA на поверхности корня, тогда как другие ризобактерии запускают сигнальный путь, независимый от SA.

Существование SA-независимого пути ISR было изучено у *Arabidopsis thaliana*, который зависит от передачи сигналов жасмоновой кислоты (JA) и этилена. Конкретные штаммы *Pseudomonas* вызывают системную резистентность, а именно, у растений гвоздики, огурца, редьки, табака и арабидопсиса, о чем свидетельствует усиленная устойчивость к инфицированию фитопатогенами после инокуляции бактериями корневой системы этих растений. Комбинация ISR и SAR может повысить защиту от патогенных микроорганизмов, которым противостоят оба пути, помимо расширения устойчивости для более широкого спектра патогенных микроорганизмов, чем только ISR или SAR. Помимо штаммов *Pseudomonas*, ISR может вызывать *Bacillus spp.* поскольку опубликованные результаты показывают, что некоторые конкретные штаммы видов *B. amyloliquifaciens*, *B. subtilis*, *B. pasteurii*, *B. cereus*, *B. pumilus*, *B. mycoides* и *B. sphaericus* вызывают значительное снижение частоты или тяжести различных заболеваний при широком разнообразии растений-хозяев.

Дальнейшее использование SAR и ISR для контроля урожайности растений как альтернативы пестицидам представляется весьма перспективным. Хотя синтетические элиситоры и PGPR не обладают прямой антимикробной активностью, в отличие от традиционных пестицидов, они предоставляют возможность контролировать болезнь без селективного воздействия на популяцию патогенов и являются экологически более безопасными. Эти характеристики делают SAR и ISR привлекательными для защиты культурных растений в рамках устойчивого сельскохозяйственного производства.

Природные индукторы устойчивости растений

К числу природных индукторов базовой устойчивости относится группа молекул растительного происхождения, которые растения «узнают» как сигналы, свидетельствующие о присутствии патогенов в растениях, в том числе фрагменты пектина, кутина, целлюлозы, ксиланов и других собственных защитных полимеров, высвобождаемых при действии гидролитических ферментов (целлюлаз, кутиназ, пектиназ) патогенов или самого растения. Рецепторы растений способны узнавать собственные (эндогенные) молекулы, образующиеся в результате активности ферментов микроорганизмов. Ассоциированные с повреждением молекулы появляются, прежде всего, в апопласте и служат, как и неспецифические элиситоры микроорганизмов, индукторами базовой устойчивости. Образование таких эндогенных сигнальных молекул позволяет разрушенным или поврежденным клеткам передавать сигнал другим клеткам и тканям (или даже системно – всем органам растения) о своем повреждении. Следует отметить, что в настоящее время природные индукторы устойчивости растений являются предметом активных исследований в области борьбы с вредителями и болезнями растений из-за их универсальности, способности усиливать SAR, общей низкой токсичности (табл. 2), что обеспечивает лучшую переносимость сельскохозяйственных культур и меньшее количество проблем со здоровьем человека, обычно связанных с традиционными стратегиями защиты.

Одна группа недавно успешно протестированных природных индукторов у *Arabidopsis thaliana* состоит из активных соединений с окислительно-восстановительными свойствами. Среди них тиамин (витамин B₁), рибофлавин (витамин B₂) и кверцетин. Они способны вызывать резистентность путем усиления чувствительности *Arabidopsis* к *Pseudomonas syringae* элиситорам [цит. по 14]. Это приводит к активации различных защитных свойств растений, таких как гиперчувствительный ответ, отложение каллозы и экспрессия

защитных генов. В этих процессах взрыв H_2O_2 , по-видимому, играет критическую роль, поскольку он действует как сигнал, запускающий весь отклик. Хотя NPR1 также необходим для праймирования этими соединениями, механизм взаимодействия растений и патогенов, по-видимому, действует независимо от классических путей защиты и, возможно, похож на реакцию в ответ на окислительный стресс. Недавно было продемонстрировано, что тиамин может модулировать окислительно-восстановительный статус клеток для защиты *Arabidopsis* от *Sclerotinia sclerotiorum* на ранних стадиях инфекции [15]. Показано, что экзогенное применение рибофлавина на растениях фасоли ускоряет образование H_2O_2 после заражения *Botrytis cinerea*. H_2O_2 является сигнальной молекулой, участвующей в модификации клеточной стенки, регуляции экспрессии генов и перекрестных связях с различными сигнальными путями защиты [16].

Таблица 2

Природные индукторы и их эффекты на защитные механизмы растений [адаптировано по 14]

Table 2

Natural inducers and their effects on plant defensive mechanisms [adapted by 14]

Индуктор	Растение	Вредитель	SA*	JA*	ET*	SAR	Защитные эффекторы	Укрепление клеточной стенки	Окисли- тельный баланс
Гексановая кислота	Томат	<i>Botrytis cinerea</i>	+	+	+	H/O	+	+	+
	Арабидопсис	<i>Botrytis cinerea</i>	H/O	+	H/O	H/O	+	+	H/O
	Томат	<i>P. syringae</i>	H/O	+	H/O	H/O	+	+	H/O
Тиамин	Рис, арабидопсис	Грибные, бактериальные вирусные инфек- ции	+	–	–	+	–	+	+
Рибофлавин	Арабидопсис	<i>P. syringae</i>	–	–	–	+	+	+	+
	Томат	<i>Botrytis cinerea</i>	H/O	+	–	+	H/O	H/O	–
ПАВА (параамино-бен- зойная кислота)	Перец	CMV, <i>Xanthomonas</i>	+	–	H/O	+	+	H/O	H/O
Менадион (на- трия бисульфит, MSB K3)	Арабидопсис	<i>P. syringae</i>	H/O	H/O	H/O	–	+	H/O	+
VOGs (летучие органи- ческие соедине- ния)	Кукуруза, бобы, арабидопсис	Насекомые	H/O	+	+	H/O	+	+	+
OGs (олигогалакту- рониды)	Арабидопсис	<i>Botrytis cinerea</i>	–	–	–	–	+	H/O	+
Азелаиновая кислота	Арабидопсис	<i>P. syringae</i>	+	–	–	+	+	H/O	H/O
Пипеколиновая кислота	Арабидопсис	<i>P. syringae</i>	+	H/O	H/O	+	+	H/O	H/O
Хитозан	Соя, томат, кукуруза	Грибные, бактериальные вирусные инфек- ции	H/O	+	H/O	H/O	+	+	+
		<i>Colletotrichum sp</i>	H/O	+	H/O	H/O	+	+	+
		<i>Xanthomonas</i>	H/O	+	H/O	H/O	+	+	+
	Брокколи	<i>P. fluorescens</i>	H/O	+	H/O	H/O	+	+	+

Примечание. (+) – активнрует; (–) не активнрует; H/O не определено. SA*, JA*, ET* – образуются в зависимости от сигнального пути (+) или не образуются (–).

Фенолы играют важнейшую роль в укреплении клеточной стенки, а также проявляют антимикробную и антиоксидантную активность. Парааминобензойная кислота (para-aminobenzoic acid, PABA) представляет собой циклическую аминокислоту, принадлежащую к группе витаминов В. В полевых экспериментах было доказано, что PABA способна повышать устойчивость растений огурца к вирусу мозаики и *Xanthomonas axonopodis*, вызывая развитие SAR, одновременно улучшая урожай растений [цит. по 14].

Менадион бисульфит натрия (MSB) является производным витамина К₃, который, как известно, является регулятором роста. Borges, et al. обнаружили, что MSB защищает растения рапса (*Brassica napus*) от гриба *Leptosphaeria maculans*, стимулируя выработку АФК, но не вызывая экспрессии защитных белков семейства PR1. Обнаружено, что MSB обладает системным эффектом [цит. по 14] и индуцирует продукцию H₂O₂ посредством активации защитных генов. Borges, et al. продемонстрировали, что MSB индуцирует устойчивость арабидопсиса против *P. syringae* посредством механизма праймирования, поскольку MSB индуцирует только накопление АФК и PR1 в день после инокуляции. Примечательно, что производное менадиона (Param-A) было запущено в коммерческое использование для стимулирования устойчивости бананов к панамской болезни, вызываемой *Fusarium oxysporum*.

Хитозан является полимерным деацетилованным производным хитина, который естественным образом присутствует в клеточных стенках некоторых грибов и имеет различные степени деацетилирования и молекулярные массы. Были изучены различные механизмы действия хитозана, которые включают в себя нейтрализацию АФК и антиоксидантную активность, а также активацию октадеканойдного пути. Тем не менее, несмотря на эти исследования, эксперименты, в которых конкретно рассматривается роль праймирования в сложной структуре взаимодействия хитозан-растение, все еще редки.

Олигогалактурониды (OGs) представляют собой олигосахариды, полученные из пектина клеточной стенки растений, и состоят из линейных цепей α- (1-4) -связанной D-галактуроновой кислоты со степенью полимеризации от 10 до 25, которая может быть метилэтерифицированной или ацетилованной в зависимости от исходного состояния в растении. OGs считаются эндогенными элиситорами, причем степень их метилирования и ацетилирования влияет на активацию защитных реакций. Использование OGs вызывает ряд защитных реакций, таких как накопление фитоалексинов, β-1,3-глюканазы и хитиназы или образование АФК, вызывая выработку оксида азота. Интересно, что некоторые данные указывают на участие передачи сигналов OGs в пути октадеканойдов, в результате чего активность липоксигеназ (lipoxygenases, LOX) усиливается. У *Arabidopsis* OGs повышают устойчивость к *Botrytis cinerea* независимо от передачи сигналов, опосредованных JA-, SA- и этиленом. Анализ микрочипов показал, что около 50 % генов, регулируемых OGs, демонстрируют сходное изменение экспрессии во время инфекции *Botrytis cinerea*.

Предполагается, что азелаиновая кислота (azelaic acid, AzA) является подвижным флорным сигналом, который праймирует SA-индуцированную защиту. Путь биосинтеза AzA в основном неизвестен, хотя последние данные указывают на то, что она является производным олеиновой кислоты или ее ненасыщенных производных, линолевой и линоленовой кислот. Полагают, что перекисное окисление липидов является ответственным за образование AzA и может протекать под действием LOX или путем фрагментации, запускаемым АФК. AzA стимулирует растения к более быстрому накоплению SA, индуцируя биосинтез глицерол-3-фосфата (G3P) [14].

Пипеколиновая кислота (L-Pip), небелковая аминокислота, производная лизина (Lys), наряду с AzA и G3P недавно была предложена в качестве основного регулятора SAR и, возможно, в качестве сигнального соединения для SAR на дальнем расстоянии от флоры [14]. Метаболизм аминокислот в последнее время играет все более широкий спектр ролей в иммунитете растений. Например, метаболизм пролина был связан с окислительным взрывом и созданием гиперчувствительного ответа; разветвленная цепь катаболизма аминокислот опосредует перекрестную связь между SA- и JA-защитой. Помимо этого, L-Pip был идентифицирован как центральный элемент в SAR. Установлено, что L-Pip активирует биосинтез SA и его собственный биосинтез через петлю положительной обратной связи, чтобы таким образом запустить весь ответ SAR. Интересно, что экзогенное применение L-Pip вызывает прайминг растений *Arabidopsis* для более быстрого биосинтеза SA, фитоалексина, камалексина и экспрессии генов защиты. Он также был использован на растениях табака в качестве индуктора накопления SA и никотина.

Другой карбоновой кислотой с продемонстрированной индукторной активностью является гексановая кислота (hexanoic acid, Hx), которая является 6С монокарбоновой кислотой [14]. Корневая обработка 4-недельных растений томата Hx в концентрациях ниже 1 мМ в течение 48 ч до заражения значительно снижала заболеваемость, как это было показано в случае хорошо известных естественных (SA) и неприродных (BABA) индукторов. При этих концентрациях Hx не оказывала антимикробного действия на *Botrytis cinerea*, что указывает на индуктивный эффект этой обработки. Использование Hx вызывало накопление

каллозы при инфекции *Botrytis cinerea*, что является ключевым компонентом устойчивости, индуцированной химическими индукторами, такими как ВАВА или ВТН. Апликация Нх также повышала уровень кофеиновой кислоты после грибной инфекции, что также подтверждает роль укрепленной клеточной стенки в Нх-индуцированной устойчивости. Биоактивный сигнал жасмоноил-изолейцин (JA-Ile) резко возрастал в растениях томата, праймированных Нх, после инокуляции *Botrytis*. Анализ активности генов в растениях томата, индуцированных в ответ на инфицирование *Botrytis*, показал, что в соответствии с метаболическими изменениями, предварительная обработка Нх запускает LoxD, LOX, участвующих в пути биосинтеза оксипинов, ведущем к синтезу оксипин12-оксо-фитодиеновой кислоты (oxylipin12-oxo-phytodienoic acid, OPDA) и JA.

Летучие органические соединения (volatile organic compounds, VOCs) играют ключевую роль в коммуникации между растениями, поскольку они действуют как переносимые по воздуху сигналы, повышая устойчивость к болезням как самих растений, так и соседних, а также привлекая паразитических или хищных насекомых, которые являются врагами атакующих травоядных животных. Эта многофункциональная роль VOCs делает их весьма перспективными для разработки устойчивых стратегий борьбы с вредителями сельскохозяйственных растений. VOCs обычно образуются из линоленовой и линолевой кислот в виде одной из ветвей оксипиринового пути. В соответствии с их биосинтетическим происхождением и химической структурой летучие вещества растений могут быть сгруппированы в изопреноиды или терпеноиды, а также в такие кислородсодержащие VOCs (OVOC), как метанол (CH_4O), ацетон ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), ацетальдегид ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$), метилэтилкетон (МЕК, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$) и метилвинилкетон (MVK, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$).

В некоторых случаях также обнаруживаются соединения серы (например, в семействе *Brassicales*) и фуранокумарины и их производные (например, в семействах *Apiales*, *Asterales*, *Fabales*, *Rosales*) [17]. Они вызывают широкий спектр защитных реакций, вероятно, почти полностью основанных на праймировании, а также проявляют антибактериальную и противогрибковую активность. Защитные реакции, связанные с действием VOCs, включают усиление секреции фитоалексинов, включение сложных эфиров гидроксициннамной кислоты и «лигнинподобных» соединений в клеточную стенку, окислительный взрыв, индукцию защитных генов, выброс ароматических соединений и более быстрое производство ингибиторов трипсина. По-видимому, они также повышают чувствительность к метиловому эфиру JA-метилжасмонату (MeJA). Цис-жасмон (CJ) представляет собой высоколетучий составной продукт дальнейшего катаболизма JA, который, как известно, вызывает высвобождение защитных VOCs, привлекающих хищных (или паразитических) насекомых. Транскриптомный анализ показал, что использование цис-жасмона запускает активацию уникального набора генов, включая членов семейства цитохрома P450.

Следует подчеркнуть, что здесь приведен далеко не полный перечень природных индукторов устойчивости растений, который постоянно расширяется в результате применения новых высокочувствительных методов анализа и кооперации ученых из разных областей естествознания. Интересно, что в ряде случаев индукторы устойчивости, которые ранее считались неприродными соединениями, в настоящее время обнаруживают в растительных тканях как природные метаболиты растений. Ярким примером является β-аминомасляная кислота (β-aminobutyric acid, ВАВА), высокая праймирующая активность которой при патологическом процессе была показана на многих видах культурных растений [18]. В настоящее время ВАВА найдена в растениях арабидопсиса с помощью комбинации метода количественного определения стабильных изотопов с методом жидкостной хроматографии сверхвысокого давления в тандеме с масс-спектрометрией (UHPLC-MS / MS) и рассматривается как природный компонент стрессового ответа при инфицировании фитопатогенами и солевым стрессе [19].

Заключение

В современном сельском хозяйстве до сих пор использовались две основные стратегии борьбы с болезнетворными микроорганизмами: селекция сортов на устойчивость и применение химических пестицидов. Однако селекционное направление требует много времени, и поскольку многие патогены быстро адаптируются, многочисленные примеры показали, что такого рода устойчивость быстро преодолевается, если не является комбинированной. Подобным же образом, использование пестицидов, препятствующих росту возбудителя, вызывает проблемы, связанные с увеличением резистентности патогенов.

Третий способ заключается в том, чтобы повысить собственный врожденный иммунитет растений с помощью индукторов устойчивости растений (plant resistance inducers, PRIs), что имеет целый ряд привлекательных аспектов. Поскольку PRIs действуют косвенно на патоген через врожденный иммунитет растения, они не являются токсичными для живых организмов, как это имеет место в случае пестицидов. Кроме того, многие PRIs обладают широким спектром действия, что, в свою очередь, уменьшает вероятность развития устойчивости патогенов в противовес развитию их устойчивости к пестицидам. Кроме

того, PRIs могут дополнять существующие методы обработки пестицидами и тем самым уменьшать количество пестицидов, необходимых для эффективного контроля заболеваний.

Таким образом, расширение сферы применения PRIs может сформировать будущую важную часть устойчивого развития сельскохозяйственного производства и обеспечить снижение химической нагрузки на агроэкосистемы.

Библиографические ссылки

1. World Food and Agriculture – Statistical pocketbook 2019. Rome: FAO; 2019. 254 p.
2. Лыжин ДН. Современные тенденции мирового рынка минеральных удобрений и средств защиты растений: конкурентные позиции России. *Проблемы национальной стратегии*. 2016;3(36):123–142.
3. Anket Sharma, Vinod Kumar, Babar Shahzad, et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Applied Sciences*. 2019;1:14–46. DOI: 10.1007/s42452-019-1485-1.
4. Злотников АК. *Разработка и комплексная характеристика полифункционального препарата Альбит для защиты растений от болезней и стрессов* [автореферат диссертации]. Москва: [б. н.]; 2012. 47 с.
5. Монастырский ОА. Задачи и перспективы биологической защиты сельскохозяйственных растений. *АГРО XXI*. 2010;(4-6):3–5.
6. Поликсенова ВД. Индуцированная устойчивость растений к патогенам и абиотическим стрессовым факторам (на примере томата). *Вестник БГУ. Серия 2*. 2009;1:48–60.
7. Пашкевич ЛВ, Кабашникова ЛФ. Роль салициловой кислоты в формировании системной приобретенной устойчивости растений при патогенезе. *Вестник Харьковского национального аграрного университета: Серия Биология*. 2018;3(45):31–48.
8. Кабашникова ЛФ, Савченко ГЕ, Абрамчик ЛМ, и др. Действие иммуномодулирующего препарата на основе b-аминомасляной кислоты на структурно-функциональное состояние растений ярового ячменя (*Hordeum vulgare* L.). В: *Ботаника (исследования). Сборник научных трудов*. Минск: Коллоград; 2016:45:309–323.
9. Шпилевский СН, Кабашникова ЛФ, Савченко ГЕ, и др. Влияние β-1,3-глюкана на окислительный и пигментный статус растений томата при фузариозном увядании. В: *Ботаника (исследования). Сборник научных трудов*. Минск Коллоград; 2017;46:264–274.
10. Gao Q-M, Zhu S, Kachroo P, et al. Signal regulators of systemic acquired resistance. *Frontiers Plant Science*. 2015;6:228. DOI: 10.3389/fpls.2015.00228.
11. Wendehenne D, Gao QM, Kachroo A, et al. Free radical-mediated systemic immunity in plants. *Current Opinion in Plant Biology*. 2014;20:127–134. DOI: 10.1016/j.pbi.2014.05.012.
12. Gary E Vallad and Robert M. Goodman. Systemic acquired resistance and induced systemic resistance in conventional agriculture. *Crop Science*. 2004;44:1920–1934. DOI: 10.2135/cropsci2004.1920.
13. Návarová H, Bernsdorff F, Döring AC, et al. Pipecolic acid, an endogenous mediator of defense amplification and priming, is a critical regulator of inducible plant immunity. *Plant Cell*. 2012;24:5123–5141. DOI: 10.1105/tpc.112.103564
14. Paz Aranega-Bou, Maria de la O Leyva, Ivan Finito, et al. Priming of plant resistance by natural compounds. Hexanoic acid as a model. *Frontiers Plant Science*. 2014;5:1–12. DOI: 10.3389/fpls.2014.00488.
15. Zhou J, Sun AZ, Xing D. Modulation of cellular redox status by thiamine-activated NADPH oxidase confers Arabidopsis resistance to Sclerotinia sclerotiorum. *Journal Experimental Botany*. 2013;64:3261–3272. DOI: 10.1093/jxb/ert166.
16. Azami-Sardooei Z, Franca SC, De Vleeschauwer D, et al. Riboflavin induces resistance against *Botrytis cinerea* in bean, but not in tomato, by priming for a hydrogen peroxide-fueled resistance response. *Physiological and Molecular Plant Pathology*. 2010;75:23–29. DOI: 10.1016/j.pmp.2010.08.001.
17. Vivaldo G, Masi E, Taiti C, et al. The network of plants volatile organic compounds. *Scientific Reports*. 2017;7:1–18. DOI: 10.1038/s41598-017-10975-x.
18. Yigal Cohen, Moshe Vaknin, Brigitte Mauch-Mani. BABA-induced resistance: milestones along a 55-year journey. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309381840_BABA-induced_resistance_milestones_along_a_55-year_journey. *Phytoparasitica*. 2016. p. 1–17. DOI: 10.1007/s12600-016-0546-x.
19. Damien Thevenet, Victoria Pastor, Ivan Baccelli, et al. The priming molecule β-aminobutyric acid is naturally present in plants and is induced by stress. *New Phytologist*. 2017;213:552–559. DOI: 10.1111/nph.14298.

References

1. World Food and Agriculture – Statistical pocketbook 2019. Rome: FAO; 2019. 254 p.
2. Lyzhin DN. *Sovremennye tendentsii mirovogo rynka mineralnykh udobreniy i sredstv zashchity rasteniy: konkurentnye pozitsii Rossii* [Current trends in the global market of mineral fertilizers and plant protection products: Russia's competitive positions]. *National Strategy Challenges*. 2016;3:36:123–142. Russian.
3. Anket Sharma, Vinod Kumar, Babar Shahzad, et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Applied Sciences*. 2019;1:14–46. DOI: 10.1007/s42452-019-1485-1.
4. Zlotnikov AK. *Razrabotka i kompleksnaya kharakteristika polifunktsionalnogo preparata Albit dla zashchity rasteniy ot bolezney i stressov* [Development and comprehensive characterization of the multifunctional drug Albit to protect plants from disease and stress]. [PhD thesis]. Moscow: [publisher unknown]; 2012. 47 p. Russian.
5. Monastyrskiy OA. *Zadachi i perspektivy biologicheskoy zashchity selskokhoziaystvennykh rasteniy* [Tasks and prospects of biological protection of agricultural plants]. *AGRO XXI*. 2010;(4–6):3–5. Russian.
6. Poliksenova VD. *Inducirovannaya ustoychivost rasteniy k patogennym i abioticheskim stressovym faktoram (na primere tomata)* [Induced resistance of plants to pathogens and abiotic stress factors (for example, tomato)]. *Vestnik BGU. Seriya 2*. 2009;1:48–60. Russian.
7. Pashkevich LV, Kabashnikova LF. *Rol salitsilovoy kisloty v formirovanii sistemnoy priobretennoy ustoychivosti rasteniy pri patogeneze* [The role of salicylic acid in the formation of systemic acquired resistance of plants during pathogenesis]. *Vestnik Kharkovskogo natsionalnogo agrarnogo universiteta. Seriya Biologia*. 2018;3(45):31–48. Russian.

8. Kabashnikova LF, Savchenko GE, Abramchik LM, et al. The effect of an immunomodulating drug based on b-aminobutyric acid on the structural and functional state of spring barley plants (*Hordeum vulgare* L.). V: *Botanika (issledovaniya). Sbornik nauchnykh trudov* [In: Botany (research). Collection of scientific papers]. Minsk: Kolograd; 2016. Volume 45. p. 309–323. Russian.
9. Shpilevsky SN, Kabashnikova LF, Savchenko GE, et al. The effect of β -1,3-glucan on the oxidative and pigment status of tomato plants with fusarium wilt. V: *Botanika (issledovaniya). Sbornik nauchnykh trudov* [In: Botany (research). Collection of scientific papers]. Minsk: Kolograd; 2017. Issue 46. p. 264–274. (in Russ.).
10. Gao Q-M, Zhu S, Kachroo P, et al. Signal regulators of systemic acquired resistance. *Frontiers Plant Science*. 2015;6:228. DOI: 10.3389/fpls.2015.00228.
11. Wendehenne D, Gao QM, Kachroo A, et al. Free radical-mediated systemic immunity in plants. *Current Opinion in Plant Biology*. 2014;20:127–134. DOI: 10.1016/j.pbi.2014.05.012.
12. Gary E Vallad and Robert M. Goodman. Systemic acquired resistance and induced systemic resistance in conventional agriculture. *Crop Science*. 2004;44:1920–1934. DOI: 10.2135/cropsci2004.1920.
13. Návarová H, Bernsdorff F, Döring AC, et al. Pipecolic acid, an endogenous mediator of defense amplification and priming, is a critical regulator of inducible plant immunity. *Plant Cell*. 2012;24:5123–5141. DOI: 10.1105/tpc.112.103564
14. Paz Aranega-Bou, Maria de la O Leyva, Ivan Finiti, et al. Priming of plant resistance by natural compounds. Hexanoic acid as a model. *Frontiers Plant Science*. 2014;5:1–12. DOI: 10.3389/fpls.2014.00488.
15. Zhou J, Sun AZ, Xing D. Modulation of cellular redox status by thiamine-activated NADPH oxidase confers Arabidopsis resistance to *Sclerotinia sclerotiorum*. *Journal Experimental Botany*. 2013;64:3261–3272. DOI: 10.1093/jxb/ert166.
16. Azami-Sardooei Z, Franca SC, De Vleeschauwer D, et al. Riboflavin induces resistance against *Botrytis cinerea* in bean, but not in tomato, by priming for a hydrogen peroxide-fueled resistance response. *Physiological and Molecular Plant Pathology*. 2010;75:23–29. DOI: 10.1016/j.pmpp.2010.08.001.
17. Vivaldo G, Masi E, Taiti C, et al. The network of plants volatile organic compounds. *Scientific Reports*. 2017;7:1–18. DOI: 10.1038/s41598-017-10975-x.
18. Yigal Cohen, Moshe Vaknin, Brigitte Mauch-Mani. BABA-induced resistance: milestones along a 55-year journey. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309381840_BABA-induced_resistance_milestones_along_a_55-year_journey. *Phytoparasitica*. 2016. p. 1–17. DOI: 10.1007/s12600-016-0546-x.
19. Damien Thevenet, Victoria Pastor, Ivan Baccelli, et al. The priming molecule β -aminobutyric acid is naturally present in plants and is induced by stress. *New Phytologist*. 2017;213:552–559. DOI: 10.1111/nph.14298.

Статья поступила в редколлегию 22.07.2020.
Received by editorial board 22.07.2020.

РАДИОЛОГИЯ И РАДИОБИОЛОГИЯ, РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

RADIOLOGY AND RADIOBIOLOGY, RADIATION SAFETY

УДК 582.28:[54:614.876]

ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ВОДНО-ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА *HERICIUM ERINACEUS* ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ХИМИЧЕСКИ-РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Образец цитирования:

Вейалкина НН, Кадукова ЕМ, Надыров ЭА, Шаховская ОВ, Трухоновец ВВ, Дворник ЮВ, Цуканова ЕВ, Медведева ЕА. Защитные свойства водно-этанольного экстракта *Hericum erinaceus* при комбинированном химически-радиационном поражении в эксперименте. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2020;4:30–38. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-30-38>

For citation:

Veyalkina NN, Kadukova AM, Nadyrov EA, Shachovskaya OV, Truchanovets VV, Dvornik YuV, Tsukanova EV, Miadzvedzeva AA. Protective properties of water-ethanol extract *Hericum erinaceus* in combined chemical-radiation injury in experiment. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:30–38. Russian. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-30-38>

Авторы:

Наталия Николаевна Вейалкина – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальных биологических моделей.

Елена Михайловна Кадукова – старший научный сотрудник отдела устойчивости биологических систем.

Эльдар Аркадьевич Надыров – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.

Ольга Владимировна Шаховская – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей.

Вячеслав Ветиславович Трухоновец – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры лесохозяйственных дисциплин.

Юлия Викторовна Дворник – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей.

Елена Владимировна Цуканова – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей.

Елена Анатольевна Медведева – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей.

Authors:

Nataliya N. Veyalkina, PhD (biology); head of the laboratory of experimental biological models.

veyalkina@mail.ru

Alena M. Kadukova, senior researcher at the department of stability of biological systems.

helena.kad@mail.ru

Eldar A. Nadyrov, PhD (medicine); associate professor at the department of histology, cytology and embryology.

nadyrov2006@rambler.ru

Volha V. Shakhouskaya, junior researcher of the laboratory of experimental biological models.

s.o.v.94@mail.ru

Vyacheslav V. Trukhanavets, PhD (agriculture); associate professor at the department of forestry disciplines of the educational establishment.

vtrukhonovets@mail.ru

Yuliya V. Dvornik, junior researcher of the laboratory of experimental biological models.

negorodskaya@yandex.by

Alena V. Tsukanova, junior researcher of the laboratory of experimental biological models.

elenatsukanova14@gmail.com

Alena A. Miadzvedzeva, junior researcher of the laboratory of experimental biological models.

irb-2013@yandex.by

**Н. Н. ВЕЯЛКИНА¹⁾, Е. М. КАДУКОВА¹⁾, Э. А. НАДЫРОВ²⁾, О. В. ШАХОВСКАЯ¹⁾,
В. В. ТРУХОНОВЕЦ³⁾, Ю. В. ДВОРНИК¹⁾, Е. В. ЦУКАНОВА¹⁾, Е. А. МЕДВЕДЕВА¹⁾**

¹⁾Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Беларусь

²⁾Гомельский государственный медицинский университет,
ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель, Беларусь

³⁾Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины,
ул. Советская, 104, 246019, г. Гомель, Беларусь

В клинической практике терапии заболеваний печени нередко используются препараты – гепатопротекторы, действие которых направлено на уменьшение активности воспалительных процессов и повышение устойчивости печени к патологическим воздействиям. Перспективными гепатопротекторами являются средства природного происхождения. Плодовые тела *H. erinaceus* богаты белками, жирами, целлюлозой, полисахаридами и различными аминокислотами, что обуславливает их биологическую активность.

Цель исследования – изучение защитных свойств водно-этанольного экстракта плодовых тел *H. erinaceus*, полученных при искусственном культивировании, в эксперименте на крысах линии Wistar, которых подвергали комбинированному воздействию тетрахлорметана (ТХМ) и общего однократного γ -облучения в дозе 3 Гр.

После химически-радиационного воздействия животные получали водно-этанольный экстракт *H. erinaceus* в дозах 0,5, 1,5 и 4,5 мл/кг и препарат сравнения «Хофитол» в дозе 1,5 мл/кг ежедневно в течение месяца. В крови крыс, получавших водно-спиртовой экстракт плодовых тел *H. erinaceus* в дозах 1,5 и 4,5 мл/кг, отмечено восстановление активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Исследуемый экстракт способствовал восстановлению гистологического строения печени крыс, которое характеризовалось снижением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и восстановлением структуры долек печени.

Ключевые слова: тетрахлорметан; ионизирующее излучение; *H. Erinaceus*; водно-спиртовой экстракт; гепатопротекторные эффекты.

PROTECTIVE PROPERTIES OF WATER-ETHANOL EXTRACT *HERICIUM ERINACEUS* IN COMBINED CHEMICAL-RADIATION INJURY IN EXPERIMENT

**N. N. VEYALKINA^a, A. M. KADUKOVA^a, E. A. NADYROV^b, O. V. SHACHOVSKAYA^a,
V. V. TRUCHANOVETS^c, Yu. V. DVORNIK^a, E. V. TSUKANOVA^a, A. A. MIADZVEDZEVA^a**

^aInstitute of Radiobiology, National Academy of Sciences of Belarus,
4 Fiadziuninskaga Street, 246007 Gomel, Belarus

^bGomel State Medical University,
5 Lange Street, 246050 Gomel, Belarus

^cFrancisk Skorina Gomel State University,
104 Saveckaja Street, 246019 Gomel, Belarus

Corresponding author: N. N. Veyalkina (veyalkina@mail.ru)

In the clinical practice of treating liver diseases, drugs are often used - hepatoprotectors, the action of which is aimed at reducing the activity of inflammatory processes and increasing the liver's resistance to pathological influences. Funds of natural origin are promising hepatoprotectors. The fruit bodies of *H. erinaceus* are rich in proteins, fats, cellulose, polysaccharides and various amino acids, which determines their biological activity.

The aim of this work was to study the protective properties of a water-ethanol extract of *H. erinaceus* fruit bodies obtained by artificial cultivation in an experiment on Wistar rats, which were subjected to a combined effect of carbon tetrachloride and total single γ -irradiation at a dose of 3 Gy. After chemical and radiation exposure, the animals received a water-ethanol extract of *H. erinaceus* at doses of 0.5, 1.5 and 4.5 ml/kg and a comparison drug "Hofitol" at a dose of 1.5 ml/kg daily for a month. In the blood of rats receiving an aqueous-alcoholic extract of *H. erinaceus* fruiting bodies at doses of 1.5, and 4.5 ml/kg, the activity of alanineaminotransferase and aspartateaminotransferase was restored. It was found that the studied extract promotes restoration of the histological structure of rat liver, which is characterized by a decrease in the severity of fatty degeneration of hepatocytes and restoration of the structure of the liver lobules.

Keywords: carbon tetrachloride; ionizing radiation; *H. erinaceus*; water-ethanol extract; hepatoprotective effects.

Введение

Печень – это основной орган, участвующий в биотрансформации компонентов пищи, лекарственных средств и ксенобиотиков в организме [1]. Рост уровня заболеваний печени не вирусной этиологии, отмечающийся в мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), связывают как с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, так и с образом жизни современного человека [2].

В клинической практике терапии заболеваний печени нередко используются препараты, действие которых направлено на уменьшение активности воспалительных процессов и повышение устойчивости печени к патологическим воздействиям [3]. Подобные препараты относят к группе гепатопротекторов, лекарственных средств, чье воздействие направлено на восстановление гомеостаза в гепатоцитах, способствующих повышению устойчивости органа к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов в печени [4].

Перспективными гепатопротекторами являются средства природного происхождения, имеющие преимущества перед синтетическими препаратами: разнообразие биологически активных веществ, малая частота наступления побочных эффектов, мягкое биологическое действие, возможность применения для профилактики. Благодаря своему гепатопротекторному действию они предотвращают и/или нормализуют функциональные нарушения функционирования печени и способствуют ее структурной сохранности, обладая при этом высокой безопасностью даже при длительном систематическом применении [4].

Базидиальные грибы являются продуцентами широкого спектра биологически активных соединений с иммуномодулирующим, адаптогенным, антиоксидантным действием, которые связаны с наличием в их составе полисахаридов, фенольных соединений, флавоноидов, терпенов, стероидов [5; 6].

Hericium erinaceus (Bull.) Pers. крупный съедобный и лекарственным гриб, который принадлежит к семействам *Aphyllphorales*, *Hydnaeaceae* и *Hericium* [7]. В последние годы *H. erinaceus* активно используется в традиционной народной медицине, а также как биологически активная добавка. Плодовые тела *H. erinaceus* богаты белками, жирами, целлюлозой, полисахаридами и различными аминокислотами. Полисахариды *H. erinaceus* являются одним из основных биологически активных ингредиентов и обладают широким спектром таких фармакологических и биологических активностей, как иммуномодулирующая, противоопухолевая, антиоксидантная, гепатопротекторная, гипогликемическая и гиполипидемическая [7; 8].

Цель исследования – изучение защитных свойств водно-этанольного экстракта плодовых тел *H. erinaceus*, полученных при искусственном культивировании, в эксперименте на крысах линии Wistar, которых подвергали комбинированному воздействию тетрахлорметана (ТХМ) и общего однократного γ -облучения в дозе 3 Гр.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar обоего пола в возрасте 2–2,5 мес. по 5 особей каждого пола в группе, всего 10 животных в группе. Животные содержались в условиях стационарного вивария на полноценном стандартном пищевом рационе.

Использование животных в эксперименте проводилось с соблюдением норм, регламентированных международными рекомендациями и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010 г. [9].

Плодовые тела гриба *H. erinaceus* выращивались на базе УО ГГУ им. Скорины и были предоставлены для исследований в высушенном и измельченном до состояния порошка виде. Водно-спиртовой экстракт *H. erinaceus* готовили путем настаивания на водяной бане порошка из высушенных плодовых тел в дистиллированной воде (1 г/3 мл) в течение 30 мин при 80 °С, после остывания добавляли 96 % этиловый спирт (76 мл); настаивание продолжалось в плотно-закрытой колбе при комнатной температуре в течение 5 дней без доступа солнечного света. Готовый экстракт фильтровали и хранили при температуре 4 °С.

Крысам экспериментальных групп вводили ТХМ в виде 50 % раствора на оливковом масле в дозе 2 мл/кг подкожно в 1-е и 3-и сутки эксперимента. На 4-е сутки эксперимента проводилось общее однократное облучение животных в дозе 3Гр на гамма-установке «ИГУР» (^{137}Cs , 0,62Гр/мин.). Были сформированы следующие группы животных: 1) «Контроль» – животные, получавшие инъекции растворителя (оливковое масло); 2) «ТХМ + облучение 3 Гр» – животные, получавшие инъекции тетрахлорметана с последующим облучением; 3) «ТХМ + 3Гр + Хофитол» – животные, получавшие инъекции ТХМ с облучением и с последующим введением препарата сравнения Хофитол (Chophytol, Laboratoires Rosa-Phytopharma, Франция) в виде спиртового раствора в суточной дозе 1,5 мл/кг; 4) «ТХМ + 3 Гр + Экстракт Д1»; 5) «ТХМ + 3 Гр + Экстракт Д2» и 6) «ТХМ + 3 Гр + Экстракт Д3» – животные, которые после соответствующих воздействий получали водно-этанольный экстракт *H. erinaceus* в дозах 0,5, 1,5 и 4,5 мл/кг соответственно.

Препарат сравнения и исследуемые экстракты вводились ежедневно в течение месяца до вывода животных из эксперимента путем свободного выпаивания, проводился ежедневный контроль потребляемой воды каждой группой животных, на основании которого рассчитывалась доза на группу.

Наблюдение за клиническим состоянием животных вели на протяжении всего экспериментального периода, еженедельно определяли динамику массы тела. Животных выводили из эксперимента на 30-е сутки после облучения путем декапитации на фоне глубокого эфирного наркоза. Проводили забор крови, вскрытие, выделение и взвешивание печени и селезенки. В сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию общего белка и альбумина и липидов, общепринятыми методами.

Мазки крови изготавливали сразу при взятии материала, после фиксации окрашивали по методу Романовского – Гимзы. Лейкоциты подсчитывали в камере Горяева. Относительное содержание лейкоцитов определяли путем цитологического исследования мазков крови.

Из кусочков печени, сразу после некропсии, проводили выделение гепатоцитов путем ферментативной диссоциации. Определение уровня запрограммированной гибели клеток печени проводили методом проточной цитометрии (цитофлюориметр Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США) при длине волны 488 нм, используя Annexin-V/PI-тест, как было описано [10]

При некропсии кусочки печени фиксировали в 10 % формалине. Для гистологического анализа фиксированный материал проводили по стандартному протоколу и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике и изучали под световым микроскопом.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Манна–Уитни) критериев при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Введение крысам ТХМ и последующее облучение вызывали интоксикацию организма животных, которая проявлялась снижением двигательной активности и незначительным снижением прироста массы тела на 7-е сутки после облучения. Далее в течение всего эксперимента отмечалась положительная динамика в массы тела во всех группах животных (табл. 1).

Таблица 1

Изменение прироста массы тела крыс линии Wistar в контрольных группах, после химически-радиационного воздействия и в группах, получавших водно-спиртовые экстракты *H. erinaceus* и препарат сравнения

Table 1

Changes in the body weight gain of Wistar rats in the control groups, after chemical-radiation exposure and in the groups receiving aqueous-alcoholic extracts of *H. erinaceus* and the reference drug, %

Наименование группы	Сутки от начала эксперимента			
	7	14	21	30
Контроль	3,97±2,45	9,93±4,29	15,91±3,71	19,93±5,47
ТХМ + 3 Гр	2,047±0,94	8,62±2,21	11,74±4,76	16,40±3,62
ТХМ+3Гр+Хофитол 1,5мл/кг	3,30±1,36	10,56±2,23	14,39±4,05	18,96±4,84
ТХМ+3Гр+экстракт 0,5мл/кг	3,22±1,33	9,44±4,09	12,92±5,25	17,70±4,73
ТХМ+3Гр+экстракт 1,5 мл/кг	4,81±3,54	10,92±3,45	15,85±6,20	20,97±5,49
ТХМ+3Гр+экстракт 4,5 мл/кг	3,67±1,87	8,88±2,20	13,58±3,63	19,08±5,17

При некропсии животных на 30-е сутки после введения ТХМ и облучения макроскопические изменения в печени животных с химически-радиационным поражением без коррекции были слабо выражены, печень выделялась несколько более светлой окраской и более рыхлой структурой, но значимо отличалась относительная масса печени у животных этой группы по сравнению с контролем (табл. 2).

В группах крыс, получавших водно-спиртовые экстракты плодовых тел гриба *H. erinaceus* в дозе 4,5 мл/кг и препарат сравнения, изменений макроскопической структуры не отмечено, а значения относительной массы были снижены по сравнению с группой «Контроль ТХМ+3Гр».

В группах животных после химически-радиационного воздействия на 30-е сутки отмечалось повышение индекса массы селезенки, тогда как при введении исследуемого экстракта гриба и препарата «Хофитол» данный показатель снижался до контрольного уровня.

Таблица 2

Относительная масса печени и селезенки крыс линии Wistar в контрольных группах, после химически-радиационного воздействия и в группах, получавших водно-спиртовой экстракт *H. erinaceus* и препарат сравнения, %.

Table 2

The relative weight of the liver and spleen of Wistar rats in the control groups, after chemical-radiation exposure and in the groups that received the aqueous-alcoholic extract of *H. erinaceus* and the reference drug, %.

Наименование группы животных	Относительная масса органов	
	Печень	Селезенка
Контроль	2,84±0,24	0,18±0,04
ТХМ+3Гр	3,37±0,22*	0,23±0,12*
ТХМ+3Гр+Хофитол 1,5мл/кг	2,85±0,16^	0,18±0,03^
ТХМ+3Гр+экстракт 0,5мл/кг	2,99±0,28	0,19±0,03^
ТХМ+3Гр+экстракт 1,5 мл/кг	2,87±0,15^	0,19±0,01^
ТХМ+3Гр+экстракт 4,5 мл/кг	2,79±0,07^	0,17±0,01^

* – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе «Контроль»;

^ – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с значением в группе «ТХМ + 3 Гр».

В качестве биохимических маркеров поражения печени использовали значения активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови экспериментальных животных.

В сыворотке крови животных, которым был введен тетрахлорметан с последующим облучением в дозе 3 Гр через 30 суток, уровень активности АлАТ и АсАТ был повышен по сравнению с контрольной группой. В группе с радиационно-токсическим повреждением данные показатели составили 121,6±12,5 Ед/л АсАТ и 97,2±17,8 Ед/л АлАТ при контрольных уровнях 83,9±11,51 Ед/л и 65,4±7,19 Ед/л соответственно. Также в сыворотке крови животных группы без лечения была повышена активность ЩФ – 322,7±81,76 Ед/л по сравнению с контрольной группой – 247,3±56,7 Ед/л.

При введении крысам экстракта *H. erinaceus* статистически значимое снижение ферментативной активности АлАТ и АсАТ наблюдалось в группах животных, получавших экстракт дозах 1,5 и 4,5 мл/кг и препарат сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ферментативной активности в сыворотке крови крыс линии Wistar в контрольных группах, после химически-радиационного воздействия и в группах, получавших водно-спиртовой экстракт *H. erinaceus* и препарат сравнения

Table 3

Indices of enzymatic activity in the blood serum of Wistar rats in the control groups, after chemical-radiation exposure and in the groups receiving the aqueous-alcoholic extract of *H. erinaceus* and the reference drug

Наименование группы, пол животных	ЩФ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	АлАТ, Ед/л
Контроль	247,3±56,7	83,9±11,51	65,4±7,19
ТХМ+3Гр	322,7±81,76*	121,6±12,5*	97,2±17,8*
ТХМ+3Гр+Хофитол 1,5мл/кг	255,4±52,84^	89,4±16,41	67,3±6,24^
ТХМ+3Гр+экстракт 0,5мл/кг	309,2±103,14	104,4±14,17	79,5±7,48
ТХМ+3Гр+экстракт 1,5 мл/кг	307,6±97,5	87,3±8,02^	71,4±5,56^
ТХМ+3Гр+экстракт 4,5 мл/кг	264,1±74,8^	86,5±8,62^	70,7±8,81^

* - различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе «Контроль»;

^ - различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с значением в группе «ТХМ + 3 Гр».

Уровень активности щелочной фосфатазы значимо снижался в сыворотке крови животных, получавших препарат сравнения и исследуемый экстракт в дозе 4,5 мл/кг и препарат сравнения Хофитол в дозе 1,5 мл/кг.

На 30-е сутки после радиационно-химического повреждения не отмечено значимых отклонений от контрольных уровней показателей белкового и жирового обмена в сыворотке крови животных, получавших исследуемый экстракт и препарат сравнения и животных группы негативного контроля.

Количество лейкоцитов на 30-е сутки после воздействия ТХМ и облучения в дозе 3,0 Гр было снижено на 25,4 % по сравнению с уровнем контроля ($p < 0,05$), аналогичная реакция наблюдалась и в группе, которая принимала препарат сравнения – «Хофитол» (табл. 4).

Таблица 4

Влияние водно-спиртового экстракта *Hericium erinaceus* на изменения содержания лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы крыс с токсическим гепатитом, подвергнутых острому облучению в дозе 3,0 Гр

Table 4

The effect of the aqueous-alcoholic extract of *Hericium erinaceus* on changes in the content of leukocytes in the blood and the leukocyte formula of rats with toxic hepatitis exposed to acute irradiation at a dose of 3.0 Gy

Эксперимент. группа	Количество клеток $\times 10^3/\text{мкл}$	Пал. %	Сегм. %	Эоз. %	Лимф. %	Мон. %
Контроль	6,7 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 1,1	35,8 $\pm$ 12,3	5,0 $\pm$ 1,6	52,0 $\pm$ 10,9	3,4 $\pm$ 1,9
ТХМ+3Гр	5,0 $\pm$ 0,8*	2,2 $\pm$ 0,4*	20,4 $\pm$ 8,4	4,0 $\pm$ 1,2	69,2 $\pm$ 6,1*	4,6 $\pm$ 2,1
ТХМ+3Гр+Хофитол 1,5мл/кг	5,0 $\pm$ 0,8*	2,8 $\pm$ 0,4	22,4 $\pm$ 5,5	3,0 $\pm$ 1,9	68,0 $\pm$ 6,9*	3,8 $\pm$ 1,9
ТХМ+3Гр+экстракт 0,5мл/кг	8,2 $\pm$ 1,9^	2,2 $\pm$ 1,1*	21,6 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 1,5	69,4 $\pm$ 1,1*	3,2 $\pm$ 1,5
ТХМ+3Гр+экстракт 1,5 мл/кг	7,3 $\pm$ 1,8^	2,0 $\pm$ 0,7*	25,8 $\pm$ 4,1^	4,0 $\pm$ 0,7	65,2 $\pm$ 2,8*	3,0 $\pm$ 1,4
ТХМ+3Гр+экстракт 4,5 мл/кг	5,9 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,7*	27,8 $\pm$ 4,5^	4,2 $\pm$ 2,2	66,7 $\pm$ 7,4*	3,3 $\pm$ 2,2

* – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе «Контроль»;

^ – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с значением в группе «ТХМ + 3 Гр».

На фоне введения водно-спиртового экстракта *H. erinaceus* количество лейкоцитов в крови крыс восстанавливалось по сравнению с уровнем контроля, а в группах крыс, получавших исследуемый экстракт в дозах 0,5 мл/кг и 1,5 мл/кг, превышало количество лейкоцитов в крови у крыс группы «ТХМ + 3,0 Гр» на 64,0 и на 46 % соответственно. Наблюдаемый рост количества лейкоцитов в крови может свидетельствовать об активации лейкоцитоза в данных группах животных.

После радиационно-химического воздействия на 30-е сутки качественный состав лейкоцитарной формулы крови крыс отличался от уровня интактного контроля. В частности, отмечалась тенденция к повышению процентного содержания лимфоцитов и снижению содержания сегментоядерных нейтрофилов. После приема водно-этанольных экстрактов гриба процентное содержание лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов имело тенденцию к восстановлению.

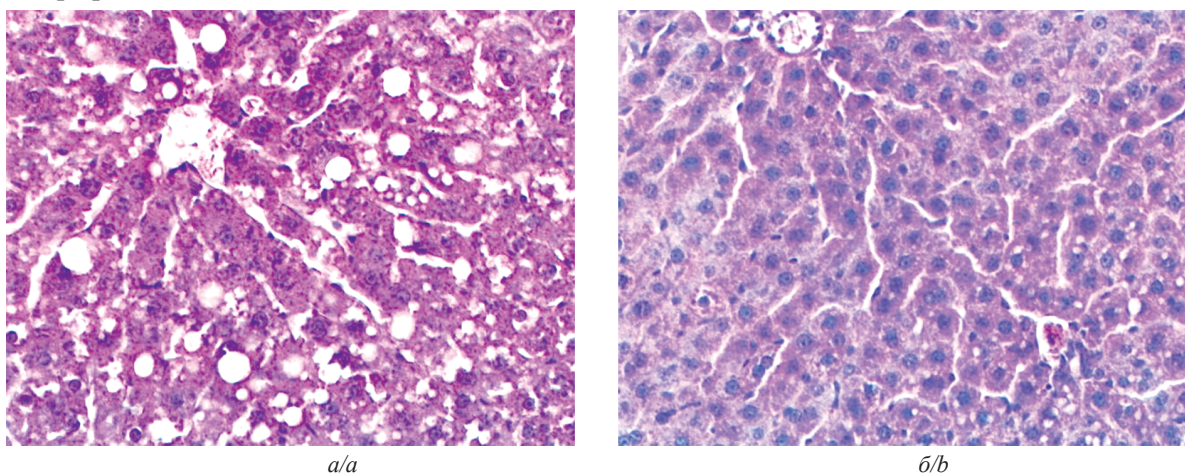


Рис. 1. Микроскопическая картина печени крыс Wistar. Окраска: гематоксилин-эозин:
а – на 14-е сутки после введения тетрахлорметана и облучения в дозе 3 Гр, увеличение $\times 400$;
б – на 30-е сутки после введения тетрахлорметана и облучения в дозе 3 Гр, увеличение $\times 600$.

Fig. 1. Microscopic picture of the liver of Wistar rats. Coloring: hematoxylin-eosin:
a – on the 14th day after the introduction of carbon tetrachloride and irradiation at a dose of 3 Gy, magnification $\times 400$;
b – on the 30th day after the introduction of carbon tetrachloride and irradiation at a dose of 3 Gy, magnification $\times 600$.

При гистологическом исследовании в микропрепаратах печени крыс на 14-е сутки после химически-радиационного воздействия отмечались множественные проявления нарушения структуры ткани печени – отдельные участки нарушения балочного строения в перипортальных зонах печеночных долек, жировая дистрофия гепатоцитов, полнокровие центральных вен и синусоидных гемокапилляров (рис. 1а).

На 30-е сутки после токсического воздействия и облучения в ткани печени крыс уменьшалась жировая дистрофия, которая определялась в гепатоцитах, расположенных только по периферии долек. В гепатоцитах, расположенных центрально и в промежуточной зоне определялась слабовыраженная гидропическая дистрофия. В перипортальных зонах отдельных печеночных долек определялись участки нарушения балочного строения (рис. 1б).

В группах животных, получавших водно-спиртовой экстракт плодовых тел *H. erinaceus*, после токсического воздействия и облучения на 30-е сутки отмечено значительное дозозависимое снижение выраженности структурных нарушений ткани печени. Нормальное балочное строение печени полностью восстанавливалось. Жировая дистрофия гепатоцитов практически не определялась, в отдельных гепатоцитах сохранялась слабовыраженная гидропическая дистрофия (рис. 2).

При исследовании влияния водно-спиртового экстракта культивируемых грибов *H. erinaceus* на уровень клеточной гибели гепатоцитов лабораторных крыс показано, что на 30-е сутки после введения ТХМ и дополнительного облучения в печени животных сохранялся повышенный уровень апоптоза клеток печени, до $5,62 \pm 0,23$ % на стадии раннего апоптоза и до $2,44 \pm 0,38$ % на стадии позднего апоптоза, от $3,34 \pm 0,87$ и $1,48 \pm 0,19$ % соответственно в контроле. При этом уровень клеток печени в состоянии некроза значительно не увеличивался на данном сроке наблюдения.

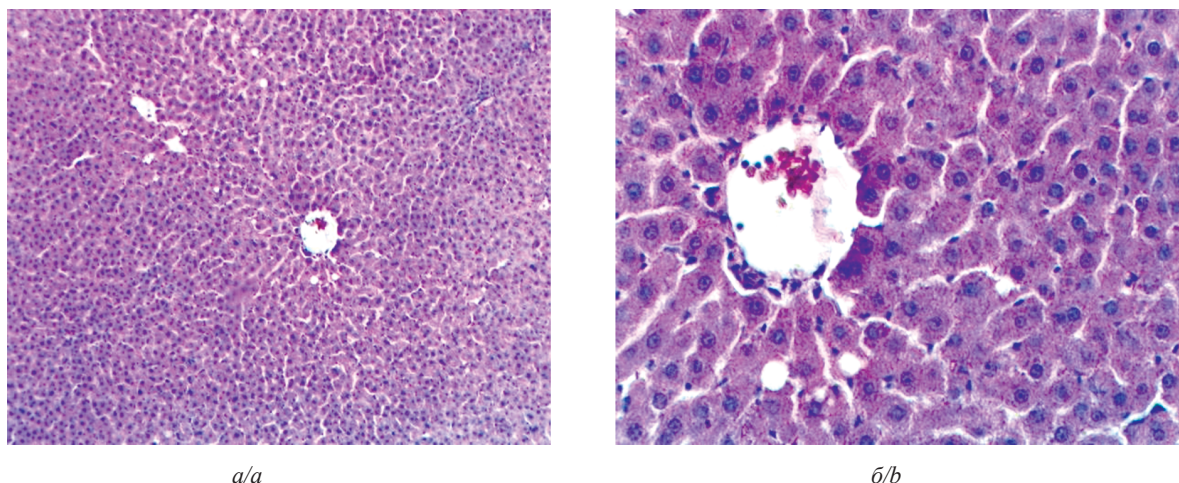


Рис. 2. Микроскопическая картина печени крыс Wistar, получавших в течение 30-ти суток водно-спиртовой экстракт и *H. erinaceus* в дозе 4,5 мл/кг, после введения тетрахлорметана и облучения в дозе 3 Гр. Окраска: гематоксилин-эозин: а – увеличение $\times 100$; б – увеличение $\times 600$.

Fig. 2. Microscopic picture of the liver of Wistar rats treated with aqueous-alcoholic extract and *H. erinaceus* at a dose of 4.5 ml / kg for 30 days after administration of carbon tetrachloride and irradiation at a dose of 3 Gy. Color: hematoxylin-eosin: a – magnification $\times 100$; b – magnification $\times 600$.

В группах животных, получавших водно-спиртовой экстракт *H. erinaceus* после химически-радиационного воздействия значимое снижение клеточной гибели гепатоцитов отмечено в дозах 1,5 и 4,5 мл/кг (рис. 3). При этом снижалось количество клеток как на стадии раннего, так и на стадии позднего апоптоза.

Модель острого токсического поражения печени, индуцированного ТХМ, приводит к нарушению многих функций печени: синтетической, детоксикационной, нарушению прооксидантно-антиоксидантного равновесия [11; 12].

Механизмы гепатотоксичности галогенизированных углеводородов, в том числе и ТХМ, связывают с мембраноповреждающим эффектом, который приводит к расстройству функционирования каскада митохондриальных и микросомальных ферментов, участвующих в поддержании гомеостаза клетки, ее репарации и элиминации ксенобиотиков или их метаболитов [12].

Печень, которая в покое обладает небольшой пролиферативной активностью, традиционно относится к радиорезистентным органам, однако многочисленные исследования с использованием различных видов ионизирующих излучений в широком диапазоне доз показали не только чувствительность печени к лучевому воздействию, но и значительные нарушения регенерационных процессов при радиационном воздействии [13; 14].

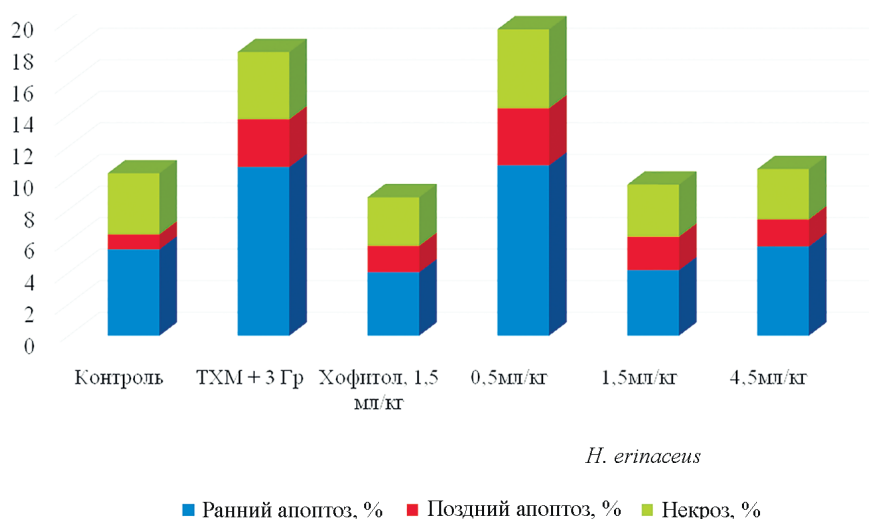


Рис. 3. Изменение показателей клеточной гибели в печени крыс линии Wistar, получавших водно-спиртовой экстракт *H. erinaceus*, после химически-радиационного воздействия

Fig. 3. Changes in the indicators of cell death in the liver of Wistar rats treated with an aqueous-alcoholic extract of *H. erinaceus* after chemical-radiation exposure

В данном эксперименте было показано, что на 30-е сутки после сочетанного химического (ТХМ) и радиационного (общее облучение в дозе 3Гр) воздействия сохраняются негативные изменения в печени крыс и повышенный уровень биохимических маркеров поражения печени. Это может свидетельствовать об увеличении восстановительного периода после токсического поражения печени крыс вследствие дополнительного острого облучения животных.

H. erinaceus известен как съедобный лекарственный гриб как потенциальный источник различных биологически-активных веществ. В связи с ухудшающейся экологической обстановкой все чаще в пищевых целях и как сырье для получения биологически-активных препаратов используются культивируемые (выращенные в искусственной среде) плодовые тела грибов.

Изучение влияния водно-спиртового экстракта культивируемых плодовых тел *H. erinaceus* на восстановление организма лабораторных крыс после химически-радиационного воздействия показало, что у животных, получавших исследуемый экстракт, улучшается общее состояние, восстанавливается прирост массы тела и показатели относительной массы печени и селезенки. Введение данного экстракта способствует количественному и процентному содержанию лейкоцитов в периферической крови.

Установлено, что уже в первые часы после введения ТХМ на начальных этапах гепатотоксичности происходит резкое нарастание активности ферментов АлАТ и АсАТ [15]. Повышение активности в крови этих ферментов, специфичных для гепатоцитов, рассматривается как проявление цитолитического синдрома. Введение крысам исследуемого экстракта вызывало снижение активности ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови.

Введение водно-спиртового экстракта плодовых тел *H. erinaceus* в дозах 0,5, 1,5 и 4,5 мл/кг после подкожного введения 50 % масляного раствора тетрахлорметана и облучения в дозе 3 Гр способствует восстановлению гистологического строения печени крыс, которое характеризуется снижением выраженности жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов и восстановлением структуры долек печени, способствует усилению регенерационного потенциала гепатоцитов и снижению уровня апоптоза в клетках печени экспериментальных животных.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что внутрижелудочное введение водно-спиртовых экстрактов плодовых тел *H. erinaceus* в дозах 1,5 и 4,5 мл/кг в течение 30 суток после подкожного введения 50% масляного раствора тетрахлорметана и облучения в дозе 3 Гр снижает уровень трансаминаз в сыворотке крови лабораторных животных. Кроме того, определяется снижение уровня апоптоза в клетках печени экспериментальных животных. При этом гистологически происходит усиление восстановления нормальной структуры печени. Полученные результаты свидетельствуют об гепатопротекторной активности исследуемого экстракта и перспективности дальнейших научных исследований.

Библиографические ссылки

1. Pingili RB, Pawar AK, Challa SR, Kodali T, Koppula S, Toleti V. A comprehensive review on hepatoprotective and nephroprotective activities of chrysin against various drugs and toxic agents. *Chemico-biological interactions*. 2019;308:51–60. DOI:10.1016/j.cbi.2019.05.010.

2. Антоненко ОМ. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. *Медицинский совет*. 2013;6:4551. DOI: [10.21518/2079-701X-2013-6-45-51](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-6-45-51).
3. Мубаракшина ОА. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования. *Медицинский вестник*. 2008;34:51–55.
4. Бибики ЕЮ, Шипилова НВ, Кривоколыско БС, Семенидо ЕА, Бурдейная АА. Особенности фармакологических свойств современных гепатопротекторов. *Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова*. 2019;17(4):101–110.
5. Thekkuttuparambil AA, Janardhanan KK. Indian Medicinal Mushrooms as a Source of Antioxidant and Antitumor Agents. *Journal clinical biochemistry nutrition*. 2007;40(3):157–162. DOI: [10.3164/jcbs.40.157](https://doi.org/10.3164/jcbs.40.157).
6. Альмяшева НР, Ярина МС, Голышкин АВ, Джавахян БР, Краснопольская ЛМ. Антиоксидантные свойства водорастворимых полисахаридов и этанольных экстрактов мицелия ксилотрофных базидиальных грибов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(7–8):8–12.
7. Thongbai B, Rapior S, Hyde KD, Wittstein K, Stadler M. *Herichium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycological Progress*. 2015;14:1–23. DOI: [10.1007/s11557-015-1105-4](https://doi.org/10.1007/s11557-015-1105-4).
8. He X, Wang X, Fang J, Chang Y, Ning N, Guo H, Huang L, Huang X, Zhao Z. Structures, biological activities, and industrial applications of the polysaccharides from *Herichium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom: A review. *International journal of biological macromolecules*. 2017;97:228–237. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2017.01.040](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.040).
9. European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010; L276/33.
10. Lee JI, Lee KS, Paik YH, Nyun Park Y, Han KH, Chon CY, Moon YM. Apoptosis of hepatic stellate cells in carbon tetrachloride induced acute liver injury of the rat: analysis of isolated hepatic stellate cells. *Journal of Hepatology*. 2003;39(6):960–966. DOI: [10.1016/s0168-8278\(03\)00411-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00411-2).
11. Кантюков СА, Кривохижина ЛВ, Фархутдинов РР. Состояние процессов свободнорадикального окисления при остром поражении печени. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2011;39:107–112.
12. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*. 2003;33:105–136. DOI: [10.1080/713611034](https://doi.org/10.1080/713611034).
13. Kim J, Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017;49(7):e359. DOI: [10.1038/emmm.2017.85](https://doi.org/10.1038/emmm.2017.85).
14. Гурьев ДВ. Особенности регенерации печени крыс Wistar при радиационном воздействии. *Вестник Института биологии КНЦ УрО РАН*. 2002;53:11–13.
15. Заводник ИБ. Дисфункция митохондрий и компенсаторные механизмы в клетках печени при острой интоксикации крыс тетрахлорметаном. *Биомедицинская химия*. 2015;61(6):731–736. DOI: [10.18097/PBMC20156106731](https://doi.org/10.18097/PBMC20156106731).

References

1. Pingili RB, Pawar AK, Challa SR, Kodali T, Koppula S, Toleti V. A comprehensive review on hepatoprotective and nephroprotective activities of chrysin against various drugs and toxic agents. *Chemico-biological interactions*. 2019;308:51–60. DOI: [10.1016/j.cbi.2019.05.010](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.05.010).
2. Antonenko OM. Hepatotoxicity: options for pharmacological correction. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2013;6:45–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-6-45-51>. Russian.
3. Mubarakshina OA. Hepatoprotectors: comparative characteristics and aspects of clinical use. *Meditsinskiy vestnik* [Medical Bulletin]. 2008;34:51–55. Russian.
4. Bibik EYu, Shipilova NV, Krivokolysko BS, Semenido EA, Burdeynaya AA. Features of the pharmacological properties of modern hepatoprotectors. *Morfologicheskii almanakh imeni V. G. Koveshnikova* [Morphological almanac named after V. G. Koveshnikov]. 2019;17(4):101–110. Russian.
5. Thekkuttuparambil AA, Janardhanan KK. Indian Medicinal Mushrooms as a Source of Antioxidant and Antitumor Agents. *Journal clinical biochemistry nutrition*. 2007;40(3):157–162. DOI: [10.3164/jcbs.40.157](https://doi.org/10.3164/jcbs.40.157).
6. Almyasheva NR, Yarina MS, Golyshkin AV, Dzhevakhyan BR, Krasnopol'skaya LM. Antioxidant Properties of Water-Soluble Polysaccharides and Ethanolic Extracts of Xylotrophic Basidiomycetes Mycelium. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy]. 2017;62(7–8):8–12. Russian.
7. Thongbai B, Rapior S, Hyde KD, Wittstein K, Stadler M. *Herichium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycological Progress*. 2015;14:1–23. DOI: [10.1007/s11557-015-1105-4](https://doi.org/10.1007/s11557-015-1105-4).
8. He X, Wang X, Fang J, Chang Y, Ning N, Guo H, Huang L, Huang X, Zhao Z. Structures, biological activities, and industrial applications of the polysaccharides from *Herichium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom: A review. *International journal of biological macromolecules*. 2017;97:228–237. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2017.01.040](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.040).
9. European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010; L276/33.
10. Lee JI, Lee KS, Paik YH, Nyun Park Y, Han KH, Chon CY, Moon YM. Apoptosis of hepatic stellate cells in carbon tetrachloride induced acute liver injury of the rat: analysis of isolated hepatic stellate cells. *Journal of Hepatology*. 2003;39(6):960–966. DOI: [10.1016/s0168-8278\(03\)00411-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00411-2).
11. Kanyukov SA, Krivokhizhina LV, Farkhutdinov RR. The state of processes of free radical oxidation in acute liver damage. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the South Ural State University]. 2011;39:107–112. Russian.
12. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*. 2003;33:105–136. DOI: [10.1080/713611034](https://doi.org/10.1080/713611034).
13. Kim J, Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017;49(7):e359. DOI: [10.1038/emmm.2017.85](https://doi.org/10.1038/emmm.2017.85).
14. Guryev DV. Peculiarities of liver regeneration in Wistar rats under radiation exposure. *Vestnik Instituta biologii KSC UB RAS*. 2002;53:11–13. Russian.
15. Zavodnik IB. Mitochondrial dysfunction and compensatory mechanisms in liver cells during acute carbon tetrachloride-induced rat intoxication. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(6):731–736. DOI: [10.18097/PBMC20156106731](https://doi.org/10.18097/PBMC20156106731). Russian.

УДК 615.017

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ЭРБИЯ И ЕВРОПИЯ КАК ИНГРЕДИЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ

А. Г. СЫСА¹⁾, В. А. СТЕЛЬМАХ¹⁾, Е. К. ВЛАСЕНКО²⁾, Г. В. ЮВС³⁾, Т. Н. РЫБИНА³⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-практический центр ЛОТИОС,
ул. 3. Бядули, 10, 220034, г. Минск, Беларусь

³⁾Лаборатория спектральных исследований СПЕКТРУМ,
ул. Никольямская, 29/2, 109004, г. Москва, Россия

Образец цитирования:

Сыса АГ, Стельмах ВА, Власенко ЕК, Ювс ГВ, Рыбина ТН. Токсикологическая характеристика редкоземельных элементов эрбия и европия как ингредиентов биологически активных добавок к пище. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2020;4:39–51.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-39-51>

For citation:

Sysa AG, Stelmakh VA, Vlasenko EK, Yuvs GV, Rybina TN. Toxicological characteristics of rare earth elements erbium and europium as ingredients of biologically active food additives. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:39–51. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-39-51>

Авторы:

Алексей Григорьевич Сыса – кандидат химических наук, доцент; декан факультета экологической медицины.

Виктор Александрович Стельмах – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры радиобиологии и экологической медицины.

Евгений Константинович Власенко – кандидат биологических наук; заведующий лабораторией прикладной токсикологии.

Георгий Владимирович Ювс – руководитель лаборатории спектральных исследований.

Татьяна Николаевна Рыбина – кандидат геолого-минералогических наук; генеральный директор.

Authors:

Aliaksei G. Sysa, PhD (chemistry), docent; dean of environmental medicine faculty.

aliaksei.sysa@iseu.by

Victor A. Stelmakh, PhD (medicine), docent; associate professor at the department of environmental medicine and radiobiology.
stelmakh2@gmail.com

Evgenii K. Vlasenko, PhD (biology); head of the laboratory of applied toxicology.

evgenii_vlasenko@mail.ru

George V. Yuvs, head of the spectral research laboratory.

Tatyana N. Rybina, PhD (geology and mineralogy); general director.

На основании обзора и анализа литературных источников дана токсикологическая оценка редкоземельным элементам эрбия и европия, соли которых являются умеренно и малотоксичными соединениями, проявляют раздражающие свойства на слизистые оболочки глаз и на поврежденные кожные покровы, обладают гепатотоксическими и антикоагулянтными свойствами. С учетом научных данных о токсичности компонентов разработан «верхний допустимый уровень потребления» БАД «ЮВС ХЭЛП», содержащей хлориды эрбия и европия, 18 г/чел/день, что не превышает рекомендуемой суточной дозировки 8–12 г.

Ключевые слова: эрбий; европий; токсичность; БАД; лабораторные животные.

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RARE EARTH ELEMENTS ERBIUM AND EUROPIUM AS INGREDIENTS OF BIOLOGICALLY ACTIVE FOOD ADDITIVES

A. G. SYSA^a, V. A. STELMAKH^a, E. K. VLASENKO^b, G. V. YUVS^c, T. N. RYBINA^c

^aInternational Sakharov Environmen Institute,
Belarusian State Universitu,
23/1 Daihabrodskaia Street, Minsk 220070, Belarus

^bScientific and practical center LOTIOS,
10 Z. Biaduli Street, Minsk 220034, Belarus

^cSpektral Research Laboratoru SPEKTRUM,
29/2 Nikoloyamskaja Street, Moscow 109004, Russia
Corresponding author: A. G. Sysa (aliaksei.sysa@iseu.by)

The toxicological assessment of the rare earth elements erbium and europium is given. It is shown that its salts are moderately and low-toxic compounds, exhibit irritating properties on the mucous membranes of the eyes and damaged skin, and have hepatotoxic and anticoagulant properties. Taking into account scientific data on the toxicity of the components, the “upper permissible level of consumption” of the dietary supplement «YUVS HELP», containing erbium and europium chlorides, was developed – 18 g / person / day, which does not exceed the recommended daily dosage of 8–12 g.

Keywords: erbium; europium; toxicity; dietary supplements; laboratory animals.

Введение

Редкоземельные металлы включают группу из 17 лантаноидов (от лантана La и заканчивая лютецием Lu) и во многом имеют сходные физические, химические и биологические свойства [1]. Уникальные физические и химические свойства сделали их необходимыми для целого ряда современных технологий: бытовая техника, системы GPS, очистка воды, нейтрализаторы выхлопных газов автомобилей, волоконная оптика, люминофоры, сверхпроводники, энергетика, металлургия, стекольное и керамическое производство, лазеростроение, рентгенографическая диагностика (в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии) [2].

Элементы серии лантана сходны по структуре ядра – каждый металл имеет два внешних электрона и восемь или девять электронов во внутренней электронной оболочке. Каждый элемент после лантана включает дополнительный электрон на наружной электронной оболочке. По мере увеличения атомного номера и веса, основные физико-химические свойства каждого металла сохраняются (кроме скандия и иттрия) [2].

Основные острые эффекты воздействия редкоземельных металлов на организм млекопитающих обусловлены их способностью быть сильными контактными раздражителями и значительно влиять на метаболизм. При этом они не обладают кожно-резорбтивным действием, медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, концентрируются в печени и скелете. Контакт с поврежденной кожей вызывает раздражение, которое прогрессирует до изъязвления, сопровождаемое образованием гранул и медленным заживлением. Воздействие на глаза может вызвать конъюнктивит, повреждение роговицы и, как следствие, рубцевание и помутнение роговицы. Вдыхание большого количества редкоземельной пыли может вызвать острый бронхит и пневмонию. В части развития острых эффектов большинство редкоземельных металлов при употреблении внутрь считаются мало и умеренно токсичными [1; 3–11].

Хронические эффекты при повторном ингаляционном воздействии редкоземельных элементов заключаются в возможности развития бронхита, пневмонии, гранулематозной болезни, легочного фиброза

и пневмокониоза [11–16]. Национальное агентство по охране окружающей среды США не классифицирует их как обладающие канцерогенным потенциалом (EPA, 2012) [2].

В механизме действия и развитии химической патологии редкоземельных элементов важная роль отведена их гепатотоксическим и антикоагулянтным свойствам [3–5; 17–20]. Лантан, церий, неодим, самарий, тербий, диспрозий, эрбий и иттербий обладают дозозависимым продлением времени свертывания непатологической человеческой плазмы [3]. Их присутствие ингибирует фактор свертывания X и образование тромбина [1], при этом они могут подавлять пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов [21–25]. Попытки использовать соединения редкоземельных элементов в качестве антикоагулянтов были неудачными, поскольку исследователи не смогли установить безопасные дозы и избежать кровоизлияний [2].

Внутрибрюшинное введение хлоридов редкоземельных металлов в организм экспериментальных животных приводило к развитию перитонита, кровотечениям и развитию асцита [8–9; 26]. С увеличением дозировки возникает отек легких и некроз печени, увеличивается время свертывания крови, восстановительный период проходит с образованием гранул пораженных тканей – легких, печени и брюшины. Среднесмертельные дозы (LD_{50}) хлористых солей редкоземельных металлов для мышей при внутрибрюшинном введении колеблются от 88 мг/кг до 755 мг/кг. Внутривенное введение солей неодима, лантана и церия человеку приводило к несвертываемости крови на срок до 8 ч, при этом возникали побочные эффекты в виде повышения температуры тела, мышечных спазмов, боли в животе, гемоглобинурии и гемоглобинемии. Авторами сообщается, что долгосрочное потребление малых доз редкоземельных элементов может привести к их накоплению в структуре кости, изменениям в костной ткани и генотоксическим эффектам в клетках костного мозга [27].

Растущее использование редкоземельных металлов в производственных процессах приводит к увеличению профессиональных рисков здоровью персонала [1; 11; 28]. Поскольку редкоземельные элементы в целом считаются мало и умеренно опасными для человека, то для них не разработаны стандарты гигиены труда (гигиенические нормативы), за исключением иттрия, предельно допустимый уровень в воздухе рабочей зоны которого составляет 1 мг/м³ (Национальный институт охраны труда США NIOSH, 1981) [2]. Воздействие иттрия в воздухе приводило к развитию следующих симптомов – кашель, одышка, боль в груди и цианоз.

В целом, на современном этапе ученые признают недостаточность имеющихся сведений об опасных свойствах элементов группы лантана – по-прежнему остаются открытыми вопросы механизмов их вредного или полезного действия, не изучена роль окислительного стресса, цитотоксических эффектов, органоспецифической и эндокринной токсичности, побочных эффектах, опасности для среды обитания человека [33].

Российскими учеными ООО «Лаборатория спектральных исследований «СПЕКТРУМ» (г. Москва) создана новая биологически активная добавка к пище (БАД), содержащая хлориды эрбия и европия (суммарно 90 %), глицин и янтарную кислоту, которая предлагается к использованию для поддержания функции сердечно-сосудистой системы и повышения качества жизни людей, получающих химио- и/или лучевую терапию.

Важным этапом исследований, входящих в комплекс работ по обоснованию безопасного применения БАД, является разработка величины «верхнего допустимого уровня потребления» для человека.

Цель исследования – на основе анализа литературных данных дать токсикологическую оценку редкоземельным элементам, обосновать «верхний допустимый уровень потребления» для безопасного применения новой биологически активной добавки к пище на их основе.

Материалы и методы исследования

Общие сведения. Хлорид эрбия. Наименование по IUPAC: Эрбий (III) хлорид (Erbium (III) chloride), № CAS: 10138-41-7, № EINECS 233-385-0. Химическая формула: $ErCl_3$. Молекулярный вес: 273,61 г/моль. Внешний вид: фиолетовые гигроскопические моноклинные кристаллы, плотность: 4,1 г/см³, температура плавления: 776 °C (1,429 °F; 1,049 K), точка кипения: 1500 °C (2,730 °F; 1,770 K), растворимость в воде: растворим.

Хлорид европия. Наименование по IUPAC: Европий (III) хлорид (Europium (III) chloride), № CAS 10025-76-0, № EINECS 233-040-4. Химическая формула: $EuCl_3$. Молекулярный вес: 258,32 г/моль. Температура плавления: 632 °C (1170 °F; 905 K). Растворимость в воде: растворим.

Токсикологическая оценка солей эрбия (Er) и европия (Eu)

Острая пероральная токсичность. Острая пероральная токсичность хлорида Eu изучена на 50 самцах мышей линии CF1. В течение первых суток наблюдения после однократного введения вещества наблюдали следующие признаки интоксикации – клонико-тонические судороги, атаксия, слезотечение, ходульная походка, диспноэ, апноэ. Наличие смертельных исходов позволило рассчитать LD_{50} и величину функции

угла наклона доза-эффект S , величины которых составили 5000 ($4505 \div 5500$) мг/кг и 1,31 ($1,05 \div 1,64$), соответственно [26].

Исследования острой пероральной токсичности хлорида Eg представлены Т. J. Haley (1965). В опытах на самцах мышей установлена LD_{50} , величина которой составляет 6200 ($5390 \div 7140$) мг/кг, величина функции угла наклона доза-эффект – 1,54 ($0,99 \div 2,38$). Симптомы острого отравления схожи с таковыми при воздействии хлорида Eu – клонико-тонические судороги, атаксия, слезотечение, ходульная походка, диспноэ. Гибель животных регистрировали, начиная с первых суток опыта и в последующие 72 ч [9].

Токсичность нитрата Eu при однократном внутрижелудочном введении изучена на 20 самках крыс Sprague-Dawley (масса тела 190–250 г). В результате эксперимента гибель животных не достигнута, величина среднесмертельной дозы LD_{50} нитрата европия составляет $>5000,0$ мг/кг и в пересчете на Eu – $>1704,0$ мг/кг. В течение 1–2 часов после перорального введения у большинства крыс наблюдали угнетенное состояние, животные демонстрировали сниженную активность на протяжении 30 суток наблюдений, при их некропии существенных патологических сдвигов не обнаружено [29].

Острая внутрибрюшинная токсичность. Внутрибрюшинная токсичность при однократном введении хлорида Eu изучена на 55 самцах мышей линии CF1. В течение первых 24 ч наблюдения после внутрибрюшинного введения вещества наблюдали следующие признаки интоксикации – клонико-тонические судороги, атаксия, слезотечение, ходульная походка, диспноэ, апноэ. Наличие смертельных исходов позволило рассчитать LD_{50} и величину функции угла наклона доза-эффект, величины которых составили 550,0 ($515,5 \div 586,9$) мг/кг и 1,18 ($1,03 \div 1,36$) соответственно [26].

Исследования острой внутрибрюшинной токсичности хлорида Eg проведены на 50 самцах мышей линии CF1. Величина LD_{50} составила 535 ($509 \div 562$) мг/кг, величина угла наклона функции доза-эффект составила 1,14 ($0,96 \div 1,36$). Симптомы интоксикации – судороги, атаксия, затрудненное дыхание, ходульная походка. Наибольшее количество летальных исходов зарегистрировано на первые сутки наблюдения, гибель также наблюдали в течение 72 ч от начала введения [9; 10].

Острая внутрибрюшинная токсичность нитратов Eg и Eu изучена на самках крыс Sprague-Dawley (масса тела 190–250 г) и самках мышей Carworth Farms CF1 (масса тела 20–25 г). В результате эксперимента установлены величины среднесмертельных доз, которые не имеют существенных видовых различий – LD_{50} нитрата эрбия (мыши, 55 особей) составляет 225 ($194 \div 261$) мг/кг и в пересчете на Eg – 81 ($70 \div 95$) мг/кг, LD_{50} нитрата эрбия (крысы, 35 особей) составляет 230 ($195 \div 271$) мг/кг и в пересчете на Eg – 83 ($71 \div 98$) мг/кг; LD_{50} нитрата европия (мыши, 30 особей) составляет 320 ($294 \div 349$) мг/кг и в пересчете на Eu – 109 ($100 \div 119$) мг/кг, LD_{50} нитрата европия (крысы, 30 особей) составляет 210 ($172 \div 256$) мг/кг и в пересчете на Eu – 72 ($59 \div 87$) мг/кг [29].

Острая токсичность при внутривенном введении. Острая токсичность при внутривенном введении нитрата Eg изучена на крысах Sprague-Dawley (масса тела 190–250 г). В результате эксперимента установлены величины LD_{50} : для самцов – 52,4 ($37,0 \div 74,5$) мг/кг, для самок – 35,8 ($27,3 \div 49,9$) мг/кг [29].

Хроническая токсичность. Хроническое токсическое воздействие хлоридов Eu и Eg изучено путем включения 0,01, 0,1 и 1,0 % изучаемых соединений в рацион самок и самцов крыс линии CRW и скармливания его в течение периода 12 недель. Употребление с пищей различных уровней изучаемых соединений не приводило к гибели животных и развитию признаков интоксикации, прирост массы тела не отличался от контроля. Общий анализ крови показал отсутствие влияния соединений на количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит. При некропии не выявлено значимых отклонений структуры внутренних органов – сердца, легких, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и тонкого кишечника [10; 26].

Раздражающее действие на кожу и глаза, токсичность при внутрикожном введении. Для изучения раздражающего действия хлорида Eu на орган зрения использовали метод Draize. Через 1 ч после введения вещества кроликам наблюдали гиперемию конъюнктивы, отек века, обильные выделения из глаз, блефароспазм. Индекс раздражающего действия $I_{\text{ит}}=20$. Все изменения носили обратимый характер, признаки раздражающего действия проходили в течение 36 дней наблюдения [26].

Для изучения раздражающего действия хлорида Eu на кожу использованы 6 кроликов по методу Draize. Нанесение 0,5 г изучаемого вещества на поврежденные кожные покровы животных приводило к развитию изъязвлений 30–35 мм в диаметре, которые проходили в течение 28 дней, индекс раздражающего действия $I_{\text{кут}}=7,5$. На неповрежденных участках кожи воздействие не приводило к развитию признаков раздражения [26].

Однократная внутрикожная инъекция хлоридов Eg и Eu морским свинкам в объеме 0,05 мл в диапазоне испытанных количеств от 0,05 до 5 мкг/особь приводила к образованию узелков размером 2 мм в диаметре, содержащих кристаллические отложения. В течение 45 дней наблюдения не зарегистрировано уменьшение размеров узелков или резорбций кристаллических отложений. Дифференциальное окрашивание

гистологических препаратов выявило наличие гистиоцитов и макрофагов, узелки окружены фибробластами и грануляционной тканью [30].

Репродуктивная токсичность. Изучение репродуктивной токсичности оксидов европия, скандия, лантана, хрома, самария, диспрозия, тербия, тулия, иттербия и сульфата бария проведено в опытах на мышах линии CF-1, которые получали смесь указанных веществ в различных дозах в трех поколениях. В качестве базового уровня воздействия выбрано такое количество смеси, при котором достоверно можно оценить количество каждого вещества в составе корма – (ppm): Eu 0,036; Sc 0,12; Cr 0,02; La 0,40; Sm 0,80; Tb 1,20; Dy 1,20; Tm 0,08; Yb 0,12; и Ba 0,008. Сформированы контрольная группа и группы, подвергавшиеся воздействию 1×, 10×, 100× и 1000× базового уровня. В результате эксперимента показатели смертности, заболеваемости, количество животных в помете, скорость роста и созревания, способность к репродукции и лактации, ряд гематологических и биохимических тестов, морфологии внутренних органов при некропии не демонстрировали достоверных сдвигов по сравнению с контролем [34].

Авторами [34] проведен аналогичный эксперимент на обезьянах при воздействии 10× базового уровня. Результаты подтверждают безопасность перорального скармливания животным смеси (ppm): Eu 0,036; Sc 0,12; Cr 0,02; La 0,40; Sm 0,80; Tb 1,20; Dy 1,20; Tm 0,08; Yb 0,12; и Ba 0,008 [35].

Биохимические свойства и клеточные эффекты. Редкоземельные металлы встречаются в живых организмах в следовых количествах, их биохимические свойства и роль в биохимических процессах слабо изучены. Наличие на внешней оболочке атома 4f-электронов и соответствующего ионного радиуса обуславливает их свойства, близкие кальцию – по этой уникальной причине лантаноиды широко использовались в биохимии в качестве зондов сайтов связывания кальция в белках [31].

С. Н. Evans (1983) [32] изучил способность лантаноидов (в том числе эрбия и европия) влиять на обмен кальция в организме – свойство замещать или связываться с белками (ферментами), чью активность регулирует Ca^{2+} . В результате такого воздействия активность фермента существенно снижалась. Например, константа ингибирования фосфолипазы A2 в присутствии Eu^{3+} составляет 0,07 mM. Также, Eu^{3+} занимает два Ca-связывающих сайта парвальбумина при pH 4 и еще один дополнительный сайт при pH 6,5. Пространственная структура Er^{3+} позволяет ингибировать кlostридиопептидазу A, вытесняя Ca^{2+} из активного центра фермента.

Лантаноиды также способны влиять на белки, активность которых не зависит от Ca^{2+} , так трансферин связывает два эквивалента Eu^{3+} и Er^{3+} , при этом, что происходит с белком в дальнейшем, автором не описано.

Учитывая эффекты редкоземельных металлов, их возможное влияние на Ca^{2+} -АТФазу, сформированы выводы по их ингибирующему влиянию на некоторые секреторные функции клеток, общие для всех лантаноидов (таб. 1).

Таблица 1

Ингибирование клеточной секреции лантаноидами [32]

Table 1

Inhibition of cell secretion by lanthanides [32]

Тип клеток	Эффектор	Продукт
Клетки надпочечников	Ангиотензин, АКТГ, K^{+}	Альдостерон
Панкреатические ацинарные клетки	Различные факторы	Трипсин
Полиморфоядерные лейкоциты	Хемотаксические факторы	Лизосомные ферменты
Мозговое вещество надпочечников	Ацетилхолин, K^{+}	Катехоламин
Тучные клетки	Антиген	Гистамин
Ткань молочной железы крысы	Окситоцин	Молоко

Авторами [38] выдвинута гипотеза о возможном ингибировании лантаноидами митоген- и антигенстимулированного лимфоцитарного ответа, который зависит от наличия ионов Ca. В результате эксперимента показано, что лантаноиды способны ингибировать пролиферацию периферических лимфоцитов крови человека, индуцируемую митогенами (Con A, PWM, PHA) или антигеном (PPD). Наиболее активным по развитию данного эффекта оказался лантан Ln^{3+} , который одинаково эффективно ингибировал ответы на все четыре стимулятора. Подавление клеточной пролиферации самарием Sm^{3+} было эффективным для PPD и наименее эффективным с PHA, в то время как ионы эрбия Er^{3+} и лютеция Lu^{3+} проявляли слабую активность (рис. 1, 2).

Таким образом, авторами сделан вывод о перспективности изучения противовоспалительных свойств лантаноидов [38].

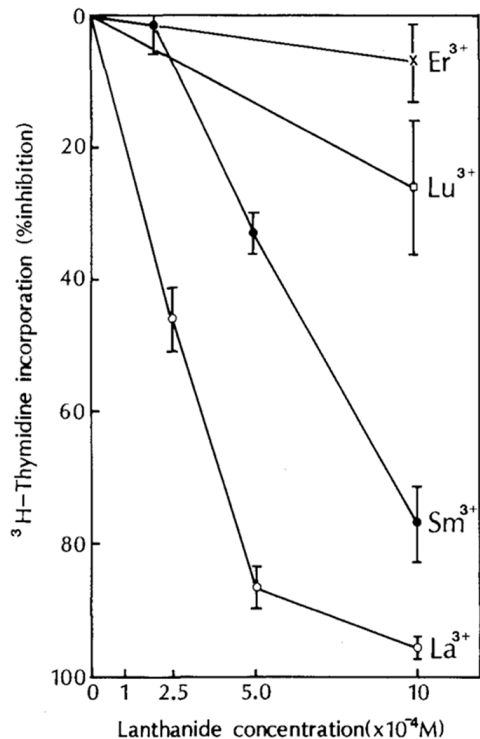


Рис. 1. Ингибирование лантаноидами пролиферации лимфоцитов в присутствии антигена (PPD), хлорид Er – самый неэффективный [38]

Fig. 1. Lymphocyte proliferation inhibition by lanthanides in the presence of antigen (PPD), Er chloride is the most ineffective [38]

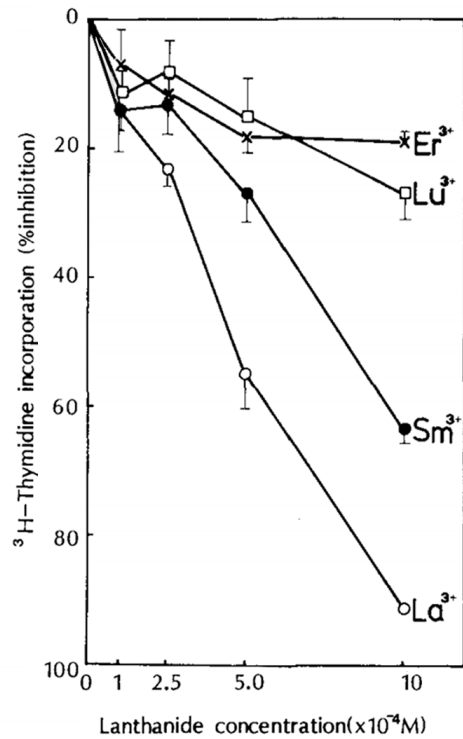


Рис. 2. Ингибирование лантаноидами пролиферации лимфоцитов в присутствии митогена Con A, хлорид Er – самый неэффективный [38]

Fig. 2. Lymphocyte proliferation inhibition by lanthanides in the presence of Con A mitogen, Er chloride is the most ineffective [38]

Фармакологические эффекты. Изучение распределения хлорида Eu во внутренних органах и крови, а также скорость его выведения из организма при однократном внутривенном введении в хвостовую вену изучена в эксперименте на самцах крыс линии Wistar-KY [36]. На следующий день после внутривенного введения определено процентное содержание (% от дозы) соединения в печени, селезенке, костной ткани, легких, почках и крови масс-спектрометрическим методом с индуктивно-связанной плазмой (табл. 2, 3).

Таблица 2

Распределение хлорида Eu в органах и тканях крыс (1-й день после однократного внутривенного введения), % от дозы [36]

Table 2

Eu chloride distribution in rat organs and tissues (day 1 after a single intravenous injection), % of the dose [36]

Органы и ткани	Уровни доз	
	10 мг/кг	20 мг/кг
Печень	70,9 ± 3,4	72,0 ± 1,4
Селезенка	4,45 ± 0,18	10,9 ± 1,1
Костная ткань	9,94 ± 0,46	9,51 ± 0,38
Легкие	1,10 ± 0,10	4,34 ± 0,33
Почки	0,41 ± 0,04	0,28 ± 0,02
Кровь	4,65 ± 0,18	1,64 ± 0,05

В эксперименте также изучены концентрации кальция в ряде внутренних органов крыс (табл. 4).

При уровне воздействия 10 мг/кг изучен ряд биохимических показателей крыс через 24 и 72 ч после внутривенного введения хлорида Eu. Так, содержание холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в печени, триглицеридов, общего билирубина, желчных кислот и ряда ферментов сыворотки крови не отличалось от контрольных значений.

Таблица 3

Распределение хлорида Eu в крови крыс (2 ч после однократного внутривенного введения), % от дозы [36]

Table 3

Eu chloride distribution in rats blood (2 hours after a single intravenous injection), % of the dose [36]

Сыворотка		Клетки	
10 мг/кг	20 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
80,5 ± 1,2	45,7 ± 3,1	19,5 ± 1,2	54,3 ± 3,1

Таблица 4

Содержание Са во внутренних органах крыс (1-й день после однократного внутривенного введения), мкг/г [36]

Table 4

Ca content in the internal organs of rats (1st day after a single intravenous injection), mcg/g [36]

Доза	Внутренние органы крыс / концентрация Са, мкг/г			
	Печень	Селезенка	Легкие	Почки
Контроль	26,7±1,0	31,1±1,1	75,5±0,8	66,5±2,6
10 мг/кг	43,5±3,5	36,7±2,2	80,6±4,1	71,9±3,2
20 мг/кг	389,3±45,3**	672,7±150,6**	233,7± 45,8**	78,6±3,8*

Примечание: уровень значимости по сравнению с контролем * p<0,05, ** p<0,01.

В эксперименте при дозе 10 мг/кг изучено распределение хлорида Eu во внутренних органах крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения (рис. 3).

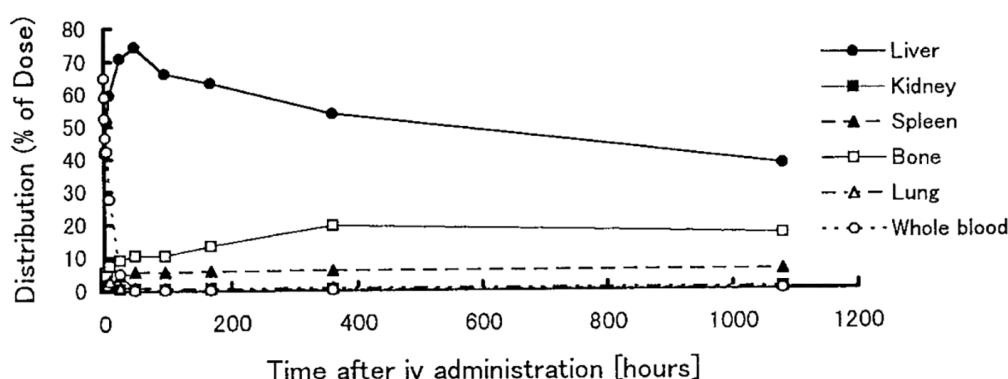


Рис. 3. Распределение хлорида Eu во внутренних органах крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание вещества в % от дозы [36]

Fig. 3. Eu chloride distribution in the internal organs of rats after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

Также при дозе 10 мг/кг изучено распределение Са и Eu в печени, селезенке, легких крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения (рис. 4–6).

Таким образом, основными органами, в которых происходило накопление вещества, были печень, кость и селезенка вне зависимости от испытанной дозы. При этом особенностью распределения Eu является следующее: при низком уровне доз – увеличивается относительное накопление (%) в селезенке и легких, при высоком уровне доз – в почках и крови.

Наиболее медленно Eu выводился из костной ткани (костный мозг), селезенки и легких – органов которые содержат ретикулоэндотелий. Наиболее быстро вещество выводится из почек с мочой. Постепенное снижение концентрации соединения в печени позволило сделать предположение о его выведении с калом через желчь.

Таким образом, сформулированы два механизма обмена Eu в организме при внутривенном введении. Первый – соединение может транспортироваться сывороточными белками и накапливаться в ретикулоэндотелиальной системе с помощью фагоцитарного механизма, второй – выведение соединения происходит из печени с желчью, а из организма с калом и частично с мочой.

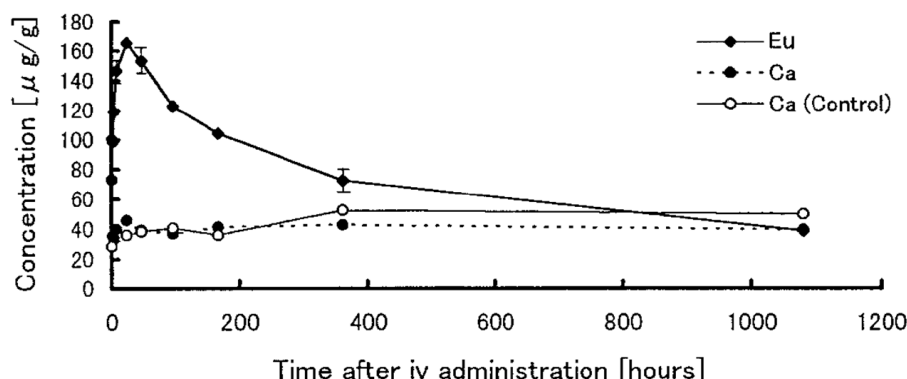


Рис. 4. Распределение Ca и Eu в печени крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание Ca и Eu (мкг/г) [36]

Fig. 4. Distribution of Ca and Eu in rats liver after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

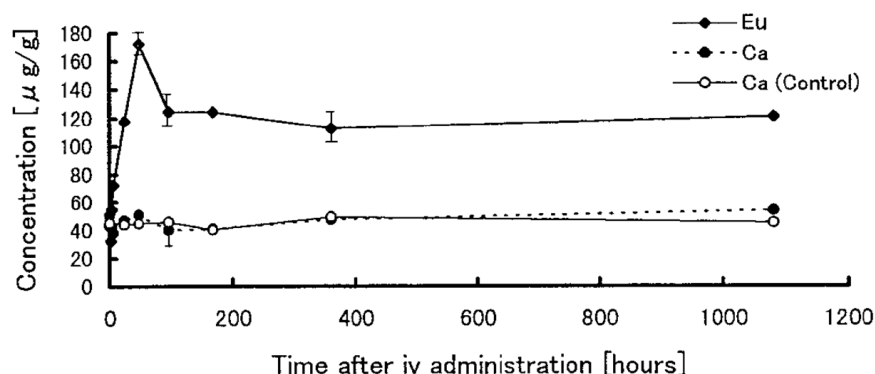


Рис. 5. Распределение Ca и Eu в селезенке крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание Ca и Eu (мкг/г) [36]

Fig. 5. Distribution of Ca and Eu in rats spleen after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

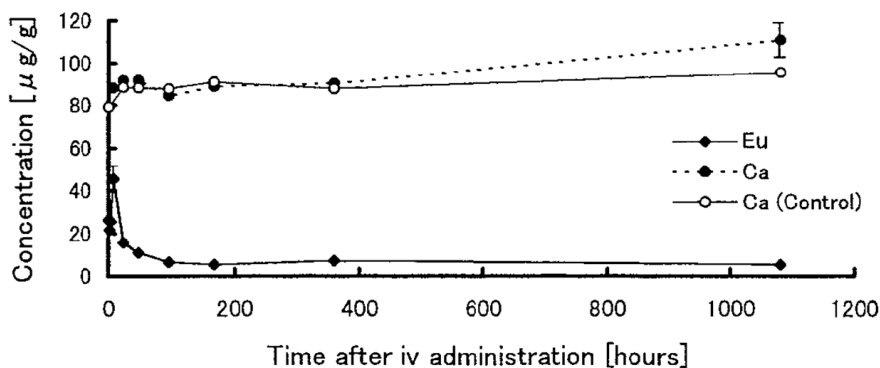


Рис. 6. Распределение Ca и Eu в легких крыс через 15 и 30 мин; 1, 2, 4 и 8 ч; и 1, 2, 4, 7, 15 и 45 дней после однократного внутривенного введения, по оси X – время в часах, по оси Y – содержание Ca и Eu (мкг/г) [36]

Fig. 6. Distribution of Ca and Eu in rats lungs after 15 and 30 minutes; 1, 2, 4 and 8 hours; and 1, 2, 4, 7, 15 and 45 days after a single intravenous injection [36]

Отмечено влияние вещества на уровень Ca. Так, его содержание было повышенным в селезенке, печени, легких и почках, что рассматривается авторами как проявление общетоксического действия Eu, связанного с идентичными ионными радиусами этих элементов [36].

Спазмолитическое действие хлорида Eг изучено на модели изолированной подвздошной кишки кролика в присутствии спазмогенов: 2,5 мкг ацетилхолина и 0,5 мкг никотина. Воздействие изучаемого соединения приводило к дозозависимому снижению тонуса и сократимости мышц [10]. Среднеэффективные

дозы спазмолитического действия ED_{50} (мг/мл), вызываемого ацетилхолином и никотином представлены в табл. 6.

Таблица 6

Спазмолитические эффекты хлорида Er на модели изолированной подвздошной кишки кролика [10]

Table 6

Spasmolytic effects of Er chloride on a model of an isolated rabbit ileum [10]

Наименование	Спазмоген	Среднеэффективная доза ED_{50} (мг/мл)	S, функция угла наклона доза-эффект
Хлорид эрбия	Ацетилхолин	0,2 (0,11÷0,37)	2,7 (1,0÷7,29)
	Никотин	0,5 (0,3÷1,0)	2,3 (0,77÷6,93)

Подобное депрессантное действие наблюдалось также и в опытах на ганглиях кишечной стенки морской свинки (табл. 7).

Таблица 7

Спазмолитические эффекты хлорида Er в опытах на ганглиях кишечной стенки морской свинки [10]

Table 7

Spasmolytic effects of Er chloride in experiments on the intestinal wall ganglia of Guinea pig [10]

Наименование	Мышца	Среднеэффективная доза ED_{50} (мг/мл)	S, функция угла наклона доза-эффект
Хлорид эрбия	Круговая	0,16 (0,05÷0,50)	4,13 (0,42÷39,24)
	Продольная	0,10 (0,05÷0,20)	2,55 (1,06÷6,12)

В опытах на 30 кошках обоего пола (весом от 2,44 до 4,98 кг) при внутривенном введении хлорида Er в дозе 20 мг/кг зарегистрировано снижение артериального давления (до 15–110 мм рт. ст.) в сочетании со снижением бедренного кровотока. При данном уровне доз наблюдали гибель одного животного. Увеличение дозы до 40 мг/кг приводило к гибели остальных животных от сердечно-сосудистого коллапса и паралича дыхательных мышц, что не купировалось атропином или адреналином. Электрокардиографические изменения включали нарушения ритма, отсутствие зубца Р, сглаживание зубца Т, инвертированный зубец Т, зубчатый зубец Т, увеличение высоты зубца Т, который превышает QRS, сердечная блокада от 2:1 до 3:1 и фибрилляция желудочков. Доза 10 мг/кг не оказывала существенного воздействия на кошек как получавших атропин, так и без такового.

Обоснование верхнего допустимого уровня потребления биологически активной добавки к пище, содержащей эрбий и европий

Верхний допустимый уровень потребления БАД с лабораторным кодом ЮВС (ЮВС ХЭЛП) обоснован по данным хронических экспериментов [10; 26], проведенных на самцах и самках крыс, которым скармливали хлориды эрбия и европия с кормом. При этом, употребление с пищей различных уровней изучаемых соединений (0,01, 0,1 и 1,0 %) не приводило к гибели животных и развитию признаков интоксикации, прирост массы тела не отличался от контроля, общий анализ крови показал отсутствие влияния соединений на количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, гистологический анализ не выявил значимых отклонений структуры внутренних органов – сердца, легких, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и тонкого кишечника. Таким образом, при хроническом употреблении внутрь пищи, содержащей в составе 0,01, 0,1 и 1,0 % хлоридов эрбия и европия, неблагоприятные эффекты не зарегистрированы, а доза 1,0 % является наибольшим уровнем суточного потребления, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья.

Следовательно, хлориды эрбия и европия будут безопасны для человека при употреблении внутрь в количестве 1,0 % от суточного объема пищи 1500–1800 г, что составляет 15–18 г (или с учетом массы тела 70 кг – 214–257 мг/кг). Таким образом, суточная дозировка 18 г (257 мг/кг) может быть принята в качестве «верхнего допустимого уровня потребления» данных редкоземельных элементов.

Поскольку в составе 1 капсулы 860 мг БАД ЮВС (ТУ ВУ 191530166.001-2020) содержится соли европия – 616,5 мг (71,7 %), соли эрбия – 193,5 (22,5 %), янтарной кислоты – 9,6 мг (1,1 %), глицина – 30,0 мг (3,5 %), магния стеарата (Е470) – 10,4 мг (1,2 %), то есть 94,2 % солей редкоземельных элементов,

а остальные компоненты в указанных дозировках не представляют опасности при приеме внутрь, то потенциальная опасность БАД в целом обусловлена наличием именно эрбия и европия. Таким образом, целесообразно установить «верхний допустимый уровень потребления» БАД – 18 г/чел/день – значение, принятое для редкоземельных элементов (хлоридов эрбия и европия).

Рекомендуемая суточная доза БАД составляет 8–12 г/чел/день (или с учетом массы тела 70 кг – 114–171 мг/кг), что меньше в 1,5–2,25 раза величины «верхнего допустимого уровня потребления» 18 г (257 мг/кг). Следовательно, употребление БАД в количестве 8–12 г в день не превысит верхнего допустимого уровня потребления и не приведет к развитию неблагоприятного воздействия на показатели состояния здоровья человека. При этом, рекомендованная максимальная суточная доза 12 г составляет 66,7 % от верхнего допустимого уровня потребления БАД.

Так, в качестве LD₅₀ для БАД определена доза 3839,8 мг/кг расчетным методом с долевым учетом каждого компонента (табл. 8).

Таблица 8

Показатели вклада компонентов и определение среднесмертельной дозы БАД расчетным методом

Table 8

Indicators of the contribution of components and determination of the average lethal dose of dietary supplements by calculation

Компонент БАД	Содержание в БАД, %	LD ₅₀	Вклад в величину LD ₅₀	
		мг/кг	в долях	мг/кг
Европия хлорид	71,7	3527	0,717	2528,9
Эрбия хлорид	22,5	4417	0,225	993,8
Янтарная кислота	1,1	2260	0,011	24,9
Глицин	3,5	4920	0,035	172,2
Магния стеарат	1,2	10000	0,012	120
Итого по сумме вкладов			1	3839,8

Как следует из табл. 8, установленное расчетное значение LD₅₀ – 3839,8 мг/кг находится вблизи среднего значения между величинами LD₅₀ хлоридов эрбия и европия. Таким образом, токсичность практически полностью определяется наличием в составе БАД редкоземельных элементов.

Таким образом, нами обоснован верхний допустимый уровень потребления БАД – 18 г/чел/день, который не превышает при приеме внутрь данного препарата в рекомендованной суточной дозировке 8–12 г.

Заключение

Анализ литературных данных по теме токсичности и биологической активности редкоземельных элементов группы лантана, в том числе эрбия и европия, позволил сформулировать следующие выводы:

1. Основные острые эффекты редкоземельных металлов на организм млекопитающих проявляются раздражающими для слизистых оболочек глаза свойствами, при этом они не обладают кожно-резорбтивным действием, медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, концентрируются в печени и скелете. В части развития острых эффектов большинство редкоземельных металлов при употреблении внутрь считаются мало и умеренно токсичными. Канцерогенные свойства не выявлены.

2. Механизмы вредного действия лантаноидов обусловлены их гепатотоксическими и антикоагулянтными свойствами, способности подавлять пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов, влиять на обмен кальция.

3. В экспериментах на лабораторных животных по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном введении хлориды эрбия и европия относятся к V–VI классам токсичности (от практически нетоксично до относительно безвредно), величины их LD₅₀ составляют от 3527 до 6200 мг/кг; внутрибрюшинно – IV–V класс токсичности (от малотоксично до практически нетоксично, LD₅₀ составляет 128–550 мг/кг); внутривенно – III класс токсичности (умеренно токсично, LD₅₀ составляет 13 мг/кг).

4. Хлориды эрбия и европия не раздражают неповрежденные кожные покровы, обладают раздражающим действием на слизистые оболочки глаза и поврежденную кожу в экспериментах на кроликах.

5. Опыты на морских свинках при внутрикожном введении хлоридов эрбия и европия показали наличие в местах инъекций кристаллических отложений, очагов фиброза и гранулематозного воспаления.

6. Изучение репродуктивной токсичности оксида эрбия на мышах и обезьянах при пероральном пути введения показало отсутствие влияния на репродуктивную функцию и постнатальное состояние потомства (на мышах – в трех поколениях).

7. Изучение распределения хлорида европия во внутренних органах крыс показало преимущественное накопление элемента в печени, костной ткани, селезенке и крови.

8. Рекомендуемая суточная дозировка 8–12 г БАД «ЮВС ХЭЛП» для человека не превышает величину «верхнего допустимого уровня потребления» – 18 г/чел/день, обоснованному с учетом научных данных о токсичности компонентов, что гарантирует безопасное использование добавки по назначению. При этом, рекомендуемая максимальная суточная доза 12 г составляет 66,7 % от «верхнего допустимого уровня потребления» БАД.

Библиографические ссылки

1. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104(1):85–95.
2. Harbison RD, Johnson DR. Rare earth metals. Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. Sixth Edition. Edited by Raymond D. Harbison, Marie M. Bourgeois, and Giffe T. Johnson. Lacewood; 2015. Volume 29. p. 199–204.
3. Beaser SB, Segel A, Vandam L. The anticoagulant effects in rabbits and man of the intravenous injection of salts of the rare earth metals. *The Journal of clinical investigation*. 1942;21:447–454.
4. Chan K, Bosanko CM, Wang AM. Pruritus and paresthesia after IV administration of Gd-DTPA. *American Journal of Neuroradiology*. 1989;10:553.
5. Funakoshi T, Furushima K, Shimada H, Kojima S. Anticoagulant action of rare earth metals. *Biochemistry International*. 1992;28:113–119.
6. Graca JG, Garst EL, Lowry WE. Comparative study of stable rare earth compounds (I). *Archives of Industrial Health*. 1957;15:9–14.
7. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Comparative toxicity of stable rare earth compounds (II). *Archives of environmental health*. 1962;5:437–444.
8. Haley TJ, Raymond K, Komesu N, Upham HC. Toxicological and pharmacological effects of gadolinium and samarium chlorides. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1961;17:526–532.
9. Haley TJ. Pharmacology and toxicology of the rare earth metals. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1965;54:663–670.
10. Haley TJ, Koste L, Komesu N, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of dysprosium, holmium, and erbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1966;8: 37–43.
11. Rim TK, Koo KH, Park JS. Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: a literature review. *Safety and Health at Work*. 2013;4(1):12–26.
12. Ball RA. Chronic toxicity of gadolinium oxide for mice following exposure by inhalation. *Archives of Environmental Health*. 1966;13:601–610.
13. Schepers GWH. The biological action of rare earths. I. The experimental pulmonary histopathology produced by a blend having a relatively high oxide content. *Archives of Industrial Health*. 1955;12:301–305.
14. Sabbioni E, Pietra R, Gaglione P, Vocaturo G, Colombo F, Zanoni M, Rodi F. Long-term occupational risk of rare earth pneumoconiosis: a case report as investigated by neutron activation analysis. *The Science of the total environment*. 1982;26:19–32.
15. Sulotto F, Romano C, Berra A, Botta GC, Rubino GF, Sabbioni E, Pietra R. Rare earth pneumoconiosis: a new case. *American Journal of Industrial Medicine*. 1986;9:567–575.
16. Waring PM, Watling RJ. Rare earth deposits in a deceased movie projectionist. A new case of rare earth pneumoconiosis? *The Medical Journal of Australia*. 1990;153:726–730.
17. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Acute toxicity of injections of chlorides and chelates in dogs. *Archives of Environmental Health*. 1964;8:555–564.
18. Haley TJ, Komesu N, Flesher AM, Mavis L, Cawthorne J, Upham HC. Pharmacology and toxicology of terbium, thulium, and ytterbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:427–436.
19. Haley TJ, Komesu N, Efros M, Koste L, Upham HC. Pharmacology and toxicology of lutetium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1964;53:1186–1188.
20. Kryker GC, Cress EA. Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths. *Archives of Industrial Health*. 1957;16:475–479.
21. Das T, Sharma A, Talukder G. Effects of lanthanum in cellular systems. *Biological Trace Element Research*. 1988;18:201–228.
22. Evans CH, Ridella JD. Inhibition, by lanthanides, of neutral proteinases secreted by human rheumatoid synovium. *European Journal of Biochemistry*. 1985;151:29–32.
23. Palmer RJ, Butenhoff JL, Stevens JB. Cytotoxicity of the rare earth metals cerium, lanthanum, and neodymium *in vitro*. *Environmental research*. 1987;43:142–156.
24. Sedmak JJ, Grossberg SE. Interferon stabilization and enhancement by rare earth salts. *The Journal of general virology*. 1981;52:195–198.
25. Yamage M, Evans CH. Suppression of mitogen- and antigen-induced lymphocyte proliferation by lanthanides. *Experientia*. 1989;45:1129–1131.
26. Haley TJ, Komesu N, Koste L, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of europium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1965;54:643–645.
27. Chen Z, Zhu X. Accumulation of rare earth elements in bone and its toxicity and potential hazard to health. *Journal of Ecology and Rural Environment*. 2008;24:88–91.
28. Vennart J. The usage of radioactive luminous compound and the need for biological monitoring of workers. *Health Physics*. 1967;13:959–964.

29. Bruce DW, Hietbrink BE, Dubois KP. The Acute Mammalian Toxicity of Rare Earth Nitrates and Oxides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:750–759.
30. Haley TJ, Harvey C. Upham Skin reaction to intradermal injection of rare earths. *Nature*. 1963;4903:271.
31. Joseph A, Cotruvo Jr. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. *ACS Central Science*. 2019;5(9): 1496–1506.
32. Evans CH. Interesting and useful biochemical properties of lanthanides. *Trends in Biochemical Sciences*. 1983;8(12):445–449.
33. Pagano G, Guida M, Rahime FT. Oral Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements-Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015;115:40–48.
34. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Studies of Nutritional Safety of Some Heavy Metals in Mice. *The Journal of nutrition*. 1975;105(6):670–675.
35. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Safety of Heavy Metals as Nutritional Markers. *Environmental quality and safety. Supplement*. 1975;1(74–80):114–115.
36. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y, Shibata T, Ito Y. Differences in Behavior among the Chlorides of Seven Rare Earth Elements Administered Intravenously to Rats. *Fundamental and Applied toxicology*. 1997;37:106–116.
37. Tuchweber B, Savoie L. Rare Earth Metals and Soft-Tissue Calcification. *Experimental Biology and Medicine*. 1968;2(128):473–476.
38. Yamage M, Evans CH. Suppression of Mitogen- And Antigen-Induced Lymphocyte Proliferation by Lanthanides. *Experientia*. 1989;45(11–12): 1129–1131.
39. Бальберт МА, Зуев МГ, Ларионов ЛП. Новые рентгеноконтрастные вещества на основе сложных оксидов тантала и редкоземельных элементов. В: *Всероссийская выставка с международным участием «Здравоохранение России-97», г. Екатеринбург, 28–31 октября 1997 г.* Екатеринбург: [б. и.]; 1997. с. 78.
40. Ларионов ЛП, Зуев МГ. Доклиническая оценка рентгенодиагностического средства суспензии ортотантала лантана. В: *Рациональное использование лекарств. Материалы Российской научно-практической конференции, г. Пермь, 10–12 марта 2004 г.* Пермь: [б. и.]; 2004. с. 58.
41. Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, Hobbs BB, Fenster A. Experimental and theoretical X-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents. *Medical physics*. 1993;20(1):15–31.
42. Ruth C, Joseph PM. A comparison of beam-hardening artifacts in X-ray computerized tomography with gadolinium and iodine contrast agents. *Medical physics*. 1995;22(12): 1977–1982.
43. Abdeselem M, Schoeffel M, Maurin I, Ramodiharilafy R, Autret G, Clément O, Tharaux PL, Boilot JP, Gacoin T, Bouzigues C, Alexandrou A. Multifunctional rare-Earth vanadate nanoparticles: luminescent labels, oxidant sensors, and MRI contrast agents. *ACS Nano*. 2014;8(11):11126–11137.
44. Laurent S, Vander EL, Muller RN. Lanthanide complexes for magnetic resonance and optical molecular imaging. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;53(6):586–603.
45. Lu Q, Wei D-X, Cheng JJ, Xu JR, Zhu J. A novel contrast agent with rare earth-doped up-conversion luminescence and Gd-DTPA magnetic resonance properties. *Journal of Solid State Chemistry*. 2012;192:75–80.

References

1. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104(1):85–95.
2. Harbison RD, Johnson DR. Rare earth metals. Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. Sixth Edition. Edited by Raymond D. Harbison, Marie M. Bourgeois, and Giffe T. Johnson. Lacewood; 2015. Volume 29. p. 199–204.
3. Beaser SB, Segel A, Vandam L. The anticoagulant effects in rabbits and man of the intravenous injection of salts of the rare earth metals. *The Journal of clinical investigation*. 1942;21:447–454.
4. Chan K, Bosanko CM, Wang AM. Pruritus and paresthesia after IV administration of Gd-DTPA. *American Journal of Neuroradiology*. 1989;10:553.
5. Funakoshi T, Furushima K, Shimada H, Kojima S. Anticoagulant action of rare earth metals. *Biochemistry International*. 1992;28:113–119.
6. Graca JG, Garst EL, Lowry WE. Comparative study of stable rare earth compounds (I). *Archives of Industrial Health*. 1957;15:9–14.
7. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Comparative toxicity of stable rare earth compounds (II). *Archives of environmental health*. 1962;5:437–444.
8. Haley TJ, Raymond K, Komesu N, Upham HC. Toxicological and pharmacological effects of gadolinium and samarium chlorides. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1961;17:526–532.
9. Haley TJ. Pharmacology and toxicology of the rare earth metals. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1965;54:663–670.
10. Haley TJ, Koste L, Komesu N, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of dysprosium, holmium, and erbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1966;8: 37–43.
11. Rim TK, Koo KH, Park JS. Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: a literature review. *Safety and Health at Work*. 2013;4(1):12–26.
12. Ball RA. Chronic toxicity of gadolinium oxide for mice following exposure by inhalation. *Archives of Environmental Health*. 1966;13:601–610.
13. Schepers GWH. The biological action of rare earths. I. The experimental pulmonary histopathology produced by a blend having a relatively high oxide content. *Archives of Industrial Health*. 1955;12:301–305.
14. Sabbioni E, Pietra R, Gaglione P, Vocaturo G, Colombo F, Zannoni M, Rodi F. Long-term occupational risk of rare earth pneumoconiosis: a case report as investigated by neutron activation analysis. *The Science of the total environment*. 1982;26:19–32.
15. Sulotto F, Romano C, Berra A, Botta GC, Rubino GF, Sabbioni E, Pietra R. Rare earth pneumoconiosis: a new case. *American Journal of Industrial Medicine*. 1986;9:567–575.
16. Waring PM, Watling RJ. Rare earth deposits in a deceased movie projectionist. A new case of rare earth pneumoconiosis? *The Medical Journal of Australia*. 1990;153:726–730.

17. Graca JG, Davison FC, Feavel JB. Acute toxicity of injections of chlorides and chelates in dogs. *Archives of Environmental Health*. 1964;8:555–564.
18. Haley TJ, Komesu N, Flesher AM, Mavis L, Cawthorne J, Upham HC. Pharmacology and toxicology of terbium, thulium, and ytterbium chlorides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:427–436.
19. Haley TJ, Komesu N, Efros M, Koste L, Upham HC. Pharmacology and toxicology of lutetium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1964;53:1186–1188.
20. Kryker GC, Cress EA. Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths. *Archives of Industrial Health*. 1957;16:475–479.
21. Das T, Sharma A, Talukder G. Effects of lanthanum in cellular systems. *Biological Trace Element Research*. 1988;18:201–228.
22. Evans CH, Ridella JD. Inhibition, by lanthanides, of neutral proteinases secreted by human rheumatoid synovium. *European Journal of Biochemistry*. 1985;151:29–32.
23. Palmer RJ, Butenhoff JL, Stevens JB. Cytotoxicity of the rare earth metals cerium, lanthanum, and neodymium *in vitro*. *Environmental research*. 1987;43:142–156.
24. Sedmak JJ, Grossberg SE. Interferon stabilization and enhancement by rare earth salts. *The Journal of general virology*. 1981;52:195–198.
25. Yamage M, Evans CH. Suppression of mitogen- and antigen-induced lymphocyte proliferation by lanthanides. *Experientia*. 1989;45:1129–1131.
26. Haley TJ, Komesu N, Koste L, Efros M, Upham HC. Pharmacology and toxicology of europium chloride. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1965;54:643–645.
27. Chen Z, Zhu X. Accumulation of rare earth elements in bone and its toxicity and potential hazard to health. *Journal of Ecology and Rural Environment*. 2008;24:88–91.
28. Vennart J. The usage of radioactive luminous compound and the need for biological monitoring of workers. *Health Physics*. 1967;13:959–964.
29. Bruce DW, Hietbrink BE, Dubois KP. The Acute Mammalian Toxicity of Rare Earth Nitrates and Oxides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1963;5:750–759.
30. Haley TJ, Harvey C. Upham Skin reaction to intradermal injection of rare earths. *Nature*. 1963;4903:271.
31. Joseph A, Cotruvo Jr. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. *ACS Central Science*. 2019;5(9): 1496–1506.
32. Evans CH. Interesting and useful biochemical properties of lanthanides. *Trends in Biochemical Sciences*. 1983;8(12):445–449.
33. Pagano G, Guida M, Rahime FT. Oral Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements-Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015;115:40–48.
34. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Studies of Nutritional Safety of Some Heavy Metals in Mice. *The Journal of nutrition*. 1975;105(6):670–675.
35. Hutcheson DP, Gray DH, Venugopal B, Luckey TD. Safety of Heavy Metals as Nutritional Markers. *Environmental quality and safety. Supplement*. 1975;1(74–80):114–115.
36. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y, Shibata T, Ito Y. Differences in Behavior among the Chlorides of Seven Rare Earth Elements Administered Intravenously to Rats. *Fundamental and Applied toxicology*. 1997;37:106–116.
37. Tuchweber B, Savoie L. Rare Earth Metals and Soft-Tissue Calcification. *Experimental Biology and Medicine*. 1968;2(128):473–476.
39. Balbert MA, Zuev MG, Larionov LP. New radiopaque substances based on complex tantalum oxides and rare earth elements. In: *Vserossiyskaya vystavka s mezhdunarodnym uchastiem «Zdravookhranenie Rossii-97»*, g. Yekaterinburg, 1997 oktyabr 28–31 [All-Russian exhibition with international participation «Healthcare of Russia-97», Yekaterinburg, 1997 October 28–31]. Yekaterinburg: [publisher unknown]; 1997, p. 78. Russian.
40. Larionov LP, Zuev MG. Preclinical evaluation of x-ray diagnostics of lanthanum orthotantalate suspension. In: *Ratsionalnoe ispolzovanie lekarstv. Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, g. Perm, 2004 mart 10–12 [Rational use of medicines. Proceedings of the Russian scientific and practical conference, g. Perm, 2004 March 10–12]. Perm: [publisher unknown]; 2004. p. 58. Russian.
41. Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, Hobbs BB, Fenster A. Experimental and theoretical X-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents. *Medical physics*. 1993;20(1):15–31.
42. Ruth C, Joseph PM. A comparison of beam-hardening artifacts in X-ray computerized tomography with gadolinium and iodine contrast agents. *Medical physics*. 1995;22(12): 1977–1982.
43. Abdesslem M, Schoeffel M, Maurin I, Ramodiharilafy R, Autret G, Clément O, Tharaux PL, Boilot JP, Gacoin T, Bouzigues C, Alexandrou A. Multifunctional rare-Earth vanadate nanoparticles: luminescent labels, oxidant sensors, and MRI contrast agents. *ACS Nano*. 2014;8(11):11126–11137.
44. Laurent S, Vander EL, Muller RN. Lanthanide complexes for magnetic resonance and optical molecular imaging. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;53(6):586–603.
45. Lu Q, Wei D-X, Cheng JJ, Xu JR, Zhu J. A novel contrast agent with rare earth-doped up-conversion luminescence and Gd-DTPA magnetic resonance properties. *Journal of Solid State Chemistry*. 2012;192:75–80.

Статья поступила в редколлегию 28.06.2020.
Received by editorial board 28.06.2020.

УДК 577.118:616.72–007.248

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

И. В. КОКТЫШ¹⁾, А. М. БАШУРА¹⁾, В. Т. КОКТЫШ²⁾, Е. И. ВЕНСКАЯ³⁾, А. С. СКОРОБОГАТОВА³⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾11-ая городская клиническая больница г. Минска,
ул. Корженевского, 4, 220108, г. Минск, Беларусь

³⁾Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Беларусь

Исследовано содержание остеоассоциированных микроэлементов (кальция, цинка, железа и меди) в периферической крови и синовиальной жидкости у 26 пациентов с подтвержденным клиническими и рентгенологическими признаками остеоартрита. Определение содержания микроэлементов проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Установлено статистически значимое снижение концентрации железа ($p=0,01$) и повышение кальция ($0,003$), цинка ($p=0,01$) в периферической крови у пациентов с остеоартритом. В то же время при остеоартритах в синовиальной жидкости установлены статистически значимое повышение концентрации железа ($p=0,01$) и снижение концентрации кальция ($p=0,01$) и цинка ($p=0,02$). При гонартрозе обнаружена прямая умеренная корреляционная зависимость между степенью развития остеоартрита и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$). Выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная зависимость между концентрацией железа в периферической крови и степенью развития остеоартрита при гонартрозе ($R_s=-0,57$, $p<0,03$). Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; гонартроз; коксартроз; микроэлементы; кальций; цинк; медь; железо; периферическая кровь; синовиальная жидкость.

Благодарность: Работа выполнена в рамках НИР «Исследовать нарушения микроэлементного состава и аберрантную экспрессию микроРНК при деформирующих заболеваниях суставов в условиях высокой антропогенной нагрузки» (№ госрегистрации 20191142) ГПНИ «Природопользование и экология», подпрограммы «Радиация и природные системы».

Образец цитирования:

Коктыш ИВ, Башура АМ, Коктыш ВТ, Венская ЕИ, Скоробогатова АС. Исследование элементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартрите. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2020;4:52–58.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-52-58>

For citation:

Koktysh IV, Bashara AM, Koktysh VT, Venskaya EI, Skarabahatava AS. Microelement composition investigation in peripheral blood and synovial fluid in osteoarthritis. Journal of the Belarusian State University. Ecology. 2020;4:52–58. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-52-58>

Авторы:

Ирина Владимировна Коктыш – кандидат биологических наук; заведующий лабораторией экологической биотехнологии.
Анастасия Михайловна Башура – магистрант факультета экологической медицины.
Виталий Тадеушевич Коктыш – врач травматолог-ортопед реабилитационного отделения № 4 11-ой городской клинической больницы г. Минска.
Елена Игоревна Венская – научный сотрудник Института биофизики и клеточной инженерии.
Александра Сергеевна Скоробогатова – кандидат биологических наук; ученый секретарь.

Authors:

Irina V. Koktysh, PhD (biology); head of environmental biotechnology laboratory.
drkoktysh@gmail.com
Anastasia M. Bashura, master's student at the faculty of environmental medicine.
anastashion1998@gmail.com
Vitaliy T. Koktysh, traumatologist-orthopedist of the rehabilitation department No. 4 of the 11th city clinical hospital in Minsk.
dr.koktysh@gmail.com
Elena I. Venskaya, researcher at the institute of biophysics and cell engineering.
elv0719@gmail.com
Aleksandra S. Skarabahatava, PhD (biology); scientific secretary of the institute of biophysics and cell engineering.
sas.alesya@gmail.com

MICROELEMENT COMPOSITION INVESTIGATION IN PERIPHERAL BLOOD AND SYNOVIAL FLUID IN OSTEOARTHRITIS

I. V. KOKTYSH^a, A. M. BASHARA^a, V. T. KOKTYSH^b, E. I. VENSKEYA^c, A. S. SKARABAHATAVA^c

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^b11 Minsk city clinical hospital,
4 Karzhaneŭskaha Street, Minsk 220108, Belarus

^cInstitute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus,
27 Akademičnaja Street, Minsk 220072, Belarus

Corresponding author: I. V. Koktysh (drkoktysz@gmail.com)

It was determined the content of osteo-associated trace elements Ca, Zn, Cu, Fe in the peripheral blood and synovial fluid in patients with confirmed clinical and radiological signs of osteoarthritis. The determination of trace elements was carried out by the ICP AES method. There were found a statistically significant iron concentration decrease ($p = 0,01$) and an increase of calcium (0,003) and zinc ($p = 0,01$) in the peripheral blood in patients with osteoarthritis. At the same time, there were established in a study of the concentration of trace elements in the synovial fluid, a statistically significant increase of iron concentration ($p = 0,01$) and a decrease in the concentration of calcium ($p = 0,01$) and zinc ($p = 0,02$). A direct correlation was found between the degree of osteoarthritis and the concentration of calcium in peripheral blood ($R_s = 0,66$, $p < 0,001$) in gonarthrosis. Statistically significant negative correlation was found between the iron concentration in the peripheral blood and the degree of osteoarthritis in gonarthrosis ($R_s = -0,57$, $p < 0,03$). Analysis of the microelement composition of synovial fluid and peripheral blood can be used in the complex diagnosis of patients with deforming joint diseases.

Keywords: Osteoarthritis; gonarthrosis; coxarthrosis; trace elements; calcium; zinc; copper; iron; peripheral blood; synovial fluid.

Acknowledgements. The study was conducted within the framework of the research work «Investigate violations of the microelement composition and microRNA aberrant expression in deforming diseases of the joints under conditions of high anthropogenic load» (No 20191142), the State program of scientific research «Natural resources and ecology», subprogram «Radiation and natural systems».

Введение

Усиливающиеся неблагоприятные воздействия урбанизированной среды на организм человека, демографические изменения, вызванные быстрым старением населения, привели к росту заболеваемости деформирующих заболеваний суставов. Остеоартрит является доминирующей проблемой в ревматологии и ортопедии, опережая по распространённости ревматоидный артрит. Остеоартрит рассматривается как воспалительно-дегенеративное заболевание, при котором поражаются все структуры сустава. Поражение суставного хряща и субхондральный костей связаны с развитием и активностью остеокластов. Эти изменения ведут к дисфункции сустава, а на более поздних стадиях – к его полному разрушению. Остеоартрит является мультифакториальным заболеванием, основными факторами риска развития которого являются женский пол и возраст после 45–50 лет, избыточная масса тела, а также генетические факторы и травмы различного генеза [1]. В последнее время нарушение микроэлементного состава рассматривается как один из этиологических факторов развития остеоартрита.

Микроэлементы могут играть роль кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления. Цинк, медь, железо, кальций являются обязательными компонентами в различных ферментных системах, участвуют в функционировании про- и антиоксидантных систем, оказывают влияние на течение воспаления в организме человека [2]. Изменения в микроэлементном составе костной ткани могут вызвать различные дегенеративные изменения и переломы, увеличить риск резорбции кости [3].

Медь является кофактором фермента лизилоксидазы, выполняющего функцию сшивания коллагена и эластина. Медь входит в состав цитохромоксидазы, тироназы и других белков. Их биологическая роль связана с процессами гидроксирования, переноса кислорода, электронов и окислительного катализа. Около 95 % меди в организме присутствует в составе гликопротеина крови церулоплазмينا, который играет важнейшую роль в механизмах антиоксидантной защиты [3–4]. Недостаток меди в цепи реакций метаболизма приводит к естественному для здорового организма синтезу соединительной ткани. Дефекты эластина и соединительной ткани сосудов и синтеза скелетного коллагена, наблюдаемые у лишенных меди особей различных видов, являются следствием сопутствующего снижения аминоксидазной активности в тканях [5]. Избыток меди приводит к ее накоплению в костной ткани, подавлению остеобластической

и остеокластической функции, изменениям в суставной хряще и приводит к нарушению гомеостаза всего сустава [6]. Медь подавляет функции остеобластов и остеокластов, вызывая сниженный обмен костной ткани [7].

Кальций участвует в минерализации костной ткани. Диеты, содержащие недостаточное количество кальция, могут привести к низкой минеральной плотности кости, что может иметь последствия для здоровья костной ткани, особенно риск развития остеопороза, в более позднем возрасте. У большинства пациентов с костно-мышечной патологией наблюдается недостаток кальция в рационе, что приводит к низкой минеральной плотности кости и прогрессирование заболеваний. Устойчивое повышение внутриклеточно-го кальция приводит к гибели клеток, которая не контролируется регуляторами апоптоза [8].

Цинк стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, регулирует активность витамина D и предотвращает резорбцию костной ткани [7]. Помимо этого, цинк способствует повышению интенсивности распада жиров, что проявляется уменьшением содержания жира в печени. Также, следует отметить, что цинк блокирует апоптоз клеток различного происхождения и его эффект связан преимущественно с блокадой активности кальция и магния [9]. Дефицит цинка и его тесная связь с гормонами и ферментными системами объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмен веществ и на окислительно-восстановительные процессы, что приводит к развитию остеоартрита и остеопороза [10]. Другие микроэлементы могут взаимодействовать с цинком и тем самым влиять на метаболизм кости. Например, повышение концентрации цинка может усугубить костные поражения, вызванные низким содержанием меди, но при этом ослабить токсические эффекты на скелет кадмия, ванадия, германия, селена и алюминия.

Некоторые исследования подтверждают влияние изменения концентрации железа на развитие костно-мышечной патологии. Серьезное снижение концентрации железа отрицательно сказывается на функционировании костей, однако умеренный дефицит данного элемента не является причиной развития остеоартрита. Недостаток железа снижает активность пропилгидроксилазы, поскольку железо выступает для нее в роли кофактора. Пропилгидроксилаза гидроксилирует белки, которые подвергаются протеосомной деградации [11]. Таким образом, уменьшение активности этого фермента повышает стабильность и активность транскрипционных факторов.

Информативными маркерами воздействия микроэлементов на ранней стадии клинической диагностики микроэлементозов принято считать цельную кровь и синовиальная жидкость, которые депонируют и накапливают микро- и макроэлементы.

Цель исследования: установить особенности содержания микроэлементов (цинка, меди, железа и кальция) в периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартритах для определения экологических факторов риска развития данной патологии.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили синовиальная жидкость и периферическая кровь с информированного согласия 26 пациентов с остеоартритами (гонартрозом и коксартрозом), находящихся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «11-я городская клиническая больница» г. Минска. В качестве контрольной группы сравнения обследованы 10 пациентов с отсутствующими признаками деформирующих заболеваний суставов. Обследованные пациенты – жители крупного промышленного города (г. Минска). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп с установленным диагнозом и проводимым хирургическим лечением

Table 1

Characteristics of the study groups with an established diagnosis and ongoing surgical treatment

Клинический диагноз / группа	Вид проводимой терапии	Количество пациентов, пол		Возраст, лет*
Коксартроз	Эндопротезирование суставов / Артроскопия	10	женщины – 6; мужчины – 4	60 [28; 63]
Гонартроз		16	женщины – 10, мужчины – 6	53 [49,5; 57]
Группа сравнения	Артроскопия	10	женщины – 6, мужчины – 4	57 [37; 69]

Примечание. * – указаны медианы и процентиля [25 %; 75 %].

В работе использовались следующие *химические реактивы*: деионизированная вода с низким содержанием углерода, спирт этиловый технический, стандартные образцы «ICP multi-element standard solution IV CertiPUR» 1000 mg/l (23 elements) компании Merck Millipore (Франция, Германия), азотная кислота ROTIPURAN® Ultra 69 % для спектрального анализа (Carl Roth, Германия), перекись водорода 30 % для спектрального анализа.

Использованное оборудование: микроволновая печь «Milestone» START UP (Microwave digestion system); атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной плазмой ICPE-9000 (Shimadzu, Япония).

Подготовка биологического материала и измерение микроэлементного состава. Забор периферической крови и синовиальной жидкости проводился в асептических условиях во время оперативного вмешательства (эндопротезирование суставов, артроскопия) в пробирки с литиевой солью гепарина. Образцы замораживались при температуре -22 °С.

Дальнейшая подготовка образцов включала минерализацию образцов с использованием системы микроволновой пробоподготовки Milestone Ethos E (Италия). Условия минерализации (температура, давление, время и др.) устанавливали согласно стандартным протоколам фирмы-производителя. Разложение проб происходило в 4 этапа: на первом этапе 2 мин при температуре 85 °С, на втором – 4 мин при температуре 135 °С, на третьем – 5 мин и температуре 230 °С, на четвертом – 15 мин и 230 °С. После проведения программы микроволнового разложения биологических сред пробу оставляли на 12 ч для охлаждения и конденсации.

Атомно-эмиссионной спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Анализ элементного состава микроэлементов (меди, цинка, кальция и железа) выполнен методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на приборе ICPE-9000 (Shimadzu, Япония). Калибровочные графики построены с использованием стандартных растворов ГСО и фирмы «Merck». Информация о выбранных для анализа линиях эмиссии анализируемых растворов, наиболее оптимальных с точки зрения интенсивности и свободы от спектральных наложений, а также данные о приготовленных стандартах и условиях работы спектрометра вносились в компьютерную программу прибора. Построение калибровочных графиков, расчет концентрации анализируемых образцов, оценка статистических параметров измерения производилась автоматически программным обеспечением «ICPESolution».

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0.» (Statsoft Inc., США) с использованием непараметрических критериев: критерий Кроаскелла–Уолиса, критерий Манна–Уитни (U) и критерий Вальда–Вольфовица (Z). Для выявления взаимосвязи признаков использовался непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (Rs). Полученные данные представлены в виде медианы и 25–75 % процентилей. Для выявления статистически значимых различий или взаимосвязи признаков критический уровень значимости p нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе микроэлементного состава периферической крови выявлено статистически значимое снижение концентрации железа у пациентов с остеоартритом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения (Z , $p=0,01$) (табл. 2). Показано, что недостаток железа снижает активность пропилгидроксилазы. В костной ткани этот фермент воздействуют на передачу сигналов транскрипционных факторов, которые оказывают влияние на активность остеобластов и остеокластов. Снижение активности пропилгидроксилазы приводит к нарушению остеокластогенеза и повышению активности зрелых остеокластов [12–13].

Таблица 2

Сравнение содержания Cu, Zn, Fe и Ca в периферической крови у пациентов с остеоартритом и контрольной группы

Table 2

Comparison of the content of Cu, Zn, Fe and Ca in peripheral blood in patients with osteoarthritis and control group

Группа	Ca, мкг/г	Fe, мкг/г	Cu, мкг/г	Zn, мкг/г
Остеоартрит	58,186 [40,907; 68,748] *$p=0,003$	593,884 [456,462; 621,292] *$p=0,01$	0 [0; 0,89]	3,358 [2,825; 4,608] *$p=0,01$
Контроль	41,41 [36,18; 61,84]	650,4 [572,4; 673,8]	0 [0; 10,855]	2,771 [2,552; 4,141]

Примечание. Указаны медианы и процентили [25 %; 75 %], * – критерий Вальда–Вольфовица)

Анализ концентрации кальция и цинка в периферической крови выявил увеличение их содержания в периферической крови по сравнению с контрольной группой сравнения (Z , $p=0,003$; Z , $p=0,01$ соответственно) (табл. 2). Повышение концентрации кальция в периферической крови у пациентов с остеоартритом может быть связано с дополнительным приемом препаратов кальция с пищей. Показано, что изменения в содержании кальция могут способствовать экстррузии мениска [14] и увеличить прогрессирование остеоартрита.

Влияние цинка на костную ткань может быть опосредовано через экспрессию генов и функциональную активность остеобластов: цинк активирует передачу сигналов протеинкиназы и ее активация запускает дифференцировку остеобластов. При избытке цинка может наблюдаться повышение анаболических процессов в костной ткани и изменения активности остеобластов в результате активации протеинкиназ и повышения экспрессии гена RUNX2 [15].

Исследование концентрации меди в периферической крови в контрольной группе и группе пациентов с остеоартритом не выявило статистически значимых отличий.

При изучении влияния концентрации микроэлементов на степень развития остеоартрита установлено статистически значимая положительная умеренная корреляционная зависимость между степенью развития гонартроза и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$) (рис. 1а). Обнаружена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная зависимость между концентрацией железа в периферической крови и степенью остеоартрита при гонартрозе ($R_s=-0,57$, $p<0,03$) (рис. 1б).

Замечено, что чрезмерное механическое напряжение может вызвать микроразрушение субхондральной кости. Микротрещины могут привлекать макрофаги и способствовать ремоделированию кости. Ремоделирование может увеличивать концентрацию кальция в суставном хряще, который в основном существует в комбинации с PO_3^- . Этот комплекс активирует матричные металлопротеиназы 3 и 13, а их увеличение способствует высвобождению кальция из кальцифицированного хряща через деградацию внеклеточного матрикса [16].

Таким образом, стойкое повышение содержания кальция у пациентов с остеоартритом свидетельствует о прогрессировании заболевания.

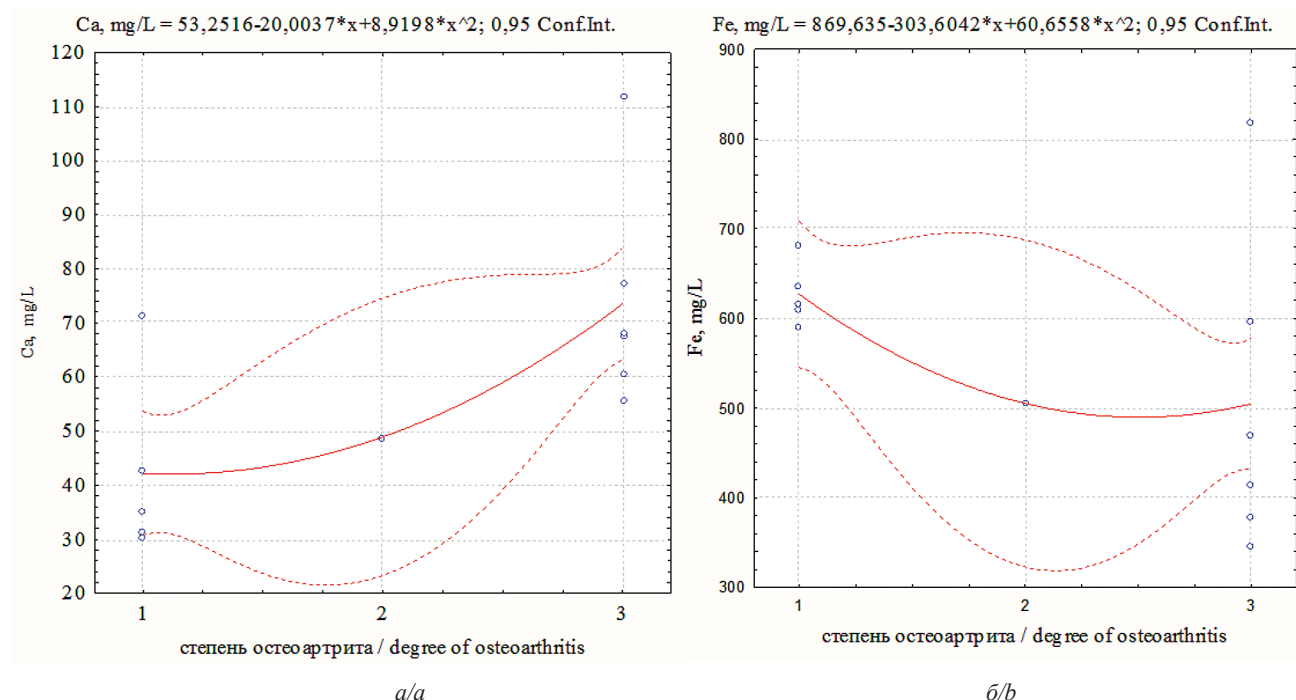


Рис. 1. Влияние содержания Ca (а) и Fe (б) в периферической крови на степень развития остеоартрита

Fig. 1. The influence of Ca (a) and Fe (b) concentration in the peripheral blood on the degree of osteoarthritis

В то же время анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости показал увеличение концентрации железа ($p=0,01$) при снижении содержания кальция ($p=0,01$) и цинка у пациентов с остеоартритом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p=0,02$) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение содержания Cu, Zn, Fe и Ca в синовиальной жидкости у пациентов с остеоартритом и контрольной группы

Table 3

Comparison of the content of Cu, Zn, Fe and Ca in the synovial fluid in patients with osteoarthritis and the control group

Группа	Ca, мкг/г	Fe, мкг/г	Cu, мкг/г	Zn, мкг/г
Остеоартрит	80,187 [72,194; 83,352] *p=0,006	2,427 [0,337; 61,187] *p=0,006	0 [0; 0,149]	0,536 [0,021; 1,22] *p=0,02
Контроль	85,06 [74,66; 89,01]	0,8 [0,7;88,8]	0 [0;1,151]	1,454 [0; 3,805]

Примечание. Указаны медианы и проценти [25 %; 75 %], * – критерий серий Вальда–Вольфовица

Повышение концентрации железа может быть связано с переливанием крови и алиментарным поступлением препаратов железа. Также повышения уровня железа может наблюдаться при генетических расстройствах и в менопаузе у женщин. При избытке железа наблюдается повышенная резорбция кости, и снижение скорости образования костной ткани. Все это приводит к изменению микроархитектуры кости и повышенному риску переломов [15]. У пациентов, у которых наблюдается стойкое повышение уровня железа, можно предполагать прогрессирование заболевания.

Кальций находится в костях в виде гидроксиапатита, что придает им жесткость. Недостаток кальция приводит к снижению минеральной плотности костной и хрящевой ткани. Длительный дефицит кальция приводит к развитию остеопороза, остеоартрита, остеомалиции. Современные данные свидетельствуют о том, что концентрация кальция в мениске обратно пропорциональна степени дегенерации мениска [14].

Цинк является необходимым элементом функционирования костной и хрящевой ткани и влияет на работу многих ферментных систем. Многие исследования подтверждают связь между концентрацией цинка и минеральной плотностью, распространенностью остеопороза. Цинк стимулирует синтез металлопротеина и регулирует активность витамина D. Снижение концентрации цинка наблюдается при старении и постменопаузальной состоянии. Дефицит цинка приводит к ухудшению метаболизма костей, дисфункции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста. Также недостаточное содержание цинка приводит к дезорганизации хондроцитов, что может быть связано с дезорганизацией матриксных металлопротеиназ (ММР). Обнаружено, что повышенная активность ММР может играть роль в развитии остеоартрита, а для активации ММР требуются кальций и цинк [17].

Таким образом, анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Заключение

В результате исследования микроэлементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при деформирующих заболеваниях суставов в условиях высокой антропогенной нагрузки сделаны следующие выводы:

1. При остеоартрите установлено статистически значимое снижение концентрации железа при увеличении содержания кальция и цинка в периферической крови по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения ($p=0,01$, $p=0,003$, $p=0,01$ соответственно).
2. Выявлена статистически значимая положительная умеренная корреляционная зависимость между степенью развития гонартроза и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$). Таким образом, стойкое повышение содержания кальция в периферической крови у пациентов с остеоартритом свидетельствует о прогрессировании заболевания.
3. Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости показал увеличение концентрации железа при снижении содержания кальция и цинка у пациентов с остеоартритами по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения ($p=0,006$, $p=0,006$, $p=0,02$ соответственно).
4. Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Библиографические ссылки

1. Konieczynski P, Szreder G, Tamowska E, Wesolowski M. Essential elements in synovial fluid samples obtained from patients living in Northern Poland. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;48:20–24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.027.
2. Griffin JJ. Nutritional assessment in preterm infants. In: *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Berlin: Karger Publishers; 2007;59:177–192. DOI:10.1159/000098535.

3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016; 59(3):134–138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
4. Ших ЕВ. Повышение биодоступности цинка как результат конструирования витаминно-минерального комплекса с учетом взаимодействия компонентов. *Справочник врача общей практики*. 2011;3:33–38.
5. Камилова НМ, Садыхов НМ, Алиев ЧС. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. *Биомедицина (Баку)*. 2016;4:71–77.
6. Chang L, Shen S, Zhang Z, Song X, Jiang Q. Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(16):6. DOI: 10.21037/atm.2018.08.09.
7. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbiak-Kolon A, Kluczka J, Babuška-Rocznik M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biological Trace Element Research*. 2017;178(2):201–209. DOI: 10.1007/s12011-016-0927-5.
8. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Mitko K, Jakóbiak-Kolon A, Konieczny M, Babuška-Rocznik M. The content of structural and trace elements in the knee joint tissues. *International journal of environmental research and public health*. (2017);14(12):14–41. DOI: 10.3390/ijerph14121441.
9. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15–37. DOI: 10.1002/wsbm.157.
10. Brodziak-Dopierała B, Kwapuliński J, Sobczyk K, Wiechuła D. Analysis of the content of cadmium and zinc in parts of the human hip joint. *Biological Trace Element Research*. 2015;163(1-2):73–80. DOI: 10.1007/s12011-014-0168-4.
11. Ruiz JC, Bruick RK. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5): sensing intracellular iron and oxygen. *Journal of inorganic biochemistry*. 2014;133:73–77. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.015.
13. Recalcati S, Gammella E, Cairo G. New perspectives on the molecular basis of the interaction between oxygen homeostasis and iron metabolism. *Hypoxia*. 2015;3:93. DOI: 10.2147/HP.S83537.
14. Kosik-Bogacka DI, Lanocha-Arendarczyk N, Kot K, Zietek P, Karaczun M, Prokopowicz A, Kupnicka P, Ciosek Z. Calcium, magnesium, zinc and lead concentrations in the structures forming knee joint in patients with osteoarthritis *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:409–414. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.08.007.
15. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):26–34.
16. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiological research*. 2017;66(3). DOI: 10.33549/physiolres.933454.
17. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata SI, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61(5):382–390. DOI: 10.3177/jnsv.61.382.

References

1. Konieczynski P, Szreder G, Tamowska E, Wesolowski M. Essential elements in synovial fluid samples obtained from patients living in Northern Poland. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;48:20–24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.027.
2. Griffin IJ. Nutritional assessment in preterm infants. In: *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Berlin: Karger Publishers; 2007;59:177–192. DOI: 10.1159/000098535.
3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016; 59(3):134–138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
4. Shih EV. Povyshenie biodostupnosti cinka kak rezul'tat konstruirovaniya vitaminno-mineral'nogo kompleksa s uchetom vzaimodeystviya komponentov [Increased bioavailability of zinc as a result of the construction of a vitamin-mineral complex taking into account the interaction of components]. *Spravochnik vracha obshchej praktiki*. 2011;3:33–38. Russian.
5. Kamilova NM, Sadyhov NM, Aliiev ChS. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie izuchenija vliyanija cinka, medi i selena na sostojanie zdorov'ja cheloveka [Diagnostic and prognostic value of studying the effect of zinc, copper and selenium on human health]. *Biomedicina (Baku)*. 2016;4:71–77. Russian.
6. Chang L, Shen S, Zhang Z, Song X, Jiang Q. Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(16):6. DOI: 10.21037/atm.2018.08.09.
7. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbiak-Kolon A, Kluczka J, Babuška-Rocznik M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biological Trace Element Research*. 2017;178(2):201–209. DOI: 10.1007/s12011-016-0927-5.
8. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Mitko K, Jakóbiak-Kolon A, Konieczny M, Babuška-Rocznik M. The content of structural and trace elements in the knee joint tissues. *International journal of environmental research and public health*. (2017);14(12):14–41. DOI: 10.3390/ijerph14121441.
9. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. (2012). A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15–37. DOI: 10.1002/wsbm.157.
10. Brodziak-Dopierała B, Kwapuliński J, Sobczyk K, Wiechuła D. Analysis of the content of cadmium and zinc in parts of the human hip joint. *Biological Trace Element Research*. 2015;163(1-2):73–80. DOI: 10.1007/s12011-014-0168-4.
11. Ruiz JC, Bruick RK. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5): sensing intracellular iron and oxygen. *Journal of inorganic biochemistry*. 2014;133:73–77. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.015.
13. Recalcati S, Gammella E, Cairo G. New perspectives on the molecular basis of the interaction between oxygen homeostasis and iron metabolism. *Hypoxia*. 2015;3:93. DOI: 10.2147/HP.S83537.
14. Kosik-Bogacka DI, Lanocha-Arendarczyk N, Kot K, Zietek P, Karaczun M, Prokopowicz A, Kupnicka P, Ciosek Z. Calcium, magnesium, zinc and lead concentrations in the structures forming knee joint in patients with osteoarthritis *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:409–414. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.08.007.
15. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):26–34.
16. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiological research*. 2017;66(3). DOI: 10.33549/physiolres.933454.
17. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata SI, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61(5):382–390. DOI: 10.3177/jnsv.61.382.

Статья поступила в редакцию 20.08.2020.
Received by editorial board 20.08.2020.

РАЗВИТИЕ И СТАНОВЛЕНИЯ НАУКИ ОБ ОПУХОЛЯХ: КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

Т. В. КОСТЕЦКАЯ¹⁾, А. Н. БАТЯН¹⁾, В. О. ЛЕМЕШЕВСКИЙ¹⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Онкологическая заболеваемость является важнейшим экологическим индикатором, который характеризует специфическое (канцерогенное) воздействие на население факторов внешней среды. Показано, что основными этиологическими факторами злокачественных новообразований являются: антропогенное загрязнение окружающей среды, ионизирующее и ультрафиолетовое излучения, факторы производственных процессов, некоторые вирусы, особенности нездорового образа жизни – табакокурение, неправильное питание, сильные стрессы и др. По данным Международного агентства по изучению рака, возникновение 85 % опухолей у человека можно связать с действием окружающих факторов среды. Установлено, что 100 лет назад раком заболел 1 из 30 чел., сегодня – 1 из 5. Ежегодно в мире регистрируется 9 млн новых случаев злокачественных новообразований и более 6 млн смертей от них. В Международном противораковом союзе (International Union Against Cancer, UICC) подсчитали, что в 2050 г. в мире будет зарегистрировано 27 млн новых случаев рака, умрут от этой болезни 17,5 млн мужчин и женщин. Обсуждаются ключевые вехи развития мировой онкологии. Приводятся ключевые направления работ ведущих зарубежных и отечественных онкологов (Р. Вирхова, Н. Н. Петрова, А. Ганау, М. А. Новинского, Н. Н. Блохина, Л. М. Шабада и др.). Следует отметить, что сдвиги в определении причин малигнизации стали возможными после расшифровки человеческого генома, а также генетического кода ряда форм опухолей – рака молочной железы, острого миелобластного лейкоза, опухолей мозга и других новообразований. Уделено внимание основным подходам современного лечения раковых заболеваний. Отмечено, что достижения молекулярной биологии позволили в XXI в. перейти от эмпирического выбора метода для лечения больных с одной и той же опухолью к персонализации лечения на основе изучения генотипа новообразования у индивидуальных больных.

Ключевые слова: заболеваемость населения; онкозаболеваемость; окружающая среда; факторы среды; злокачественные новообразования.

Образец цитирования:

Костецкая ТВ, Батян АН, Лемешевский ВО. Развитие и становления науки об опухолях: ключевые аспекты. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;4:59–69.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-59-69>

For citation:

Kasteckaya TV, Batyan AN, Lemiasheuski VO. The development and formation of tumor science: key aspects. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;4:59–69. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-59-69>

Авторы:

Татьяна Владимировна Костецкая – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры экологической медицины и радиобиологии.

Анатолий Николаевич Батян – доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой экологической медицины и радиобиологии.

Виктор Олегович Лемешевский – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент; заместитель декана факультета экологической медицины.

Authors:

Tatyana V. Kasteckaya, PhD (medicine), docent; associate professor at the department of environmental medicine and radiobiology.

t.kostetskayachem@rambler.ru

Anatoly N. Batyan, doctor of science (medicine), professor; head at the department of environmental medicine and radiobiology.

ant_b@tut.by

Viktar O. Lemiasheuski, PhD (agriculture), docent; deputy dean at the faculty of environmental medicine.

lemeshonak@yahoo.com

THE DEVELOPMENT AND FORMATION OF TUMOR SCIENCE: KEY ASPECTS

T. V. KASTECKAYA^a, A. N. BATYAN^a, V. O. LEMIASHEUSKI^a

*^aInternational Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,
23 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus*

Corresponding author: V. O. Lemiasheuski (lemeshonak@yahoo.com)

Cancer incidence is the most important environmental indicator that characterizes the specific (carcinogenic) impact of environmental factors on the population. It was shown that the main etiological factors of malignant neoplasms are: anthropogenic pollution of the environment, ionizing and ultraviolet radiation, factors of production processes, some viruses, features of an unhealthy lifestyle – tobacco smoking, unhealthy diet, severe stress, etc. According to the International Agency for Research on Cancer, 85 % of tumors in humans can be attributed to environmental factors. It has been established that 100 years ago 1 in 30 people fell ill with cancer, today – 1 in 5. Every year, 9 million new cases of malignant neoplasms and more than 6 million deaths from them are registered in the world. The International Union Against Cancer (UICC) estimates that in 2050 there will be 27 million new cases of cancer in the world, and 17.5 million men and women will die from this disease. Key milestones in the development of world oncology are discussed. The key directions of work of leading foreign and domestic oncologists (R. Virkhova, N. N. Petrov, A. Ganau, M. A. Novinsky, N. N. Blokhin, L. M. Shabad, etc.) are given. It should be noted that shifts in determining the causes of malignancy became possible after the decoding of the human genome, as well as the genetic code of a number of forms of tumors – breast cancer, acute myeloid leukemia, brain tumors and other neoplasms. Attention is paid to the main approaches to modern cancer treatment. It is noted that the achievements of molecular biology allowed in the XXI century. to move from the empirical choice of a method for the treatment of patients with the same tumor to the personalization of treatment based on the study of the genotype of the neoplasm in individual patients.

Keywords: morbidity of the population; oncological morbidity; Environment; environmental factors; malignant neoplasms.

Введение

В 1867 г. Рудольф Вирхов в книге «Учение об опухолях» отмечал: «Нет на земле человека, который мог бы сказать, что такое рак». Рассматривая проблему здоровья населения и окружающей среды, необходимо отметить, что одной из наиболее острых задач человечества на сегодняшний день стала заболеваемость злокачественными новообразованиями, которая становится и одной из значимых причин высокой смертности населения. По подсчетам Всемирного фонда исследований рака, в 2012 г. число заболевших составило 14,1 млн чел., умерло от онкологических заболеваний 8,2 млн. По прогнозам фонда исследований, к 2035 г. число заболевших вырастет до 24 млн чел. Неуклонное возрастание частоты онкологических заболеваний в мировом масштабе сделало онкологию объектом общественного внимания, определило выделение онкологии в самостоятельный раздел клинической медицины, обеспечило её дальнейшее развитие в качестве комплексной дисциплины, использующей научные достижения и ценный опыт других разделов медицинской науки [1].

В настоящее время исследуются вопросы происхождения и развития злокачественных опухолей, изучается структура заболеваемости злокачественными новообразованиями, решаются проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики в онкологии. Важные прогрессивные достижения в данной отрасли медицины являются результатом упорного труда многих преданных своему делу исследователей и специалистов, особенно это касается фундаментальных научных работ XX в.

Современная наука располагает фактами об опухолевых заболеваниях у наших далеких предков. Однако за немногими примечательными исключениями в истории медицины нет ни одной книги о раке, ни специально посвященного ему божества. В результате археологических раскопок опухоли были обнаружены в окаменелых останках динозавров и в позвоночнике мозазавра (крупного ящера), относящихся к меловому периоду эволюции. Упоминания о злокачественных опухолях встречаются в первых письменных документах Индии, Египта, Китая и в древних летописях России. В египетских папирусах, датированных приблизительно 1500 г. до н. э., обнаружено описание особых язв кожи, которые не поддавались излечению. Описание отдельных видов опухолей и попыток их лечения можно найти в трактатах классиков древней медицины – Гиппократ и Авиценны. Принято считать, что Гиппократу принадлежит возникновение терминов «рак» и «саркома», связанных с наблюдениями естественного распространения опухоли в окружающие ткани. Греческое слово каркинос и в санскрите каркара родственны латинскому слову *cancer* – рак. Примерно в 460–375 гг. до н. э. врачи подразделяли опухолевые образования на две группы: 1) *carcinos* – смешанная группа

заболеваний, включающая многие хронические изъязвления, доброкачественные опухоли, геморрой и 2) *carcinoma* – прогрессирующая опухоль, приводящая к смерти. На протяжении веков сложилось мнение, что термин «рак» используется в широком смысле для обозначения всех типов многочисленных злокачественных новообразований.

Основные этиологические факторы злокачественных новообразований

История онкологии как естественной науки отличается стремлением постигнуть причину развития этого заболевания. Свыше тысячи лет в клинической медицине господствовали идеи Галена о том, что причина возникновения рака заключается в накоплении в тканях организма «черной желчи» или «меланхолии», но в 150 г. н. э. Гален объединил доброкачественные и злокачественные опухоли в единую группу «противоестественных разрастаний». В трактате Авиценны по лечению новообразований рекомендуется удалять опухоли, значительно отступив от границ с непораженными тканями, и прижигать дно раны раскаленным железом. В летописях древней Руси найдены описания опухолей и попыток их лечения, а в лечебниках XVIII в. уже присутствуют термины «рак» и «cancer» наряду с советами по их лечению [2].

Период XVIII – начала XIX в. характеризуется расширением попыток хирургического лечения злокачественных опухолей. Развитие прозекторского дела в эпоху Петра I способствовало официальному разрешению анатомировать труп и выяснять причину смерти. Стало возможным установить и описать поражение внутренних органов злокачественными опухолями наряду с наружными их локализациями.

Стремительное развитие медицинской науки началось после изобретения микроскопа и возникновения патологической анатомии. Усовершенствование микроскопа и изобретение микротомы способствовали морфологическому изучению злокачественных опухолей. Важным узловым моментом в становлении новых представлений об опухолях явилась клеточная теория, сформулированная Шванном в 1839 г. Ее влияние на науку приравнивается к значению эволюционной теории Дарвина. Выдающийся немецкий морфолог Рудольф Вирхов становится родоначальником клеточного направления в патологии. Концепция «*omnis cellula e cellula*», провозглашенная Лейдигом и поддержанная Вирховым, прекратила существование «теории зарождения клетки из бесформенной жидкости». К середине XIX в. уже были описаны основные признаки таких злокачественных опухолей, как автономность роста, склонность к метастазированию, инфильтрирующий рост. Рак стали считать болезнью клеток [3]. Становление онкологии как науки об опухолях началось в 70-е г. XIX в. с момента возникновения экспериментальной онкологии и метода перевивки опухолей на экспериментальные животные. Родоначальником школы экспериментальной онкологии в России считается профессор М. М. Руднев, возглавлявший кафедру патологической анатомии в Военно-медицинской академии. Ему принадлежат подробные морфологические описания опухолей, описания признаков злокачественности. Он первый высказал мнение, что рак – это опухоль эпителиального происхождения, в то время как зарубежные морфологи во главе с Рудольфом Вирховым считали возможным развитие рака из соединительной ткани. Многочисленные ученики М. М. Руднева занимались вопросами перевивки опухолей на животных. Многие известные хирурги того времени, среди которых Т. Бильрот, Б. Дюпюитрен, Б. Лангенбек и другие, безуспешно пытались перевести опухоль от животного к животному. Даже Рудольф Вирхов после многочисленных попыток перевести опухоль отказался от этой идеи, сочтя ее невыполнимой. Впервые в мире возможность перевивки опухоли экспериментальным животным показал сотрудник лаборатории М. М. Руднева исследователь М. А. Новинский (1841–1914 гг.). Он является создателем метода перевиваемых опухолей, который до сих пор широко используется в современной экспериментальной онкологии. Блестящие результаты научного поиска М. А. Новинского были подтверждены в 1889 г. зарубежными исследователями: В. Вером в опытах на собаках и А. Ганау – на крысах. А. Ганау инокулировал метастазы первичной опухоли кожи крысы в оболочки яичка двум другим крысам, у которых через несколько недель обнаружили множественные опухоли в брюшной полости, морфологически идентичные перевитой опухоли. Изучение перевиваемых опухолей доказало, что однажды приобретенные клетками злокачественные свойства навсегда остаются у клеточного потомства. Через много лет эти опыты были успешно повторены другими экспериментаторами, которым удалось получить штаммы перевиваемых опухолей, востребованных в экспериментальной онкологии и в настоящее время. Развитие генетических исследований природы злокачественных опухолей стало возможным после создания чистых, или инбредных, линий мышей. Экспериментальная онкология обязана созданием этой модели (1914–1922 гг.) для лабораторных исследований *in vivo* сотруднице Чикагского университета Мод Слай, работавшей всю жизнь над проблемой наследственности рака у мышей. Инбредные мыши удалось получить в результате инбридинга (скрещивания)

последовательных поколений животных с целью приобретения полной идентичности генотипа. Изучение роли наследственности рака у человека затруднено в связи с гетерозиготностью населения планеты. Поэтому для научных изысканий в той области чрезвычайное значение имеет наличие инбредных линий экспериментальных животных. Грандиозное значение для прогрессивного научного развития онкологии имела разработка метода выращивания опухолевых клеток в культуре тканей. Метод культуры тканей дает непревзойденные возможности для микроскопического изучения опухолевых клеток и условия экспериментальной работы *in vitro*. Разработчиками метода культуры тканей называют Карреля и Эрроуса (1910 г.). Для получения монослоя культуры клеток ткани Каррель использовал специальные небольшие плоские флаконы из тонкого стекла, которые были названы впоследствии его именем – флаконы Карреля. В 1912 г. А. Каррель стал лауреатом Нобелевской премии за создание метода культуры тканей.

Открытие феномена искусственной радиоактивности Ирен и Фредериком Жолио-Кюри было использовано для экспериментального получения злокачественных опухолей у лабораторных животных. В 1901 г., через 6 лет после открытия Рентгена, в литературе сообщили о случае возникновения опухоли кожи у сотрудника, занимавшегося изготовлением рентгеновских трубок без применения защитных приспособлений. А в 1910 г. исследователь Clunet впервые получил экспериментальную опухоль в виде кожных язв у крыс, подвергнув животных рентгеновскому облучению. Повторное воздействие рентгеновских лучей на участки изъязвлений привело к развитию саркомы через 9 мес. от начала эксперимента у одного животного и через 2 года – у другого.

Вторая саркома использовалась в качестве перевиваемой опухоли на нескольких генерациях крыс. На ранних этапах развития экспериментальной онкологии рентгеновское излучение используется как деструктивный фактор, поскольку еще не сложилось представление о дозозависимом эффекте и отсутствовали знания о биологическом действии излучения. Толчком к развитию радиобиологии послужило установление связи между радиочувствительностью клеток и скоростью их репродукции, сделанное в 1903 г. в Лейпциге биологом George Perthes. Это наблюдение позволило J. A. Bergonie (1857–1925 гг.) и L. Tribondeau (1872–1914 гг.) сформулировать в 1906 г. основной закон радиобиологии, гласящий, что рентгеновское излучение действует на клетки с тем большей интенсивностью, чем выше их воспроизводящая активность; чем чаще клетка делится в своей жизни; и чем менее определена ее функция и морфология. Другими словами, чем выше митотический индекс и чем ниже степень дифференцировки клеток, тем выше их чувствительность к рентгеновскому излучению. В свою очередь, основные постулаты радиобиологии стали теоретической базой современной лучевой терапии злокачественных опухолей.

В 1775 г. впервые в медицине английский хирург Персиваль Потт описал яркий клинический пример профессионального рака – рак кожи мошонки у трубочистов, свидетельствовавший о роли сажи в возникновении опухолей. Можно утверждать, что это наблюдение способствовало зарождению понятия «химический канцерогенез». В 1918 г., более чем через 140 лет после сообщения Персиваля Потта о возникновении профессионального рака мошонки у трубочистов, когда стало известно, что канцерогенным фактором является каменноугольный деготь, японские исследователи Ямагива и Ишикава впервые экспериментально получили опухоль уха кролика посредством повторного смазывания кожи дегтем.

Первые исследовательские работы по индукции опухолей каменноугольной смолой и химическими канцерогенами были осуществлены в России основоположником отечественной онкологии Н. Н. Петровым (1876–1964 гг.) с сотрудниками. В 1910 г. ученый написал первое отечественное руководство по онкологии – «Общее учение об опухолях». В своих трудах Н. Н. Петров дает следующее определение раковой опухоли: «Злокачественная опухоль – это автономное, автодинамичное разрастание тканей, несущее в своих клетках стимул для разрушительного, или агрессивного, беспредельного роста».

Профессор Н. Н. Петров был первым директором НИИ онкологии в Ленинграде. Уже много лет после смерти сохраняют его кабинет в прежнем состоянии как дань глубокого уважения к памяти ученого. В настоящее время НИИ онкологии носит имя выдающегося отечественного онколога. Н. Н. Петров организовал и возглавил первую кафедру онкологии в Ленинградском государственном институте усовершенствования врачей. Он написал много книг по онкологии, среди которых особое место занимает руководство для онкологов «Злокачественные опухоли». За цикл работ по онкологии ученый в 1942 г. была присуждена Сталинская премия. В 1952 г. в Москве в системе Академии медицинских наук СССР был создан Институт экспериментальной и клинической онкологии, на базе которого в 1975 г. был открыт Онкологический научный центр, который возглавил профессор Н. Н. Блохин, блестящий хирург, талантливый организатор и легендарный врач-онколог.

В 1972 г., после подписания соглашения между СССР и США по международному сотрудничеству в области здравоохранения академик Н. Н. Блохин и профессор Зуброд подписали аналогичное соглашение

в области онкологии. Международное сотрудничество позволило уточнить и унифицировать методики клинических испытаний, сравнить системы и методы скрининга, отбора, экспериментального и клинического изучения новых противоопухолевых препаратов. Оно завершилось изданием двух совместных советско-американских монографий, опубликованных в 1977 и 1980 гг. В настоящее время – это Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина (РОНЦ РАМН), который является ведущим онкологическим учреждением на всей территории постсоветского пространства. В состав РОНЦ РАМН входят четыре института: НИИ клинической онкологии, НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ канцерогенеза и НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН является членом Международного противоракового союза и членом Ассоциации европейских онкологических институтов в Женеве. В 1991 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина был открыт офис Европейской Школы по Онкологии – известной международной организации, осуществляющей программу медицинского образования по онкологии.

Первые химически чистые углеводороды были получены из некоторых фракций дегтя в 1930 г. Исследования, проведенные в 1937–1938 гг. выдающимся ученым советского периода Л. М. Шабодом свидетельствуют, что бензолные экстракты печени онкологических больных при введении мышам вызывают развитие сарком. Л. М. Шабод с сотрудниками разработали ряд важных положений химического канцерогенеза, изучили предрак в экспериментально-морфологическом аспекте, а также содержание канцерогенов в определенных факторах окружающей среды. За данные исследования ученый был удостоен премии Организации Объединенных Наций. После публикаций работ в 1938 г. возникло новое научное направление в онкологии – поиск и исследование химических канцерогенов экзогенного и эндогенного происхождения. Началась разработка точных количественных методов их обнаружения в различных фракциях внешней среды [4].

В 1941 г. в лабораториях Национального Института Рака, США был создан перечень соединений, которые следует тестировать на канцерогенную активность. Автор, химик Jonathan L. Hartwell, описал 696 химических соединений, из которых 169 определил как активные канцерогены. В 1963 г. появилось второе издание обзора канцерогенных соединений. В нем тот же автор перечисляет уже 1329 химических соединений, из которых канцерогенная активность доказана у 322 соединений. Издание данного перечня в 1970–1971 гг. содержит обширную информацию о канцерогенных агентах (1667 с.). На основании результатов исследований канцерогенных химических соединений был разработан ряд рекомендаций и мероприятий по профилактике рака.

Следующим важным этапом в историческом развитии онкологии явилось появление первого доказательства существования опухолей вирусного происхождения. Установленный впервые М. А. Новинским (1876, 1877 гг.) и воспроизведенный Ганау (Hanaу, 1889 г.) факт переноса опухолей от одного животного к другому посредством живых клеток сыграл громадную роль в развитии экспериментальной онкологии. Попытки перенести опухоли бесклеточными экстрактами опухолевой ткани всегда давали отрицательные результаты. Однако первое экспериментальное подтверждение того, что вирусы могут вызывать неопластические процессы, было получено только в 1908 и 1911 гг. в опытах Эллермана и Банга (Ellermann, Bang, 1908 г.) и Пауса (Rous, 1911 г.), установивших вирусную природу лейкоза и саркомы кур. Необходимо отметить, что в то время лейкозы не относили к неопластическим заболеваниям. В 1911 г. Френсис Пейтон Паус (1879–1970 гг.) продемонстрировал возможность перевивки опухоли посредством бесклеточного фильтрата саркомы грудной мышцы кур. Вирус, выделенный из данной саркомы, назвали вирусом саркомы Пауса. Тогда многие исследователи отрицали вирусную природу агента, находящегося в фильтратах. Открытие Пауса не было одиночным. Вскоре им вместе с сотрудниками была описана остеосаркома кур, также переносимая фильтратом (Rous, Murphy, 1914 г.), и фильтрующаяся ангиосаркома кур (Rous, Lange, 1913 г.) [5]. Одновременно все попытки установить вирусную природу опухолей млекопитающих были долгое время безуспешными. Только в 1932–1933 гг. исследователь Р. Шоуп продемонстрировал перенос бесклеточным фильтратом опухолей фибромы и папилломы у домашних и диких кроликов.

Экспериментальные исследования с вирусом фибромы Шоупа продемонстрировали, что этот вирус можно отнести к тем из них, которые в соответствующих условиях способны вызывать не только доброкачественные, но и злокачественные опухоли. При изучении папилломы Шоупа у кроликов исследователи впервые столкнулись с фактом, свидетельствующим о том, что вирус, вызвавший возникновение опухоли, исчезает из растущей опухоли. Уже тогда напрашивался конструктивный вывод о том, что папилломатозный вирус необходим для превращения нормальных клеток в опухолевые, но не для размножения образовавшихся опухолевых клеток. Однако время для подобного заключения еще не пришло. Следующим важным этапом в развитии вирусной теории происхождения опухолей было открытие Биттнером (Bittner, 1936 г.) вируса рака молочных желез мышей. Благодаря использованию инбредных линий мышей, удалось вывести их «раковые штаммы», среди которых заболеваемость

раком молочных желез была почти поголовной, и «нераковые штаммы», где случаи рака были единичными. Вскоре установили, что влияние на частоту возникновения рака молочных желез у мышей не связано с хромосомами, а обусловлено вирусом, который передается молоком от матери потомству.

Большинство исследователей до середины XX в. придерживалось мнения, что вирусы являются инфекционными агентами, побуждающими клетки к неограниченному размножению. Работы Эллермана, Банга и Рауса, впервые установивших вирусную природу некоторых форм лейкозов и опухолей у птиц, и создавших новое перспективное направление в изучении механизмов канцерогенеза, долгое время недооценивалось исследователями и оставалось без соответствующей высокой оценки. Лишь в 1965 г., спустя более 50 лет после своего открытия, Ф. П. Раус был удостоен Нобелевской премии за открытие первого онкогенного вируса – вируса куриной саркомы. А в 2007 г. Нобелевской премии был удостоен Харальд Хаузен (род. в 1936 г.) за открытие вируса папилломы человека, вызывающего рак шейки матки.

Внедрение электронного микроскопа (1934–1940 гг.) в экспериментальную онкологию расширило возможности изучения биологической структуры нормальных и опухолевых клеток, а также способствовало поиску вирусных частиц в опухолях человека. Исследования с использованием электронного микроскопа, предпринятые с 1947 г. Леоном Дмоховским, значительно повлияли на развитие этого направления. Публикация в мае 1955 г. первого номера научного журнала «Вирусология» обозначила превращение вирусологии в современную научную дисциплину. Первая статья этого номера была посвящена вирусу табачной мозаики, а последняя – вирусу саркомы Рауса [6].

Первый симпозиум по фундаментальным исследованиям онкогенных вирусов состоялся в 1957 г. в М. D. Anderson Institute в Хьюстоне, Техас. Основателем русской школы вирусной онкологии был Л. А. Зильбер, который начал разработку вирусологических аспектов рака в 1944 г. в отделе иммунологии и вирусологии опухолей в институте эпидемиологии и микробиологии в Москве. Итогом его научных изысканий явилась монография «Вирус-генетическая теория происхождения злокачественных опухолей» (1968 г.). Интеграция генома онкогенного вируса и генома нормальной клетки – это основной постулат вирус-генетической теории Л. А. Зильбера. Вирус только начинает процесс малигнизации и не участвует в последующих стадиях развития возникшего неопластического процесса. Результат взаимодействия опухолеродных вирусов и нормальных клеток состоит в изменении генетического кода клеток. Опухолевые клетки или совсем не продуцируют зрелого вируса или образуют его неполные (незрелые) формы. В тех случаях, когда опухолевые клетки продуцируют зрелый вирус, он является «пассажиrom», так как не оказывает влияния на рост опухоли.

Итак, список печатных трудов профессора Л. А. Зильбера включает 11 монографий и 260 научных статей. Его ученик и ассистент, доктор биологических наук Г. И. Абелев занимался исследованием опухолевых специфических антигенов и в 1963 г. открыл специфичный для гепатом белок (α -фетопроtein), ставший молекулярным диагностическим тестом при установлении диагноза гепатоцеллюлярной гепатомы и тератокарциномы у мужчин. Исследовательская работа в области вирусного канцерогенеза изобилует многими важными открытиями, имевшими место в процессе изучения молекулярно-биологических аспектов канцерогенеза. Следует признать, что изучение роли вирусов в происхождении опухолей обогатило современную науку крупнейшими достижениями и сделало возможным многие другие открытия в молекулярной биологии. Вера в вирусную природу рака послужила толчком к разработке идеи создания вакцин против определенных типов злокачественных опухолей.

Открытие О. Т. Avery и сотрудниками, сделанное в лабораториях Рокфеллеровского института в Нью-Йорке в 1944 г., стало вехой в развитии молекулярной биологии. Научная работа посвящалась изменению типов пневмококка посредством внесения в колонию одного типа бактерий изолированной ДНК от другого типа пневмококков. В результате было установлено, что ДНК является химическим материалом наследственности. Оставалось только построить молекулярную модель ДНК! Следующее открытие исключительной важности определило дальнейшее стремительное исследование как в изучении молекулярной биологии клетки, так и в создании новых методов лечения в онкологии. В XX в. произошло величайшее открытие молекулярной структуры ДНК, которое совершили Д. Уотсон (J. D. Watson, род. в 1928 г.) и Ф. Крик (F. H. C. Crick, 1916–2004 гг.), преподававшие в Кембриджском университете, а также Морис Уилкинс, работавший в Кингз-колледже Лондонского университета. Этой группе ученых Нобелевская премия была присуждена в 1962 г. за открытие молекулярной структуры двойной спирали – нуклеиновых кислот и за открытие значения ДНК и РНК для передачи информации в живых системах. Открытие структуры ДНК считается одним из крупнейших научных событий XX в. Оно повлекло за собой огромное количество различных новых исследований и произвело настоящий переворот в изучении механизмов канцерогенеза. Через несколько лет после открытия Джеймс Д. Уотсон написал автобиографическую повесть на основе воспоминаний о событиях, которые привели к открытию двойной спирали ДНК. Книга Уотсона «Двойная спираль» сразу стала бестселлером.

Во второй половине XX в. исследователям удалось установить, что введение онковирусов из семейства полиомавирусы в нормальные клетки экспериментальных животных вызывает встраивание генома вируса в геном нормальной клетки. Это, в свою очередь, приводит к образованию опухолевого фенотипа клеток. Механизм переноса генов онковируса в нормальные клетки изучали группы вирусологов в разных институтах, в том числе и в Калифорнийском технологическом институте. Великое научное открытие сделали Говард Темин и Дэвид Балтимор (научный руководитель профессор Ренато Дульбекко (R. Dulbecco, 1914–2012 гг.)). Они установили, что перенос генов онковируса в нормальную клетку контролируется ферментом обратной транскриптазой точнее, РНК-зависимой ДНК-полимеразой. В 1975 г. D. Baltimore, H. M. Temin, S. Mazutani и R. Dulbecco за открытие механизмов взаимодействия между опухолевыми вирусами и генетическим материалом клетки стали лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине. До получения Нобелевской премии эти исследователи, работая в разных институтах, в 1970 г. одновременно на страницах журнала «Nature» сообщили об открытии РНК-зависимой ДНК-полимеразы или обратной транскриптазы, с помощью которой РНК-содержащий онкогенный вирус может превращаться в ДНК-содержащий. Работа была выполнена на модели саркомы Рауса и вируса мышинной лейкемии Раушера. Одновременно эти открытия обусловили возникновение трех новых теорий как продолжение вирусно-генетической теории: 1 – теория онкогена (Р. Хьбнер и Г. Тодаро), 2 – теория провируса (H. M. Temin), 3 – теория прототрофов (H. M. Temin).

Согласно теории онкогенов все клетки позвоночных и человека содержат в составе своей ДНК геном онкогенных РНК-содержащих вирусов (онкорнавирусов). В основе злокачественной трансформации нормальной клетки лежат нарушения в регуляторном механизме, «включающем» или «выключающем» инкорпорированный геном онкорнавируса. Эти три теории в какой-то степени дополняют друг друга. Темин и Балтимор выдвинули совершенно новую теорию о жизненном цикле ретровирусов. Они утверждали, что гены ретровирусов существуют вне клетки в виде молекул РНК. При попадании такого вируса в клетку происходит создание их ДНК-овых копий, которые называются провирусами. На базе провирусов вновь воспроизводятся новые молекулы РНК, что означает неограниченное возрождение вирусных частиц. Многие исследователи того времени увидели возможное объяснение механизма возникновения рака. Экспериментальные исследования, проводившиеся в 70-е гг. XX в. в Калифорнийском университете, продемонстрировали, что возникновение клона опухолевых клеток начинается после мутации небольшого числа генов, ответственных за стабильность клеточного цикла и механизм регуляции клеточной пролиферации. Они получили название онкогенов, а работа исследователей Н. Varmus и J. Bishop, высказавших идею использования подобных мутаций в качестве мишени для противоопухолевых воздействий, была удостоена Нобелевской премии [7].

Харольд Элиот Вармус (Harold E. Varmus, род. в 1939 г.) – американский врач-вирусолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1989 г. «за открытие клеточной природы ретровирусных онкогенов». С 2010 по 2015 г. – директор Национального института рака США. В 1989 г. Нобелевская премия была присуждена J. Bishop за открытие первого онкогена вируса саркомы Рауса. Среди исследователей нашелся ученый-энтузиаст Сол Шпигельман из Колумбийского университета, безоговорочно поверивший в идеи Темина и задавшийся целью повторить его работу. В своих исследованиях он искал доказательства, что причиной рака у людей являются ретровирусы. Несмотря на его упорные научные изыскания, оказалось, что они представляют собой не что иное, как методические ошибки. Воспроизвести результаты его исследований не получилось в других лабораториях США. Но через год после смерти Шпигельмана (1983 г.) группа исследователей из Национального института рака США под руководством Роберта Галло обнаружила человеческий ретровирус, вызывающий СПИД. Следует отметить, что открытие обратной транскриптазы было использовано в разработке первой группы лекарственных препаратов против вируса иммунодефицита. Наиболее известный в клиническом применении для лечения СПИДа препарат Зидовудин является ингибитором обратной транскриптазы.

Как свидетельствует история, общемировые тенденции развития онкологии неразрывно связаны с чередой открытий в области биологии, иммунологии, генетики. С каждым десятилетием XX в. страницы истории онкологии переворачивались с нарастающим ускорением. Экспериментальная онкология повернулась в сторону фундаментальной биологии, к её базовым механизмам. Знания по биологии живой клетки значительно обогатились, благодаря научным трудам одного из выдающихся ученых XX в. в области цитологии, биохимика, доктора и физиолога Отто Генриха Варбурга (1883–1970 гг.). Член Германской академии естествоиспытателей с 1956 г., иностранный член Лондонского королевского общества (1934 г.), Варбург изучал окислительно-восстановительные процессы в живой клетке, исследовал и изучал обмен веществ в опухолях, а также вопросы фотосинтеза и химии брожения. За открытие природы и функций дыхательных ферментов клетки Варбург был удостоен в 1931 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине. В одной из лекций Отто Варбург отмечал: «...Рак в отличие от других заболеваний имеет бесчисленное множество вторичных причин возникновения. Но даже для рака есть всего одна первичная причина. Грубо

говоря, первопричина рака – это замена дыхания с использованием кислорода в теле нормальной клетки на другой тип энергетики – ферментацию глюкозы». Дополнительные исследования других ученых показали, что раковые клетки могут иметь любой тип энергообеспечения, в том числе и свойственный нормальным клеткам. А тот эффект, который Отто Варбург считал первопричиной возникновения рака, стали рассматривать как следствие злокачественной трансформации клеток [8].

Многие исследователи полагают, что окислительные процессы в клетке провоцируют возникновение различных заболеваний, среди которых имеет место быть рак. Окисление мембраны клеток дезорганизует работу клеточных ферментов, затрудняет проникновение в клетку ионов и питательных веществ. В результате, нарушение согласованности работы клеточных механизмов заканчивается гибелью клетки. Цель исследовательской работы многих экспериментаторов состояла в поиске механизмов, позволяющих в какой-то степени управлять жизнью и смертью раковых клеток. Лауреат Нобелевской премии по химии, швед Томас Линдел считает, что развитие опухолей сопряжено с естественными процессами жизнедеятельности внутри клеток, поскольку эти процессы связаны с гидролизом (разложением воды) и появлением агрессивных форм кислорода. Ученый совместно с американскими исследователями Полом Модричем и Азизом Санкаром были удостоены в 2015 г. Нобелевской премии по химии за открытие механизмов репарации (восстановления) поврежденных участков двойной спирали ДНК. Они установили, каким образом определенные ферменты находят поврежденный участок, «вырезают» его и восстанавливают пробел, используя неповрежденную цепь ДНК в качестве образца. Томас Линдел считает, что механизм репарации ДНК препятствует возникновению тысячам новых генетических мутаций в организме человека.

Научные исследования последних десятилетий XX в. позволили сформировать принципиально новые представления о механизме запрограммированной гибели клеток, имеющих прижизненное нарушение структуры ДНК.

Появилось совершенно новое понятие в клеточной биологии – апоптоз. Термин «апоптоз» был предложен в 1972 г. американским исследователем Дж. Керри для описания естественной гибели клеток, закончивших свой жизненный цикл. Он является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций и уничтожение дефектных клеток. Дж. Керри и сотрудники сформулировали его основные этапы. Последующие научные разработки этой идеи предложили два варианта возможных механизмов апоптоза живой клетки. Согласно первому варианту, генетически запрограммированное самоубийство клетки состоит в последовательной фрагментации ядра и последующем разделении клетки на фрагменты без распада мембран и клеточных структур. По второму варианту происходит некроз – катастрофически необратимая смерть клеток, сопровождающаяся разрывом внутриклеточных структур, разрушением мембран и завершающаяся перевариванием клеточных белков. В 1998 г. японские ученые установили, что дробление ДНК при апоптозе начинается с её ферментативного расщепления на крупные фрагменты. А в 2002 г. за работы по изучению генетических механизмов апоптоза Нобелевскую премию получили британские ученые Сидней Бренер (1927–2019 гг.) и Джон Салстон (1942–2018 гг.), а также американец Роберт Горвиц (род. в 1947 г.).

Установлено, что в инициации апоптоза задействованы определенные сигнальные пути. Один сигнальный путь запускается посредством рецепторов, расположенных на поверхности клетки. Второй, так называемый внутренний сигнальный путь, – через участие митохондрий. Конечный результат согласованного взаимодействия сигнальных путей – полная деградация всех компонентов клетки. Ученые построили много математических моделей такого высокого уровня, что позволяет узнать, какие лекарственные средства запускают эти сигнальные пути в случае онкологических заболеваний и даже установить необходимую дозу противоопухолевых препаратов. В рамках компьютерной модели возможно предсказать необходимое количество лекарственного препарата при конкретном онкологическом заболевании. Данные исследования реализуют идею персонализации противоопухолевого лечения онкологических пациентов. В последние годы математические и компьютерные модели занимают все большее место в биологических лабораториях, показав себя весьма эффективным методом исследования динамики различных биохимических систем.

В середине XX в. исследователи, занимавшиеся научными проблемами онкологии, разделились на три, взаимно не приемлющих друг друга, лагеря. Вирусологи утверждали, что рак вызывается вирусами, но вирус, вызывающий рак у человека так и не был обнаружен. Эпидемиологи доказывали, что рак вызывается внешними, так называемыми, канцерогенными факторами, однако не предлагали обоснованное объяснение этих предположений. Исследователи третьей группы были приверженцами генетического происхождения рака. В клинической онкологии в недрах онкологической хирургии царил в то время жесткий принцип радикализма. Стремление к смелым и агрессивным операциям – «чем радикальнее, тем лучше» – продержалось многие десятилетия XX в. Тот очевидный факт, что злокачественная опухоль успевает распространиться еще до операции за пределы хирургического контроля, заставило одних хирургов изобретать сверхрадикальные операции, и лишь немногие другие хирурги высказывали идею

необходимости дополнительного лекарственного системного воздействия на организм пациента в послеоперационном периоде.

В поисках противоопухолевых лекарств исследователи окунулись в мир синтетической химии. Ретроспективно прослеживая историю развития химиотерапии злокачественных опухолей, можно отметить три основных этапа в ее становлении. Первый этап приходится на 1946–1960 гг. и заключается в довольно эффективном экспериментальном поиске противоопухолевых химических соединений на эмпирической основе. В результате было описано и зарегистрировано около 30 химиопрепаратов. Следующие десять лет в качестве второго этапа (1960–1970 гг.) ознаменовались новыми открытиями и новыми нобелевскими лауреатами, а также созданием экспериментальной базы для развития клинической химиотерапии и утверждением клинических рандомизированных испытаний как инструмента контроля эффективности новых цитостатиков. Третий этап становления химиотерапии в роли самостоятельного раздела клинической онкологии – это период 1970 – конец XX в.

К концу XX в. было зарегистрировано 89 химпрепаратов, 319 из которых находились в клинических испытаниях. Благодаря новым знаменательным открытиям нобелевских лауреатов в биологии возникло новое направление противоопухолевой терапии – таргетная. История медицины изобилует примерами лекарств, которые с относительным успехом применяли в течение многих лет, десятилетий и даже веков, прежде чем был понят механизм их действия. В 1954 г. в США был принят законопроект по разработке программы целенаправленного поиска препаратов для лекарственной противоопухолевой терапии. В период между 1955–1964 гг. в Национальном Институте Рака было протестировано около 83 тыс. синтетических веществ, 115 тыс. продуктов ферментизации и свыше 17 тыс. веществ растительного происхождения.

В этот же период определились с методами оценки разработки лекарственных препаратов. Для медицинских исследований рандомизированные клинические испытания стали самым точным и беспристрастным методом оценки любого вмешательства. История создания и развития противоопухолевой химиотерапии является составной частью истории онкологии и представляет собой причудливую смесь различных подходов к решению проблемы. Это и случайные эмпирические находки, и попытки создания препаратов на основе «народных средств», и разработки на основе фундаментальных знаний механизмов развития опухолей и механизмов действия препаратов. Теперь это тотальный скрининг множества различных соединений на наличие противоопухолевой активности, идентификация мишеней и направленный отбор веществ с желаемым механизмом действия и, наконец, высокопроизводительный скрининг (ВПС), комбинаторная химия и информационные технологии.

ВПС – сложный процесс и включает следующие этапы: выбор мишени, разработка протокола для проведения скрининга, приобретение или синтез химических соединений, потенциально действующих на выбранные мишени; непосредственное проведение ВПС и анализ результатов. Преимущество технологии ВПС состоит в возможности тестировать десятки тысяч соединений в день в наномольных количествах, а также максимально быстро и дешево отбирать вещества для передачи на последующие этапы исследования. За относительно короткий период времени (60–70 лет) достижения противоопухолевой лекарственной терапии совершенно преобразили многие проблемы онкологии. В конце XX в. с момента получения в 1997 г. первого таргетного препарата Ритуксимаб началась новейшая история противоопухолевой терапии.

Этот знаковый в истории противораковой борьбы препарат был получен с помощью рекомбинантной технологии, за внедрение которой разработчики Георг Кёлер (G. Kohler 1946–1995 гг.) и Сезар Мильштейн (C. Milstein 1927–2002 гг.) в 1984 г. получили Нобелевскую премию. Рекомбинантная технология – это технология производства гибрида клеток, продуцирующих моноклональные антитела к заданному антигену. Теория получения гибридом не была своевременно запатентована её авторами. Метод быстро и беспрепятственно распространился по всем исследовательским лабораториям мира, стимулировав развитие иммунологических технологий. Некоторые лекарственные препараты на основе моноклональных антител стали настоящим «золотым» стандартом лечения в онкологии. Первый среди них – таргетный препарат *Ритуксимаб*, одобренный в 1997 г. для лечения В-клеточных злокачественных лимфом, а в 2010 г. – в качестве поддерживающей терапии после первичного лечения фолликулярных лимфом [9].

В 1984 г. исследователь Роберт Вайнберг открыл ген HER2. Исследования онколога из Калифорнийского университета Дэниса Слэмона показали значительное увеличение копий гена HER2 в клетках рака молочной железы. Дэнис Слэмон доказал диагностическое значение увеличенного числа копий гена HER2 для клинического прогноза пациенток с диагнозом рака молочной железы. В 1991 г. специалисты биотехнологической компании Genentech разработали производство гуманизированных антител под названием *Трастузумаб*, нацеленных на инактивацию рецептора фактора роста – ген HER2. В 1998 г. *Трастузумаб*

был одобрен для лечения пациенток с распространенным раком молочной железы. Несколько позже показания для клинического применения *Трастузумаба* были значительно расширены. В настоящее время это самый востребованный таргетный препарат в клинической онкологии.

История таргетных препаратов только начинается, лишь некоторые внедрены в клиническую практику, подавляющее большинство их находится на этапе клинических испытаний. Тем не менее очевидно, что именно таргетные препараты будут определять дальнейшую историю онкологии, в частности, ее раздела – противоопухолевой лекарственной терапии.

Конец XX в. ознаменовался открытиями области экспериментальной иммунологии, положившими начало развитию нового направления в противоопухолевом лечении онкологических пациентов. В 1992 г. Tasuku Honjo из университета в Киото открыл антиген PD-1 (белок программируемой клеточной смерти) на поверхности Т-лимфоцитов и установил его способность подавлять иммунный ответ. В 1995 г. James S. Allison из Калифорнийского университета открыл и описал антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4). Оба открытия были удостоены в 2018 г. Нобелевской премии по медицине. Они позволили создать концепцию «иммунного редактирования» рака, которая объясняет механизмы ускользания опухоли от ответной иммунной реакции организма. Появление иммунных противоопухолевых препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – кардинально изменило подходы к лечению целого ряда химиорезистентных злокачественных опухолей. Более того, возникла концепция лечения онкологических пациентов на основе разработки трансформационных иммуноонкологических препаратов, способных увеличивать продолжительность жизни пациентов с особо тяжелыми формами рака и улучшать качество их жизни. Десятилетия ушли на то, чтобы понять механизмы сложного взаимодействия опухолевых клеток с клетками иммунной системы. К 2016 г. в США и в Европе были одобрены для клинического применения сразу 5 иммунопрепаратов: *Атезолизумаб*, *Дурвалумаб*, *Авелумаб*, *Ниволумаб* и *Пембролизумаб*. Результаты иммунотерапии демонстрируют сдвиг в лечении определенных локализаций злокачественных опухолей, первично и вторично резистентных к химиотерапии, в сторону продления жизни пациентов при наличии признаков распространенной опухолевой болезни.

Заключение

Таким образом, благодаря открытиям в области экспериментальной онкологии были заложены основы развития самых значимых направлений исследовательских изысканий в онкологической науке. Ретроспективно совершенно ясно, что история развития данного заболевания – это история многих открытий, которые меняли представления о злокачественных опухолях, открывали совершенно новые пути для научных исследований и обеспечивали развитие клинической онкологии.

Нарастающий прогресс в изучении и понимании природы данных заболеваний, а также накопление научного и клинического материала, совершенствование хирургической техники, разработка рациональных методов лечения онкологических больных привели к идее необходимости международного сотрудничества в борьбе против рака [10]. Первая успешная попытка по созданию международной организации была озвучена в 1933 г. в Мадриде во время первого международного онкологического конгресса. Официально Международный Противораковый Союз был учрежден в мае 1935 г. в Париже. С того времени он является ответственным за регулярное проведение международных противораковых конгрессов. В 1965 г. в Лионе (Франция) было создано Международное агентство по изучению рака (МАИР), которое занимается исследованием канцерогенного воздействия различных факторов окружающей среды на человека и проблемами эпидемиологии рака. Конечная цель работы МАИР – предупреждение рака.

Библиографические ссылки

1. Кистенева ОА, Нестеренко АВ, Былдина АИ. Онкология в истории медицины. *Международный научный журнал*. 2017;1:92–93.
2. Вершинина СФ. Прошлое и настоящее лучевой диагностики и лечения злокачественных опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(3):85–88. DOI:10.12737/article_5cf3e96f80d074.65473780
3. Рачинский НИ, Снегирев ВФ, Шингарев АИ, Левин АИ. Всероссийское общество борьбы с раковыми заболеваниями. В: *Речи на открытии Общества борьбы с раковыми заболеваниями в Петербурге, 1-го мая 1908 г.* СПб: [б. н.]; 1908.
4. Давыдов МИ, Ганцев ШХ. Онкология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 920 с.
5. Гейнац ВН. *Труды Первого Всероссийского съезда по борьбе с раковыми заболеваниями* (Петроград, 31 марта – 3 апреля 1914 г.). Скробанский КК, редактор. Петроград: Орбита; 1915. 475 с.
6. Майстренко ДН, Гранов ДА. К 100-летию ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России: история, настоящее и перспективы развития. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4): 459–469.

7. Ревенко АГ. 125 лет со дня открытия рентгеновских лучей. *Аналитика и контроль*. 2020;24(1):66–79. DOI: 10.15826/analitika.2020.24.1.008
8. Лотова ЕИ. Профилактическое направление советского здравоохранения и становление диспансерного метода работы. *Здравоохранение*. 1979;2:119–124.
9. Беляев АМ, Плисс БГ. Николай Николаевич Петров. К 140-летию со дня рождения. *Вопросы онкологии*. 2016;62(5): 701–703.
10. Петров НН. *Общее учение об опухолях (патология и клиника)*. Санкт-Петербург:[б. н.]; 1910. 375 с.

References

1. Kisteneva OA, Nesterenko AV, Bldina AI. Oncology in the history of medicine. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal* [International scientific journal]. 2017;1:92–93. Russian.
2. Vershinin SF. Past and present of radiation diagnostics and treatment of malignant tumors. *Meditinskaya radiologia i radiatsionnaya bezopasnost* [Medical radiology and radiation safety]. 2019;64(3):85–88. DOI:10.12737/article_5cf3e96f80d074.65473780. Russian.
3. Rachinsky NI, Snegirev VF, Shingarev AI, Levin AI. *Vserossiyskoe obshchestvo borby s rakovymi zabolevaniyami* [All-Russian Society for the Fight Against Cancer]. In: *Speeches at the opening of the Society for the Fight against Cancer in Saint Petersburg, 1908 May 1*. Saint Petersburg: [publisher unknown]; 1908. Russian.
4. Davydov MI, Gantsev ShKh. *Onkologia* [Oncology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 920 p. Russian.
5. Heinats VN. *Trudy Pervogo Vserossiyskogo syezda po borbe s rakovymi zabolevaniyami (Petrograd, 1914 mart 31 – april 03)* [Proceedings of the First All-Russian Congress on the Fight against Cancer Diseases (Petrograd, 1914 March 31 – April 03)]. Skrobansky KK, editor. Petrograd: Orbit; 1915. 475 p. Russian.
6. Maistrenko DN, Granov YES. To the 100th anniversary of the Academician A. M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia: history, present and development prospects. *Voprosy onkologii* [Oncology issues]. 2018;64 (4):459–469. Russian.
7. Revenko AG. 125 years since the discovery of X-rays. *Analitika i kontrol* [Analytics and control]. 2020;24 (1):66–79. DOI: 10.15826/analitika.2020.24.1.008. Russian.
8. Lotova EI. Preventive direction of Soviet health care and the formation of the dispensary method of work. *Zdravookhranenie* [Health care]. 1979;2:119–124. Russian.
9. Belyaev AM, Pliss BG. Nikolai Nikolaevich Petrov. On the occasion of the 140th birthday anniversary. *Voprosy onkologii* [Oncology issues]. 2016;62(5): 701–703. Russian.
10. Petrov NN. *Obshchee uchenie ob opukholakh (klinika i patologiya)* [General doctrine of tumors (pathology and clinic)]. Saint Petersburg: [publisher unknown]; 1910. 375 p. Russian.

Статья поступила в редколлегию 26.09.2020.
Received by editorial board 26.09.2020.

УДК 616.379:615.38:612.083-018

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОНОРА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ИХ ОСНОВЕ

Е. А. НАЗАРОВА¹⁾, Е. Г. ПЕТРОВСКАЯ¹⁾, А. А. СЫМАНОВИЧ¹⁾, А. А. ГОМОН¹⁾,
Е. А. ПРИМАКОВА¹⁾, Н. И. ДЕДЮЛЯ¹⁾, Д. А. ФЕДУРУК¹⁾, Н. М. ЯКОВЕЦ¹⁾, С. И. КРИВЕНКО¹⁾

¹⁾Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Беларусь

Развитие сахарного диабета I типа вследствие деструкции островков Лангерганса (ОЛ) и последующего прогрессирования инсулиновой недостаточности детерминировано не только генетической предрасположенностью, но и неблагоприятными факторами окружающей среды, ключевыми из которых являются вирусные инфекции, загрязнение воздуха, стойкие органические загрязнители, низкая физическая активность и ожирение. Клинические исследования, проведенные за последние три десятилетия, свидетельствуют, что введение изолированных ОЛ или трансплантация целой поджелудочной железы позволяет восстановить функции β -клеток и достичь физиологического высвобождения эндокринных гормонов в большей степени, чем экзогенный инсулин у пациентов. Количество свежeweделенных ОЛ из одной железы является недостаточным для эффективной клеточной терапии. В настоящем исследовании представлены результаты модификации условий стандартного протокола изоляции ОЛ из поджелудочной железы (ПЖ) для увеличения количества биомедицинского клеточного продукта на их основе для терапии не менее, чем на 40 %,

Образец цитирования:

Назарова ЕА, Петровская ЕГ, Сыманович АА, Гомон АА, Примакова ЕА, Дедюля НИ, Федорук ДА, Яковец НМ, Кривенко СИ. Повышение эффективности выделения островков лангерганса из поджелудочной железы донора для получения биомедицинского клеточного продукта на их основе. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;4:70–78. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-70-78>

For citation:

Nazarova EA, Petrovskaya EG, Symanovich AA, Gomon AA, Primakova EA, Dedyulya NI, Fedoruk DA, Yakovets NM, Krivenko SI. Increasing the efficiency of islets of langerhans' isolation from the donor's pancreas to obtain a biomedical cell product based on them. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;4:70–78. Russian. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-70-78>

Авторы:

Назарова Екатерина Александровна – врач лабораторной диагностики лаборатории клеточных биотехнологий.
Петровская Екатерина Геннадьевна – старший научный сотрудник научного отдела.
Гомон Анастасия Алексеевна – биолог лаборатории HLA-типирования.
Примакова Евгения Алексеевна – врач лабораторной диагностики лаборатории клеточных биотехнологий.
Сыманович Алла Александровна – кандидат биологических наук, врач лабораторной диагностики лаборатории клеточных биотехнологий.
Дедюля Наталья Ивановна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных биотехнологий.
Федорук Дмитрий Алексеевич – врач-хирург отделения трансплантации.
Яковец Николай Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения трансплантации.
Кривенко Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, доцент; заместитель директора по научной работе.

Authors:

Ekaterina A. Nazarova, laboratory diagnostics doctor of the cell biotechnology laboratory.
k.nazarova-86@mail.ru
Ekaterina G. Petrovskaya, senior researcher of science department.
ekatherina999@mail.ru
Anastasiya A. Gomon, biologist of the HLA typing laboratory.
gomonanastasiya9@gmail.com
Evgeniya A. Primakova, laboratory diagnostics doctor of the cell biotechnology laboratory.
gane_sel@mail.ru
Alla A. Symanovich, PhD (biology); laboratory diagnostics doctor of the cell biotechnology laboratory.
alefityna@tut.by
Nataliya I. Dedyulya, PhD (biology); head of the cell biotechnology laboratory.
nata_2010@tut.by
Dmitrij A. Fedoruk, surgeon of the department of transplantation.
tetrafed@yandex.ru
Nikolaij M. Yakovets, PhD (medicine); surgeon of the department of transplantation.
yanick@tut.by
Svetlana I. Krivenko, doctor of science (medicine), associate professor; deputy director for research.
svtl_kr@tut.by

в условиях ограниченного объема донорского материала и уменьшения повреждающего протеолитического воздействия на выделяемые клетки. Объектом исследования являлись ОЛ, выделенные из ПЖ доноров с констатированной смертью мозга.

Ключевые слова: островки Лангерганса; биомедицинский клеточный продукт; сахарный диабет I типа.

INCREASING THE EFFICIENCY OF ISLETS OF LANGERHANS' ISOLATION FROM THE DONOR'S PANCREAS TO OBTAIN A BIOMEDICAL CELL PRODUCT BASED ON THEM

*E. A. NAZAROVA^a, E. G. PETROVSKAYA^a, A. A. SYMANOVICH^a, A. A. GOMON^a,
E. A. PRIMAKOVA^a, N. I. DEDYULYA^a, D. A. FEDORUK^a, N. M. YAKOVETS^a, S. I. KRIVENKO^a*

*Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
8 Siamashka Street, Minsk 220045, Belarus*

Corresponding author: E. A. Nazarova (e-mail: k.nazarova-86@mail.ru)

The progress of type I diabetes mellitus due to the destruction of the islets of Langerhans (IsL) and the subsequent progression of insulin deficiency are determined not only by genetic predisposition, but also by unfavorable environmental factors, the key ones of which are viral infections, air pollution, persistent organic pollutants, low physical activity and obesity. Clinical studies carried out over the past three decades have shown that the administration of isolated IsL or transplantation of the whole pancreas allows the restoration of β -cell function and the achievement of physiological release of endocrine hormones, to a greater extent than exogenous insulin in patients. The amount of freshly isolated IsL from one pancreas is insufficient for effective cell therapy. This study presents the results of modifying the conditions of the standard protocol for the islets of Langerhans' isolating from the pancreas to increase the amount of biomedical cell product of this cells no less than 40%, in conditions of a limited donor's material and to decrease the damaging proteolytic effect on the isolated cells. The object of the study was IsL isolated from the pancreas of donors with confirmed brain death.

Keywords: islets of Langerhans; biomedical cell product; type I diabetes mellitus.

Введение

Распространенная заболеваемость сахарным диабетом (СД) I типа вызывает всеобщую медицинскую и социальную озабоченность. В наше время насчитывается более 382 млн больных СД, и их численность постоянно увеличивается. С ростом заболеваемости во всем мире увеличиваются и государственные затраты на обследование, лечение и реабилитацию больных СД [1].

В развитии СД I типа ключевую роль играет генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных гаплотипов системы HLA (human leukocytes antigens) и других диабетогенных последовательностей (генов). Во многом влияет также и окружающая среда: вирусы, загрязнители воздуха, стойкие органические загрязнители, низкая физическая активность, ожирение, дефицит витамина D, компоненты коровьего молока и др. Роль факторов окружающей среды становится все более актуальной, о чем свидетельствует заметный недавний рост заболеваемости, который невозможно объяснить только генетическими изменениями, происходящими в организме.

Одним из факторов риска окружающей среды, эпидемиологически ассоциированным с развитием СД I типа, выявленным в нескольких независимых исследованиях на людях и моделях животных, являются вирусные инфекции (энтеровирус, вирус краснухи, эпидемический паротит, ротавирус, Коксаки и цитомегаловирус) [2; 3]. Хорошо изученным фактором окружающей среды, влияющим на развитие СД I типа, является загрязнение воздуха, связанное с дорожным движением (от автомобильного транспорта и выхлопных газов дизельных двигателей), такими химическими веществами, как диоксид серы (SO_2), сульфат (SO_4), оксиды азота (NO_x), оксид углерода (CO), приземный озон (O_3), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), твердыми частицами (TC_{10} и $\text{TC}_{2.5}$). Твердые частицы могут поглощать множество других химических веществ, включая пестициды, антипирены, фталаты и др. Приземный озон является основным компонентом смога. Озон образуется в результате взаимодействия различных загрязнителей воздуха с солнечным светом. Лабораторные исследования на клетках животных свидетельствуют, что воздействие загрязнения воздуха может вызывать биологические эффекты, связанные с диабетом. Подавляющее большинство эпидемиологических исследований на людях показало повышенный риск развития СД I типа при высоком воздействии загрязнения воздуха [4; 5].

Вследствие аутоиммунной деструкции ОЛ поджелудочной железы (ПЖ) (более 90 % от островковой массы) и последующего прогрессирования инсулиновой недостаточности (инсулинопении), а иногда и полного отсутствия секреции инсулина развивается СД I типа. Для него характерно не только нарушение метаболизма глюкозы, но и определенный набор хронических осложнений. Самое грозное осложнение СД и самая частая причина слепоты – это диабетическая ретинопатия, которая развивается у 60–80 % больных СД. От 20 до 85 % больных СД поражает диабетическая нейропатия, которая проявляется сенсорными, двигательными и вегетативными нарушениями. Диабетическая стопа – синдром, обусловленный периферической нейропатией и макроангиопатией, включает поражения костей и сосудов стопы и язвенные поражения стопы. Атеросклероз – типичное макроангиопатическое осложнение СД, повышающее риск инфаркта миокарда и инсульта: распространенность инфаркта миокарда среди больных сахарным диабетом в два раза выше, чем среди общей массы населения. Атеросклеротические поражения артерий ног также способствуют развитию диабетической стопы. У 10–20 % больных СД развивается диабетическая нефропатия. Больные инсулинозависимым СД (I типа) особенно подвержены этому осложнению: у 30–40 % больных через 15–20 лет после клинического проявления болезни развивается терминальная почечная недостаточность [6–9].

Основным способом лечения СД I типа является замещение утраченной инсулинпродуцирующей функции ПЖ экзогенным инсулином. Больные находятся в постоянной зависимости от многократного ежедневного введения инсулина и постоянного гликемического контроля. Однако лечение инсулином не может полностью предотвратить поздние осложнения, связанные с диабетом, и интенсивное лечение инсулином увеличивает риск смертельных гипогликемических эпизодов [10; 11].

В 2000 г. группой ученых во главе с Джеймсом Шапиро (г. Эдмонтон, Канада) был разработан протокол введения ОЛ (Эдмонтонский протокол), который стал ориентиром для ученых всего мира [12]. По литературным данным, за период от начала применения протокола инсулинонезависимость у пациентов через 1 год после клеточной терапии ОЛ была достигнута минимума в 50 % случаев [13–15].

Клинические исследования, проведенные за последние три десятилетия, свидетельствуют, что трансплантация изолированных ОЛ или целой ПЖ позволяет восстановить функции β -клеток и достичь физиологического высвобождения эндокринных гормонов в большей степени, чем экзогенный инсулин у пациентов с диабетом. Были получены положительные результаты влияния терапии ОЛ на прогрессирование осложнений СД: улучшение при макро- и микроангиопатиях (основной причине диабетической нефропатии), стабилизация/снижение прогрессирования ретинопатии и нейропатии [16–25]. У пациентов после введения ОЛ наблюдалось улучшение сердечно-сосудистой и эндотелиальной функции, уменьшение атеротромботического профиля, а также значительное увеличение срока функционирования почечного трансплантата [26–28].

Несмотря на то что в области клеточной терапии ОЛ достигнут значительный прогресс, некоторые сложности по-прежнему препятствуют ее широкому использованию [29; 30]. Количество свежeweделенных ОЛ из одной ПЖ является недостаточным для эффективной клеточной терапии (минимально 9000 эквивалентов островков на 1 кг веса тела реципиента за одно введение), а одновременное получение двух-трех желез для выделения клеток практически невозможно, необходима модификация известного протокола.

Цель исследования – разработка научно обоснованного алгоритма получения терапевтически эффективных и безопасных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе ОЛ для увеличения количества выделяемого клеточного материала в условиях ограниченного объема донорского материала без увеличения трудозатрат и стоимости процесса.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись ОЛ, выделенные из ПЖ доноров с констатированной смертью мозга, соответствующим всем критериям оптимального донора для забора ПЖ с целью выделения ОЛ ($n=8$).

Подготовка и выделение ОЛ из ПЖ осуществлялась по протоколу E. Linetsky «Выделение островков из поджелудочной железы человека» SOP ICPF-001 [31] с некоторыми модификациями [32].

В лабораторных стерильных условиях осуществляли забор образца транспортной среды («Кустодиол», НТК, Германия) для бактериологического контроля стерильности эксплантации ПЖ. Взвешивали ПЖ в стерильном лотке и погружали на несколько секунд последовательно в холодные растворы: цефазолина (1 г/л), раствора бетадина 10 % (если была повреждена 12-перстная кишка), раствор Хенкса (Life Technologies, США).

Предварительно приготовленный теплый (37 °C) рабочий раствор фермента коллагеназы 4 типа вводили под давлением с помощью шприца, объемом 100 мл, избегая образования пузырьков в голову железы, затем в хвост в соотношении 2,3:1,7 от общего объема раствора. Объем рабочего раствора определяли исходя из массы железы по формуле:

Общий рабочий объем раствора фермента ($V_{\text{общ.}}$) = масса ПЖ (г) $\times$ 2 мл/г.

Рабочий объем коллагеназы 4 типа ($V_{\text{раб.}}$) доводили до общего рабочего объема ($V_{\text{общ.}}$) раствором для перфузии (ПР), приготовленным из раствора Хенкса, содержащим 0,35 г/л NaHCO_3 , 25 мМ Hepes, 3,1 мМ CaCl_2 .

ПЖ, обработанную ферментами, фрагментировали стерильным скальпелем на 10–12 частей и вместе со стерильными нитриловыми шариками (6–8 шт.) помещали в камеру Рикорди (Biorep Technologies, США) для изоляции клеток. К порту в крышке камеры одним концом, к нагревающей спирали другим концом подсоединяли стерильную силиконовую трубку, через которую осуществляли подачу перфузирующего раствора (при 37 °С) с помощью перфузионного насоса. Содержимое камеры промывали в течение 5 мин со скоростью перфузии 100–150 мл/мин.

Температуру содержимого камеры измеряли с помощью термодатчика и монитора контроля температуры. По достижении температуры 37 °С начинали встряхивание камеры (15–30 мин). В течение всего процесса изоляции ОЛ каждые 2 мин брали пробы (из бокового порта в камере с помощью шприца) и детектировали свободные островки под микроскопом. Мониторинг продолжали до тех пор, пока не визуализировали 50 % свободных островков.

Сбор клеток клеточной суспензии осуществляли в заранее подготовленную емкость для сбора суспензии клеток со средой, состоящей из 200 мл среды RPMI (Roswell Park Memorial Institute) (4 °С) (Sigma-Aldrich, Германия), 100 мл раствора человеческого альбумина 10 %, 100 ед. инсулина, 5 000 ед. гепарина. После того как визуализировали 50 % свободных ОЛ, начинали подачу холодной (4 °С) среды RPMI (1,5–2 л) с помощью перфузионного насоса со скоростью 100–150 мл/мин при постоянном встряхивании камеры. Температуру содержимого камеры проверяли с помощью термодатчика. Промывку продолжали до тех пор, пока в содержимом, поступающем из камеры, обнаруживались ОЛ.

Содержимое колбы переносили в суспензионные культуральные флаконы, площадью 175 см², с питательной средой для ОЛ (соотношение 2:1). Флаконы помещали в CO_2 -инкубатор (37 °С, 90 % влажности и 5 % CO_2) на 24 ч для пассивного осаждения выделенных клеток.

Содержимое культуральных флаконов переносили в центрифужные пробирки и осаждали выделенные клетки центрифугированием при 450 g (что соответствует 1638 об/мин) в течение 5 мин. Удаляли супернатант с помощью серологических пипеток, оставляя по 5–10 мл клеточного осадка в пробирках, который аккуратно ресуспендировали пипеткой с широким носом. Затем сконцентрировали содержимое пробирок и отмыли центрифугированием при 450 g (что соответствует 1638 об/мин) в течение 5 мин еще 2 раза в среде M199, содержащей раствор человеческого альбумина.

Ресуспендировали осадок пипеткой с широким носом в культуральной среде, доводили культуральной средой объем клеточной суспензии до 50 мл.

Сепарирование ОЛ от экзокринной составляющей осуществляли мануально, путем последовательного насаивания приготовленных градиентов плотности фиколл-урографин в центрифужные пробирки, объемом 50 мл: 1,1 г/л в объеме 10 мл, тяжелого градиента в объеме 11,8 мл, легкого градиента в объеме 12,7 мл [33]. По 15 мл суспензии выделенных клеток насаивали в каждую пробирку, центрифугировали при 2000 об/мин в течение 15 мин. Целевую фракцию собирали в центрифужные пробирки, отмывали в среде CMRL-1066 Medium (Life Technologies, США), содержащей раствор человеческого альбумина, 0,1 % ITS-premix (Becton Dickenson, Германия), 1 % пенициллина-стрептомицина (Life Technologies, США), 1 % 1 M Hepes (Life Technologies, США), центрифугировали при 450 g в течение 5 мин.

Для подсчета количества ОЛ отбирали 1 мл образца клеточной суспензии в культуральной среде и разводили в 10 раз средой M 199, содержащей раствор человеческого альбумина, перемешивали и отбирали 1 мл образца в чашку Петри с сеткой 35 $\times$ 10 мм, смешивали с 1 мл раствора дитизона. Полученное количество умножали на фактор разведения. Посевную концентрацию определяли исходя из общего количества ОЛ. Флаконы помещали в CO_2 – инкубатор (37 °С, 90 % влажности и 5 % CO_2). Смену среды проводили каждые 3–4 дня.

Детектирование ОЛ. К 1 мл клеточной суспензии добавляли 1 мл раствора дитизона DTZ Stain Solution 100x (Millipore S.A.S., Франция), разведенный до рабочей концентрации культуральной средой DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Media) (Life Technologies, США), инкубировали в течение 5 мин при температуре 37 °С. При микроскопировании на универсальном инвертированном микроскопе «Nikon» (Япония) результат учитывали с применением метода фазового контраста (рис. 1).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований STATISTICA (Version 10, StatSoft Inc.) и Microsoft Excel. Числовые значения представляли в виде медианы [минимум; максимум]. Для анализа сравнения применяли непараметрические методы: для сравнения двух независимых групп по одной количественной переменной использовали тест Манна–Уитни. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

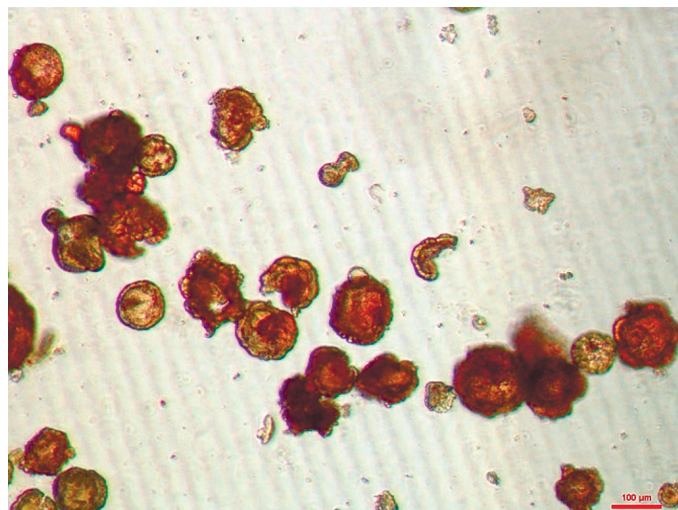


Рис. 1. Островки Лангерганса, окраска дитизоном, $\times 100$, ФК [Е. А. Назарова]

Fig. 1. Islets of Langerhans, ditizone staining, $\times 100$, PC [E. A. Nazarova]

Результаты исследования и их обсуждение

После забора и транспортировки в условиях статической холодовой консервации (4°C), в течение 3,5–4 ч ПЖ подвергались дополнительной машинной перфузии консервирующим раствором «Кустодиол НТК» (Германия) с перфтораном для дополнительной оксигенации.

Образцы ПЖ доставлялись в лабораторию после отделения селезенки, 12-перстной кишки, крупных сосудов и жировой ткани от железы и катетеризации главного панкреатического протока в обе стороны (рис. 2).

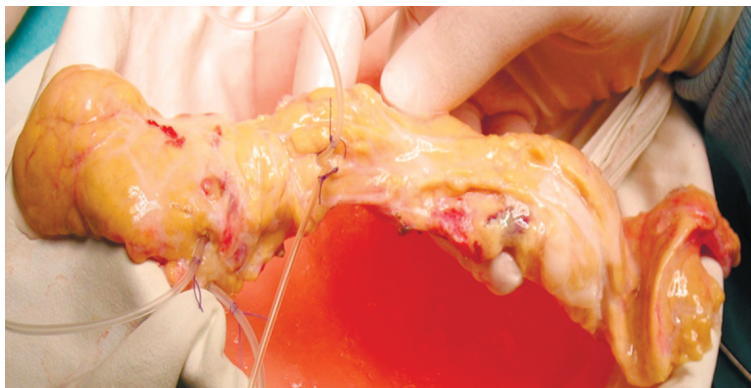


Рис. 2. Канюлирование протоковой системы ПЖ гибкими пластиковыми катетерами [Е. А. Назарова, Н. М. Яковец]

Fig. 2. Cannulation of the pancreatic duct system with flexible plastic catheters [E. A. Nazarova, N. M. Yakovets]

При отработке методики выделение ОЛ из ПЖ на всех этапах, за исключением сепарирования от экзокринной составляющей, осуществляли согласно протоколу «Выделение островков из поджелудочной железы человека» SOP ICPF-001 [31]. Получение чистой фракции эндокринных клеток проводилось мануальным способом, а не автоматическим, как рекомендовано в протоколе.

Согласно цели и поставленным задачам, а также для увеличения количества выделяемых клеток, на данном этапе выполнения исследований была произведена модификация стандартного протокола выделения ОЛ из ПЖ.

Установлено, что рекомендованная в протоколе скорость центрифугирования клеточной суспензии 170 g при продолжительности одного цикла осаждения $t=4$ мин на всех этапах выделения, является недостаточной (по визуальной оценке объема осаждаемого клеточного материала и прозрачности супернатанта в центрифужных пробирках после завершения цикла центрифугирования). Полное осаждение клеток не было достигнуто ни на одном из этапов выделения ОЛ ($n=3$). В дальнейшем данные параметры центрифугирования были постепенно увеличены опытным путем: скорость – до 450 g, продолжительность цикла t – до 5 мин, что обеспечило увеличение осаждаемого клеточного материала не менее, чем на 40 %

(n=4). После определения эффективной скорости и длительности цикла центрифугирования в дальнейшем сравнение объемов осаждаемого клеточного материала не проводили (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика клеточного осадка, полученного путем центрифугирования при различных скоростях

Table 1

Comparative characteristics of the cell sediment obtained by centrifugation at different speeds

Скорость центрифугирования, g	Объем осаждаемого клеточного материала (от общего объема пробирки 50 мл), мл
170	3 [3; 4] (n=3)
450	7 [5; 8] (n=4)

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: медиана [min; max].

Отрабатывая методику [28], отмывание выделенных ОЛ (n=4) после сбора и этапа сепарирования на градиентах плотности проводили средой, содержащей 1,5 % человеческого альбумина, соответствующей данной методике и другим наиболее часто применяемым протоколам [34–36]. В дальнейшем при выделении ОЛ (n=3) из образцов ПЖ концентрация раствора человеческого альбумина в среде была снижена до 0,3 % (в 5 раз) от общего объема. По окончании циклов отмывания визуализировали достаточное осаждение целевой фракции. С целью получения достоверности вывода об эффективности снижения концентрации альбумина, оценивали объем осаждаемого клеточного материала и жизнеспособности ОЛ, отмываемых средами с разными концентрациями раствора человеческого альбумина – 0,3 % и 1,5 %. Опытным путем установлено, что снижение концентрации альбумина в среде для отмывания выделенных клеток с 1,5 до 0,3 % значительного влияния на объем и качество (жизнеспособность) осаждаемого материала при сопоставимой скорости центрифугирования не оказывает, что позволяет снизить затраты на дорогостоящий компонент среды (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика клеточного материала, полученного путем отмывания в среде с разной концентрацией раствора человеческого альбумина

Table 2

Comparative characteristics of the cell sediment obtained by washing in a medium with different concentrations of human albumin solution

Концентрация раствора человеческого альбумина в среде для отмывания ОЛ, %	Объем осаждаемого клеточного материала (от общего объема пробирки 50 мл), мл	ЖСП ОЛ, %
1,5	5 [3; 8] (n=4)	99,0 [97,5; 99,0] (n=4)
0,3	6 [4; 7] (n=3)	99,0 [97,5; 99,0] (n=3)
Уровень значимости p	1,00	1,00

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: медиана [min; max].

Согласно протоколу, ферментативную обработку ПЖ (n=4) при отработке методики [31] проводили смесью ферментов нейтральной протеазы (Neutral Protease NB) и коллагеназы 1 типа (Collagenase NB 1) (Serva, Германия). При уменьшении повреждающего протеолитического воздействия на выделяемые клетки производилась замена рекомендуемой смеси двух ферментов на раствор фермента коллагеназы 4 типа (Life Technologies, США), которая расщепляет полипептидные связи коллагена и эластина, являющихся структурными компонентами соединительной ткани. Данная модификация существенно не отразилась на количестве получаемого клеточного материала и жизнеспособности (табл. 3). Однако стоимость процедуры выделения ОЛ при этом снизилась в 5–6 раз.

В процессе ферментативного расщепления ткани ПЖ высвобождаются не только ОЛ, но и другие экзокринные составляющие структуры. Для получения чистой эндокринной фракции ОЛ от экзокринной составляющей проводят автоматизированное или мануальное разделение клеточной суспензии на фракции путем последовательного добавления трех градиентов плотности в систему. Сепарацию ОЛ проводили мануальным способом.

В связи с применением дополнительной машинной перфузии большей части образцов ПЖ консервирующим раствором «Кустодиол» (НТК) с перфтораном и повышения уровня оксигенации клеток ПЖ до

40 % и, как следствие, снижение их плотности в стандартный протокол выделения были внесены некоторые изменения для исключения потери клеточного материала. Поскольку в результате нескольких циклов центрифугирования при 450 g в течение $t=5$ мин полное осаждение целевой фракции не достигалось, полученную клеточную суспензию в процессе ферментативной обработки и перфузии раствором для нейтрализации переносили в культуральные флаконы с питательной средой и помещали в CO_2 -инкубатор (при температуре 37° C, 5 % CO_2 и 90 % влажности) на 24 ч, после чего проводили осаждение, отмывку, подсчет и сепарирование островковых комплексов от экзокринной составляющей как описано ранее.

Таблица 3

Сравнительная характеристика ОЛ, выделенных с использованием разных ферментов

Table 3

Comparative characteristics of IL isolated using different enzymes

Тип фермента	Количество выделенных ОЛ/1 г ПЖ	ЖСП ОЛ, %
Нейтральная протеаза NB и коллагеназа 1 типа NB (Serva, Германия)	4,1 [0,6; 11,3] (n=4)	99,0 [97,5; 100,0] (n=4)
Коллагеназа 4 типа (Life Technologies, США)	8,0 [2,9; 10,9] (n=4)	99,0 [99,0; 100,0] (n=4)
Уровень значимости p	0,66	0,74

Примечание. Данные в таблице представлены в виде: медиана [min; max].

Заключение

Таким образом, модификация общепринятого протокола [31], заключающаяся в увеличении скорости и продолжительности цикла центрифугирования при отмывании клеточного материала, снижении концентрации раствора человеческого альбумина в среде для отмывания в 5 раз от общего объема, уменьшении повреждающего протеолитического воздействия на выделяемые клетки в результате замены фермента, обеспечила увеличение количества получаемого БМКП на основе ОЛ не менее, чем на 40 % и снижение стоимости процесса в 5–6 раз [32].

Библиографические ссылки

1. International Diabet Federation [Internet]. [Cited 2019 August 04]. Available fom: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html>.
2. Oikarinen S, Hober D, Tauriainen S, et al. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):655–662.
3. Dotta F, Sebastiani G. Enteroviral Infections and Development of Type 1 Diabetes: The Brothers Karamazov Within the CVBs. *Diabetes*. 2014;63(2):384–386.
4. Bowe B, Xie Y, Li T, et al. The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM 2.5 air pollution. *Lancet Planet Health*. 2018;2(7):301–312.
5. O'Donovan G, Cadena-Gaitán C. Air pollution and diabetes: it's time to get active! *Lancet Planet Health*. 2018;2(7):287–288.
6. Зайчик АШ, Чурилов ЛП. *Основы патохимии*. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПБ; 2001. 688 с.
7. Пигаревский ПВ, Мальцева СВ, Селивестрова ВГ. Иммунная система, атеросклероз и персистирующая инфекция. *Вестник РАМН*. 2005;2:17–22.
8. Романова ЕА, Чапова ОИ. *Сахарный диабет*. Москва: Эксмо; 2004. 448 с.
9. Лавин Н. *Эндокринология*. Москва: Практика; 1999. 346 с.
10. Gregg EW, LiY, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1514–1523.
11. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, et al. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37:477–495.
12. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:230–238.
13. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005;54:2060–2069.
14. Collaborative Islet Transplant Registry Annual Reports. [Internet]. [Cited November 12]. Available from: <https://web.emmes.com/study/isl/reports/reports.htm>.
15. Shapiro AM, Ricordi C, et al. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;35:1318–1330.
16. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia*. 2008;51:110–119.
17. Cure P, Pileggi A, Froud T, et al. Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008;85:801–812.

18. Leita CB, Cure P, Messinger S, et al. Stable renal function after islet transplantation: importance of patient selection and aggressive clinical management. *Transplantation*. 2009;87:681–688.
19. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 2011;91:373–378.
20. Fiorina P, Venturini M, Folli F, et al. Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in end-stage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. *Diabetes Care*. 2005;28:1303–1310.
21. Senior PA, Zeman M, Paty BW, et al. Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. *American Journal Transplantation*. 2007;7:91–98.
22. Gillard P, Rustandi M, Efendi A, et al. Early Alteration of Kidney Function in Nonuremic Type 1 Diabetic Islet Transplant Recipients Under Tacrolimus-Mycophenolate Therapy. *Transplantation*. 2014;98(4):451–457.
23. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, et al. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplantation Proceedings*. 2005;37:2263–2265.
24. Vantyghem MC, Quintin D, Caiazzo R, et al. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1 diabetes: a 5-year prospective study. *Diabetes Care*. 2014;37:141–142.
25. D'Addio F, Maffi P, Vezzulli P, et al. Islet transplantation stabilizes hemostatic abnormalities and cerebral metabolism in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:267–276.
26. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:450–456.
27. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care*. 2003;26:1129–1136.
28. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation*. 2008;86:1762–1766.
29. Mineo D, Pileggi A, Alejandro R, et al. Point: steady progress and current challenges in clinical islet transplantation. *Diabetes Care*. 2009;32:1563–1569.
30. Pellegrini S, Cantarelli E, Sordi V, et al. The state of the art of islet transplantation and cell therapy in type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2016;53(5):683–691.
31. Linetsky E. Human pancreatic islet isolation (SOP ICPF-001, attachment I) Origin version 06-95, revision 12, p. 1–43.
32. Назарова ЕА, Кривенко СИ, Федорук АМ, Коритко АА, Гомон АА, Петровская ЕГ. Способ получения островковых комплексов поджелудочной железы человека. Патент ВУ 20789. Опубликовано 09.11.2016 г.
33. Linetsky E. Islet isolation media preparation form (SOP ICPF-002, attachment V) Origin version 06-95, revision 12, p. 1–2.
34. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, et al. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes*. 1988;37:413–420.
35. Lake SP, Bassett PD, Larkins A, et al. Large-scale purification of human islets utilizing discontinuous albumin gradient on IBM 2991 cell separator. *Diabetes*. 1989;38(1): 143–145.
36. Barbaro B, et al. Improved human pancreatic islet purification with the refined UIC-UB density gradient. *Transplantation*. 2007;84:1200–1203.

References

1. International Diabet Federation [Internet]. [Cited 2019 August 04]. Available fom: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html>.
2. Oikarinen S, Hober D, Tauriainen S, et al. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):655–662.
3. Dotta F, Sebastiani G. Enteroviral Infections and Development of Type 1 Diabetes: The Brothers Karamazov Within the CVBs. *Diabetes*. 2014;63(2):384–386.
4. Bowe B, Xie Y, Li T, et al. The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM 2.5 air pollution. *Lancet Planet Health*. 2018;2(7):301–312.
5. O'Donovan G, Cadena-Gaitán C. Air pollution and diabetes: it's time to get active! *Lancet Planet Health*. 2018;2(7):287–288.
6. Zajichik ASH, Gurilov LP. *Osnovy patokhimii* [Fundamentals of pathochemistry]. Saint Petersburg: ELBI-SP; 2001. 688 p. Russian.
7. Pigarevskij PV, Malceva SV, Selivestрова VG *Imunnaya sistema, ateroskleruz. i persistiruyushchaya infektsiya* [Immune system, atherosclerosis, and persistent infection]. *Vestnik RAMS*. 2005;2:17–22. Russian.
8. Romanova EA, Chapova OI. *Sakharnyy diabet* [Diabetes]. Moscow: Ecsmo; 2004. 448 p. Russian.
9. Lavin N. *Endukrinologia* [Endocrinology]. Moscow: Practica; 1999. 346 p. Russian.
10. Gregg EW, LiY, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1514–1523.
11. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, et al. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37:477–495.
12. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:230–238.
13. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005;54:2060–2069.
14. Collaborative Islet Transplant Registry Annual Reports. [Internet]. [Cited November 12]. Available from: <https://web.emmes.com/study/isl/reports/reports.htm>.
15. Shapiro AM, Ricordi C, et al. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;35:1318–1330.
16. Gerber PA, Pavlicev V, Demartines N, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia*. 2008;51:110–119.
17. Cure P, Pileggi A, Froud T, et al. Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008;85:801–812.

18. Leita CB, Cure P, Messinger S, et al. Stable renal function after islet transplantation: importance of patient selection and aggressive clinical management. *Transplantation*. 2009;87:681–688.
19. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 2011;91:373–378.
20. Fiorina P, Venturini M, Folli F, et al. Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in end-stage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. *Diabetes Care*. 2005;28:1303–1310.
21. Senior PA, Zeman M, Paty BW, et al. Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. *American Journal Transplantation*. 2007;7:91–98.
22. Gillard P, Rustandi M, Efendi A, et al. Early Alteration of Kidney Function in Nonuremic Type 1 Diabetic Islet Transplant Recipients Under Tacrolimus-Mycophenolate Therapy. *Transplantation*. 2014;98(4):451–457.
23. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, et al. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplantation Proceedings*. 2005;37:2263–2265.
24. Vantyghem MC, Quintin D, Caiazzo R, et al. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1 diabetes: a 5-year prospective study. *Diabetes Care*. 2014;37:141–142.
25. D'Addio F, Maffi P, Vezzulli P, et al. Islet transplantation stabilizes hemostatic abnormalities and cerebral metabolism in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:267–276.
26. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:450–456.
27. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care*. 2003;26:1129–1136.
28. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation*. 2008;86:1762–1766.
29. Mineo D, Pileggi A, Alejandro R, et al. Point: steady progress and current challenges in clinical islet transplantation. *Diabetes Care*. 2009;32:1563–1569.
30. Pellegrini S, Cantarelli E, Sordi V, et al. The state of the art of islet transplantation and cell therapy in type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2016;53(5):683–691.
31. Linetsky E. Human pancreatic islet isolation (SOP ICPF-001, attachment I) Origin version 06-95, revision 12, p. 1–43.
32. Nazarova EA, Krivenko SI, Fedoruk AM, et al. *Sposob polucheniya ostrovkovykh kompleksov podzhelyudchnoy zhelezy cheloveka* [Method of isolation islet complexes of human pancreas]. Patent BY 20789. Publisher 2016 November 09. Russian.
33. Linetsky E. Islet isolation media preparation form (SOP ICPF-002, attachment V) Origin version 06-95, revision 12, p. 1–2.
34. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, et al. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes*. 1988;37:413–420.
35. Lake SP, Bassett PD, Larkins A, et al. Large-scale purification of human islets utilizing discontinuous albumin gradient on IBM 2991 cell separator. *Diabetes*. 1989;38(1): 143–145.
36. Barbaro B, et al. Improved human pancreatic islet purification with the refined UIC-UB density gradient. *Transplantation*. 2007;84:1200–1203.

Статья поступила в редколлегию 28.09.2020.
Received by editorial board 28.09.2020.

ПРОМЫШЛЕННАЯ И АГРАРНАЯ ЭКОЛОГИЯ

INDUSTRIAL AND AGRICULTURAL ECOLOGY

УДК 538.9

СПЛАВЫ СИСТЕМЫ Sn–Zn–Bi–Ga ДЛЯ БЕССВИНЦОВОЙ ПАЙКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ВЫСОКОСКОРОСТНЫМ ЗАТВЕРДЕВАНИЕМ

О. В. ГУСАКОВА¹⁾, В. Г. ШЕПЕЛЕВИЧ²⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220170, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусский государственный университет,
пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Изложены результаты исследования структурно-фазового состояния фольги сплавов Sn-Zn-Bi эвтектического и околоэвтектического составов легированных Ga, полученных способом сверхбыстрой закалки из расплава при скорости охлаждения расплава 10^5 К/с. Методами рентгеноструктурного анализа, растровой электронной микроскопии и рентгеноспектрального анализа установлено, что фольга затвердевает с образованием пересыщенного цинком, висмутом и галлием твердого раствора на основе олова, а ее микроструктура формируется в результате распада твердого раствора при комнатной температуре и образования включений цинка. Установлена однородность состава и распределения висмута и галлия, а также включений цинка по объему фольги. Методом дифракции обротно отраженных электронов показано, что фольги имеют микрокристаллическую структуру. Изучены процессы

Образец цитирования:

Гусакова ОВ, Шепелевич ВГ. Сплавы системы Sn-Zn-Bi-Ga для бессвинцовой пайки, полученные высокоскоростным затвердеванием. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2020;4:79–85.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-79-85>

For citation:

Gusakova OV, Shepelevich VG. Sn-Zn-Bi-Ga system alloys for lead-free soldering, obtained by rapid solidification. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:79–85. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-79-85>

Авторы:

Ольга Вадимовна Гусакова – кандидат физико-математических наук, доцент; доцент кафедры ядерной и радиационной безопасности факультета мониторинга окружающей среды.

Василий Григорьевич Шепелевич – доктор физико-математических наук, профессор; профессор кафедры физики твердого физического факультета.

Authors:

Olga V. Gusakova, PhD (physics and mathematics), docent; associate professor at the department of nuclear and radiation safety.

ol.gusakova@gmail.com

Vasily G. Shepelevich, doctor of science (physics and mathematics), full professor; professor at the department of solid state physics of physical faculty.

shepelevich@bsu.by

огрубления микроструктуры, ее старения при комнатной температуре. Выявлены особенности влияния концентрации галлия на микроструктуру, зеренную структуру и стабильность быстрозатвердевших фольг.

Ключевые слова: олово; цинк; висмут; галлий; высокоскоростное затвердевание; микроструктура; зеренная структура.

Sn–Zn–Bi–Ga SYSTEM ALLOYS FOR LEAD–FREE SOLDERING, OBTAINED BY RAPID SOLIDIFICATION

O. V. GUSAKOVA^a, V. G. SHEPELEVICH^b

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, 220070 Minsk, Belarus

^bBelarusian State University,

4 Niezaliežnasci Avenue, 220030 Minsk, Belarus

Corresponding author: O.V. Gusakova (ol.gusakova@gmail.com)

The paper presents the results of studying the structural-phase state of the foil of Sn–Zn–Bi alloys of eutectic and near-eutectic compositions doped with Ga, obtained by rapid quenching from the melt at a melt cooling rate of 10^5 K/s. Using the techniques of X-ray diffraction analysis, scanning electron microscopy and X-ray spectral analysis, it has been established that the foil solidifies with the formation of a tin-based solid solution supersaturated with zinc, bismuth and gallium; its microstructure is formed as a result of the decomposition of the solid solution at room temperature and the formation of zinc inclusions. The homogeneity of the composition and distribution of bismuth and gallium and zinc inclusions over the volume of the foil was established. It was shown by the method of diffraction of back reflected electrons that the foils have a microcrystalline structure. The processes of coarsening of the microstructure during aging at room temperature have been studied. The features of the influence of the gallium concentration on the microstructure, the grain structure and stability of rapidly solidified foils are revealed.

Keywords: tin; zinc; bismuth; gallium; rapid solidification; microstructure; grain structure.

Введение

Сплавы на основе олова в настоящее время широко используются в качестве экологически чистых бессвинцовых припоев для пайки [1; 2]. В связи с директивой RoHS (Restriction of Hazardous Substances), вводящей запрет на использование свинца в изделиях электронной промышленности из-за его экологической опасности, большинство стран мира переходят на бессвинцовую пайку [3]. Известно, что свинец относится к классу высокоопасных веществ и является сильнейшим ядом наряду с ртутью и мышьяком. При попадании в организм через дыхательные пути или пищевод свинец поражает большинство органов и систем и практически не выводится. Эвтектический сплав системы Sn–Zn имеет температуру плавления наиболее близкую к температуре плавления эвтектики Sn–Pb. К недостаткам сплава Sn–Zn можно отнести низкую коррозионную стойкость из-за высокой концентрации цинка [4]. Для уменьшения концентрации цинка в эвтектическом сплаве, повышения коррозионной стойкости и растекаемости, а также улучшения механических свойств применяют дополнительное легирование висмутом, индием, галлием [5–9]. Сплавы Sn–Zn, легированные висмутом, индием и галлием, полученные традиционными методами характеризуются широким интервалом плавления, вызванным неоднородностью распределения элементов в микроструктуре массивных образцов, что может увеличивать время выдержки при пайке [10; 11]. Однако, как было показано ранее [12–14], высокоскоростное затвердевание позволяет достичь повышения растворимости в твердом состоянии, измельчения зерен с возможной модификацией текстуры, образования мелкодисперсных метастабильных и стабильных фаз, что повлияет на твердость и пластичность сплава, а также его температуру плавления. Использование фольг, получаемых методом сверхбыстрой закалки из расплава, позволяет уменьшить расход материала, осуществлять пайку тонких изделий. В связи с этим целью работы является исследование микроструктуры, зеренной структуры, распределения компонентов и временной стабильности быстрозатвердевшей фольги сплавов системы Sn–Zn–Bi–Ga.

Материалы и методы исследования

Для приготовления фольги использовался предварительно полученный сплав из компонентов чистой не хуже 99,99 %. В исходный эвтектический сплав Sn–Zn–Bi вводился галлий. Полученные исходные

сплавы и фольга имели состав: Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga и Sn – 7,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga. В методе сверхбыстрой закалки из расплава для получения фольги использовался медный барабан, вращающийся с линейной скоростью 20 м/с. На внутреннюю отполированную поверхность барабана выливали небольшой объем расплава (0,2–0,3 г), который растекался тонким слоем и затвердевал в виде фольги размером 15x10 мм, толщина фольги находилась в пределах 50–70 мкм. Скорость охлаждения расплава, достигаемая при сверхбыстрой закалке из жидкого состояния, как показал расчет [15], не ниже 10^5 К/с.

Рентгеноструктурные исследования фольги осуществлялись на дифрактометре Rigaku Ultima IV в медном излучении ($\lambda_{Cu} = 1,5418$ Å) при комнатной температуре. Исследование микроструктуры фольг осуществлялось методом растровой электронной микроскопии на микроскопе LEO1455 VP. Регистрация сигнала осуществлялась датчиками отраженных и вторичных электронов. Ускоряющее напряжение 20 кВ. Параметры микроструктуры определены методами металлографического анализа [16]. Рентгеноспектральный микроанализ проводился с использованием энергодисперсионного микроанализа Aztec Energy Advanced X-Max 80. Относительная погрешность измерения концентрации находилась в пределах 5–10 %, в зависимости от элемента и его количества. Исследования зеренной структуры образцов проводились методом дифракции отраженных электронов (ДОЭ), который реализовывался с помощью приставки фазового анализа HKL EBSD Premium System Channel 5 к растровому электронному микроскопу LEO 1455 VP.

Результаты исследования и их обсуждение

Изображения микроструктуры и карта распределения цинка на поверхности исходной фольги сплавов Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga представлены на рис. 1. В быстрозатвердевшей фольге сплава Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga цинк присутствует в виде отдельных включений, а также в виде тонких слоев и дисперсных частиц, локализованных по границам зерен, как показано стрелками.

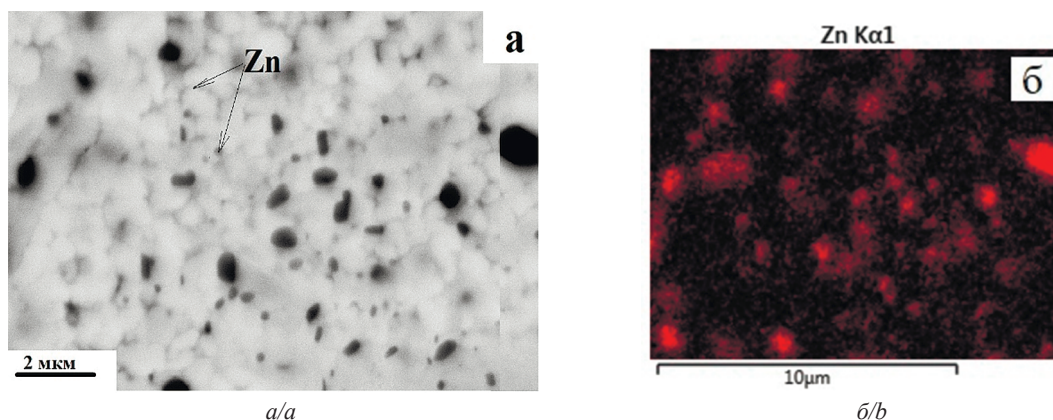


Рис. 1. Микроструктура (а) и карта распределения цинка (б) фольги сплава Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga

Fig. 1. Microstructure (a) and zinc distribution map (b) of the foil Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga

Для установления механизма формирования микроструктуры быстрозатвердевшей фольги сплава Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga методом рентгеноспектрального микроанализа проведены исследования распределения Zn, Bi и Ga вдоль линии сканирования, пересекающей включения цинка. Результаты исследования приведены на рис. 2. Установлено, что темные включения содержат цинк, при этом в них Bi и Ga отсутствуют. Висмут и галлий равномерно распределены в основном объеме зерна.

Результаты исследования микроструктуры фольги сплава Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga представлены на рис. 3. Повышение концентрации Ga до 6,0 ат. % приводит к снижению содержания Zn до 8,5 ат. % и изменению размеров и характера распределения включений цинка. В микроструктуре выявляются наноразмерные включения в объеме зерна и включения по границе зерна со средним размером 0,54 мкм.

Отмечаются также участки на границе зерна свободные от выделений. Исследования распределения элементов показывают снижение концентрации цинка у границы зерна (рис. 4).

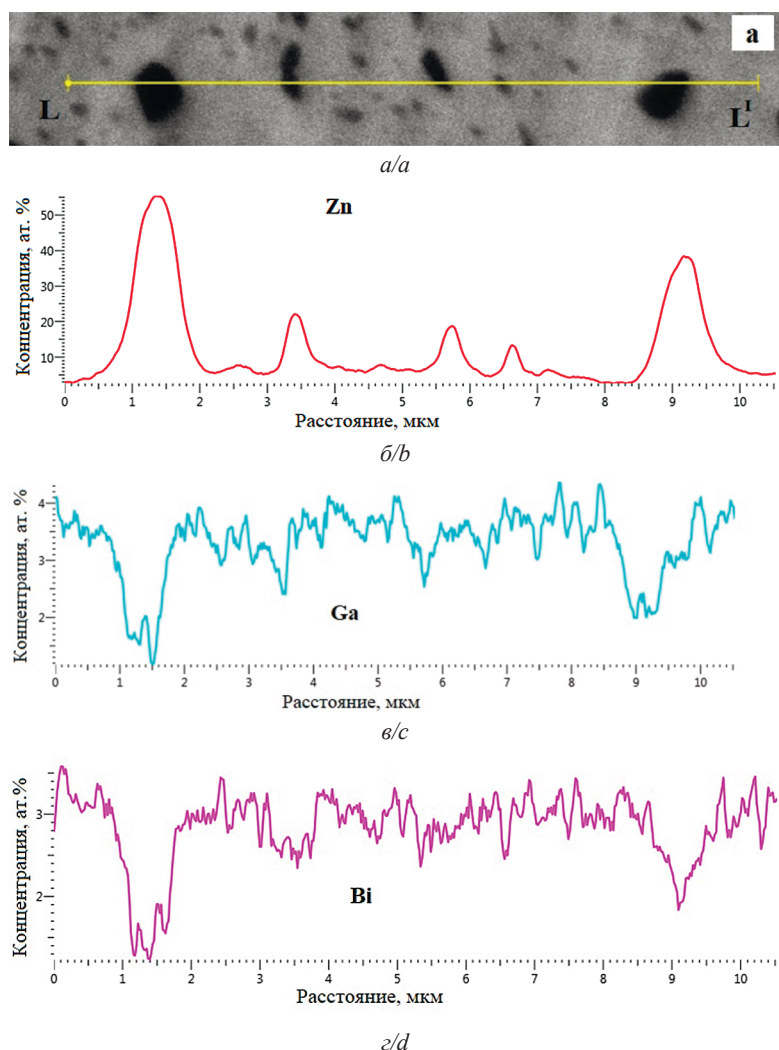


Рис. 2. Микроструктура (а) и распределения Zn (б), Ga (в) и Bi (г) вдоль линии сканирования L - L^I фольги сплава Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga

Fig. 2. Microstructure (a) and distributions of Zn (b), Ga (c) and Bi (d) along the scanning line L - L^I of the foil of the alloy Sn – 11,2 at. % Zn – 2,0 at. % Bi – 2,3 at. % Ga

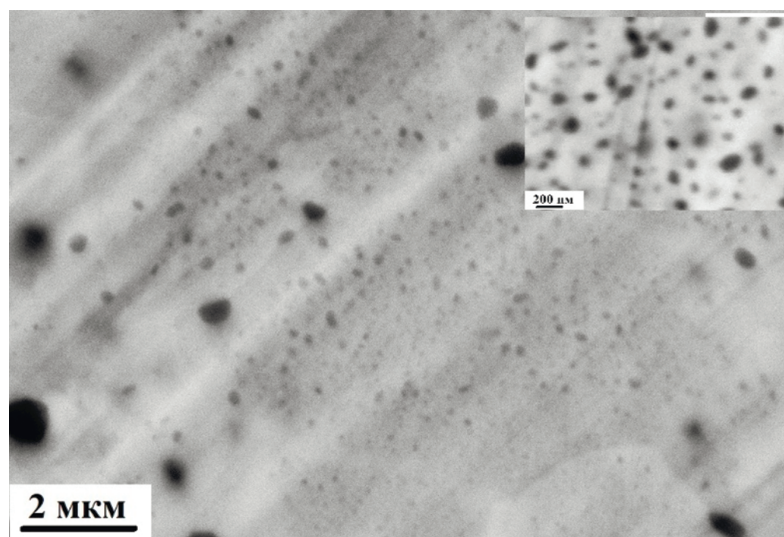


Рис. 3. Микроструктура быстроотвердевшей фольги сплава Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga

Fig. 3. The microstructure of the rapidly solidified foil of the alloy Sn – 8,5 at. % Zn – 1,7 at. % Bi – 6,0 at. % Ga

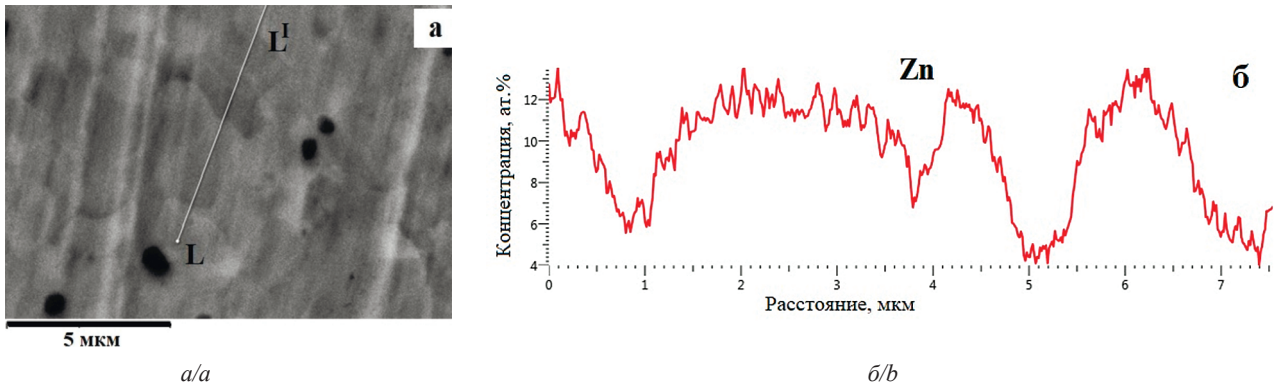


Рис. 4. Микроструктура (а) и распределение цинка вдоль линии сканирования L – L¹ (б) быстроотвердевшей фольги сплава Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga

Fig. 4. Microstructure (a) and zinc distribution along the scanning line L – L¹ (b) of the rapidly solidified foil of the Sn – 8,5 at. % Zn – 1,7 at. % Bi – 6,0 at. % Ga

Методом дифракции обратно отраженных электронов исследована зеренная структура фольги сплавов Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga и Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga. Результаты исследования приведены на рис. 5. Средний размер сечений зерен в сплаве Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga составляет 3,0 мкм, а в сплаве Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga – 3,4 мкм. Однако в сплаве Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga наблюдаются зерна относительно крупных размеров, что подтверждается распределением сечений зерен по размерным группам, представленных на рис. 5в и 5г соответственно.

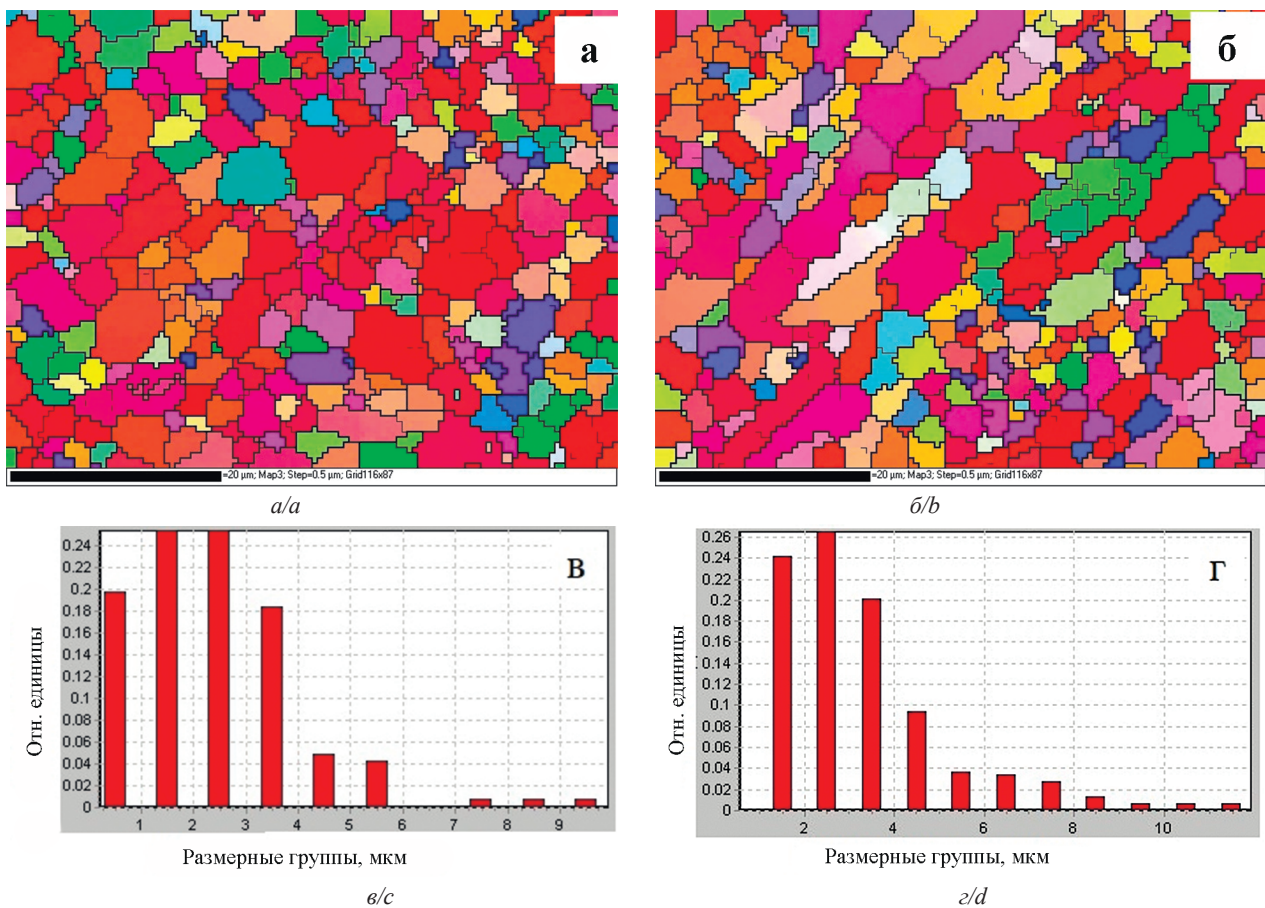


Рис. 5. Зеренная структура фольги сплавов Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga (а) и Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga (б)

Fig. 5. The grain structure of the foil of the alloys Sn – 11,2 at. % Zn – 1,7 at. % Bi – 2,3 at. % Ga (a) and Sn – 8,5 at. % Zn – 1,7 at. % Bi – 6,0 at. % Ga (b)

Полученные экспериментальные результаты микроструктуры исходной фольги сплавов системы Sn – Zn – Bi – Ga позволяют утверждать, что при скорости охлаждения расплава 10^5 К/с затвердевание протекает при образовании твердого раствора на основе олова, пересыщенного цинком, висмутом и галлием. Микроструктура фольги формируется в результате непрерывного распада пересыщенного твердого раствора. При этом из твердого раствора выделяется цинк, равновесная растворимость которого в олове не превышает 0,7 ат. %. [17]. Равноосная форма включений цинка связана как с отсутствием корреляции межплоскостных расстояний решеток олова и цинка, так и с тем, что цинк обладает большим модулем упругости, чем олово. Это определяет глобулярную форму включений, при которой их поверхностная энергия минимальна. В сплаве Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga концентрация Zn высока и при небольшом размере зерен цинк диффундирует к поверхности зерна и образует на поверхности зерна глобулярные включения различных размеров, а также тонкую прослойку. Однако в фольге сплава Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga концентрация цинка ниже, поэтому присутствуют относительно крупные зерна. В результате, только часть цинка, растворенного в зернах, диффундирует к поверхности зерна, образуя глобулярные включения. Остальная приграничная область зерна обедняется цинком, что подтверждено экспериментальными данными. В оставшемся объеме зерна цинк выделяется в виде наноразмерных включений.

Изложенный механизм распада пересыщенного твердого раствора на основе олова приводит к различному распределению включений цинка и обеспечивает отличие во временной стабильности микроструктуры фольги различного состава. Исследования показывают, что рост размера включений Zn в фольге сплава Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga протекает при комнатной температуре с большей скоростью, чем в фольге сплава Sn – 8,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga. На рис. 6 приведены зависимости среднего размера включений цинка от времени старения при комнатной температуре.

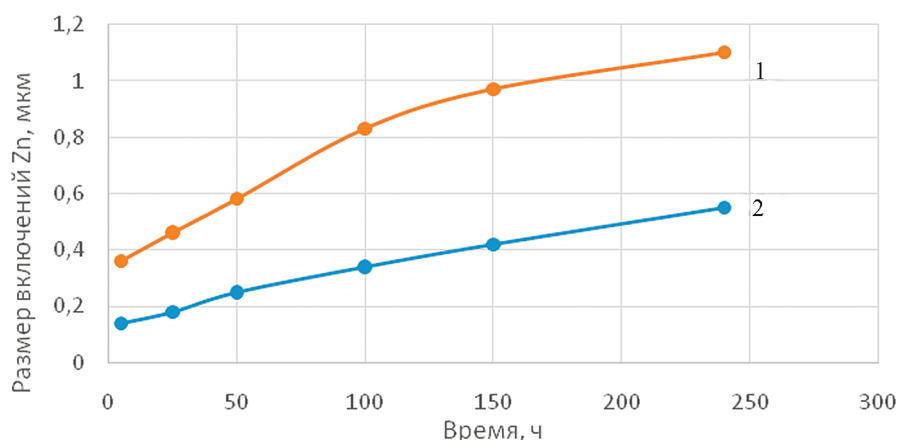


Рис. 6. Зависимость среднего размера включений Zn от времени выдержки при комнатной температуре

Fig. 6. Average size of Zn inclusions versus exposure time at room temperature

Закключение

Микроструктура быстрозатвердевшей фольги сплавов Sn – 11,2 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 2,3 ат. % Ga и Sn – 7,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga формируется в результате распада пересыщенного цинком висмутом и галлием твердого раствора на основе β -Sn, что приводит к образованию включений цинка, равномерно расположенных по объему фольги. Установлено, что структура Sn – 7,5 ат. % Zn – 1,7 ат. % Bi – 6,0 ат. % Ga имеет отличие от сплава с меньшей концентрацией висмута и большей концентрацией галлия наличием более крупных зерен, а также обедненной цинком области у границ зерен. Исследования старения фольг при комнатной температуре свидетельствуют о том, что огрубение микроструктуры сплава с меньшей концентрацией цинка происходит с меньшей скоростью.

Библиографические ссылки

1. Zhai QJ, Gao YL, Guan WB, Xu KD. Role of size and cooling rate in quenched droplet of Sn Bi eutectic alloy. *Materials Science and Engineering A*. 2006;441:278–281. DOI: 10.1016/j.msea.2006.08.050.
2. Rizk Mostafa Shalaby. Effect of silver and indium addition on mechanical properties and indentation creep behavior of rapidly solidified Bi–Sn based lead-free solder alloys. *Materials Science and Engineering A*. 2013;560:86–95. DOI: 10.1016/j.msea.2012.09.038/
3. Shunfeng Cheng, Chien-Ming Huang, Michael Pecht. A review of lead-free solders for electronics applications. *Microelectronics Reliability*. 2017;75:77–95. DOI: 10.1016/j.microrel.2017.06.016.

4. Zhenghong Wang, Chuantong Chen, Jianchun Liu, Gong Zhang, Katsuaki Sukanuma. Corrosion mechanism of Zn-30Sn high-temperature, lead-free solder in neutral NaCl solution. *Corrosion Science*. 2018;14040–14050. DOI: 10.1016/j.corsci.2018.06.025.
5. Young-Sin Kim, Keun-Soo Kim, Chi-Won Hwang, Katsuaki Sukanuma. Effect of composition and cooling rate on microstructure and tensile properties of Sn–Zn–Bi alloys. *Journal Alloys and Compounds*. 2003;352:237–245. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-8388\(02\)01168-4](https://doi.org/10.1016/S0925-8388(02)01168-4).
6. Kang-I Chena, Shou-Chang Chenga, Sean Wua, Kwang-Lung Linb. Effects of small additions of Ag, Al, and Ga on the structure and properties of the Sn–9Zn eutectic alloy. *Journal of Alloys and Compounds*. 2006;416:98–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/606814>.
7. Mohan Kumar K, Kripesh V, Shen L, Kaiyang Z, Andrew AO. Tay Nanoindentation study of Zn-based Pb free solders used in fine pitch interconnect applications. *Materials Science and Engineering: A*. 2006;423(1–2):57–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msea.2006.01.088>.
8. McCormack M, Jin S, Chen HS, Machusak DA. New lead-free, Sn–Zn–In solder alloys. *Journal of Electronic Materials*. 1994;23(7):687–690. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02653357>.
9. Seung Wook Yoon, Jeong Ryong Son, Hying Mo Lee and Byeong-Joo Lee. Thermodynamics-Aided Alloy Design and Evaluation of Pb-Free Solder Sn–Bi–In–Zn System *Acta materialia*. 1997;45(3): 951–960. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1359-6454\(96\)00253-4](https://doi.org/10.1016/S1359-6454(96)00253-4).
10. Jenn-Ming Song, Zong-Mou Wu. Variable eutectic temperature caused by inhomogeneous solute distribution in Sn–Zn system. *Scripta Materialia*. 2006;54:1479–1483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2005.12.056>.
11. Shepelevich VG, Gusakova OV, Koukharenko EL and Husakova SV. Microstructural studies of ultrarapidly quenched foils of zinc-doped indium–tin eutectic alloys. *Journal of Materials Science*. 2019;54:2575–2584. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2964-2>.
12. Гусакова ОВ, Шепелевич ВГ. Микроструктура быстрозатвердевших сплавов системы Sn–Zn–Bi–In. *Физика металлов и металловедение*. 2018;119(5):510–517.
13. Gusakova O, Shepelevich V. The influence of melt flow on grain structure of tin and its alloys produced by ultrafast quenching from the melt. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2017;192(1–6):012–015. DOI: 10.1088/1757-899X/192/1/012015.
14. Pashkov IN, Pikinov MV, Tavalzhansky SA, Pashkov AI. Development of production and use of solder alloys microcrystalline or amorphous structure. *Metallurgist*. 2010;6:43–45.
15. Гусакова ОВ, Шепелевич ВГ. *Быстрозатвердевшие сплавы олова*. Минск: РИВШ; 2012. 150 с.
16. Салтыков СА. *Стереометрическая металлография*. Москва: Металлургия; 1976. 270 с.
17. Никольский БП, Рабинович РА. *Справочник химика*. Москва; Ленинград: Химия; 1966. Том 1. 1071 с.

References

1. Zhai QJ, Gao YL, Guan WB, Xu KD. Role of size and cooling rate in quenched droplet of Sn Bi eutectic alloy. *Materials Science and Engineering A*. 2006. V. 441. P. 278–281. DOI: 10.1016/j.msea.2006.08.050.
2. Rizk Mostafa Shalaby. Effect of silver and indium addition on mechanical properties and indentation creep behavior of rapidly solidified Bi–Sn based lead-free solder alloys. *Materials Science & Engineering A*. 2013;560:86–95. DOI: 10.1016/j.msea.2012.09.038.
3. Shunfeng Cheng, Chien-Ming Huang, Michael Pecht. A review of lead-free solders for electronics applications. *Microelectronics Reliability*. 2017;75:77–95. DOI: 10.1016/j.microrel.2017.06.016.
4. Zhenghong Wang, Chuantong Chen, Jianchun Liu, Gong Zhang, Katsuaki Sukanuma. Corrosion mechanism of Zn-30Sn high-temperature, lead-free solder in neutral NaCl solution. *Corrosion Science*. 2018;140:40–50. DOI: 10.1016/j.corsci.2018.06.025.
5. Young-Sin Kim, Keun-Soo Kim, Chi-Won Hwang, Katsuaki Sukanuma. Effect of composition and cooling rate on microstructure and tensile properties of Sn–Zn–Bi alloys. *Journal Alloys and Compounds*. 2003;352:237–245. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-8388\(02\)01168-4](https://doi.org/10.1016/S0925-8388(02)01168-4).
6. Kang-I Chena, Shou-Chang Chenga, Sean Wua, Kwang-Lung Linb. Effects of small additions of Ag, Al, and Ga on the structure and properties of the Sn–9Zn eutectic alloy. *Journal of Alloys and Compounds*. 2006;416:98–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/606814>.
7. Mohan Kumar K, Kripesh V, Lu Shen, Kaiyang Zeng and Andrew AO. Tay Nanoindentation study of Zn-based Pb free solders used in fine pitch interconnect applications. *Materials Science and Engineering A*. 2006;423(1–2):57–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msea.2006.01.088>.
8. McCormack M, Jin S, Chen HS, Machusak DA. New lead-free, Sn–Zn–In solder alloys. *Journal of Electronic Materials*. 1994;23(7):687–690. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02653357>.
9. Seung Wook Yoon, Jeong Ryong Son, Hying Mo Lee and Byeong-Joo Lee. Thermodynamics-Aided Alloy Design and Evaluation of Pb-Free Solder Sn–Bi–In–Zn System *Acta materialia*. 1997;45(3):951–960. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1359-6454\(96\)00253-4](https://doi.org/10.1016/S1359-6454(96)00253-4).
10. Jenn-Ming Song, Zong-Mou Wu. Variable eutectic temperature caused by inhomogeneous solute distribution in Sn–Zn system. *Scripta Materialia*. 2006;54:1479–1483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2005.12.056>.
11. Shepelevich VG, Gusakova OV, Koukharenko EL and Husakova SV. Microstructural studies of ultrarapidly quenched foils of zinc-doped indium–tin eutectic alloys. *Journal of Materials Science*. 2019;54(3):2575–2584. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2964-2>.
12. Gusakova OV, Shepelevich VG. Microstructure of rapidly solidified alloys of the Sn–Zn–Bi–In system. *Fizika metallov i metallovedenie* [The physics of metals and metallography]. 2018;119(5):482–490. Russian.
13. Gusakova O, Shepelevich V. The influence of melt flow on grain structure of tin and its alloys produced by ultrafast quenching from the melt. In: *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. 2017;192(1–6):012–015. DOI: 10.1088/1757-899X/192/1/012015.
14. Pashkov IN, Pikinov MV, Tavalzhansky SA, Pashkov AI. Development of production and use of solder alloys microcrystalline or amorphous structure. *Metallurgist*. 2010;6:43–45.
15. Gusakova OV, Shepelevich VG. *Быстрозатвердевшие сплавы олова* [Rapidly solidified tin alloys]. Minsk: RIVSH. 2012. 150 p. Russian.
16. Saltukov SA. *Стереометрическая металлография* [Stereometric metallography]. Moscow: Metallurgiya. 1976. 270 p. Russian.
17. Nikolsky BP, Rabinovich RA. *Spravochnik khimika* [Handbook of the chemist]. Moscow; Leningrad: Khimiya; 1966. Part 1. 1071 p. Russian.

Статья поступила в редколлегию 20.09.2020.
Received by editorial board 20.09.2020.

УДК 302:504

ХАРАКТЕРИСТИКА СВЯЗЕЙ ПРИ ЭКОЛОГО-ЭКОНОМИЧЕСКОМ УПРАВЛЕНИИ СИСТЕМАМИ ТЕПЛОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕЗРЕАГЕНТНОЙ ПОДГОТОВКИ ВОДЫ

Н. Е. ЖУРАВСКАЯ¹⁾

¹⁾Киевский национальный университет строительства и архитектуры,
пр. Воздухофлотский, 31, 03037, г. Киев, Украина

С учетом системно-обобщенного подхода предложена методика, которая позволяет правильно оценить и выбрать оптимальные нагрузки на теплоэнергетический объект для систем теплоснабжения с использованием безреагентной подготовки воды, а также прогнозировать последствия техногенных влияний. Проанализированы внешние эколого-экономические влияния. На приоритетной основе рассмотрено и установлено влияние экологических ситуаций и их формирование под воздействием внешних факторов для систем теплоэнергетических объектов.

Ключевые слова: эколого-экономическое управление; теплоэнергетический объект; техногенное влияние; экологическая ситуация; промышленное природопользование.

CHARACTERISTICS OF RELATIONS IN ECOLOGICAL-ECONOMIC CONTROL OF HEAT-POWER OBJECTS SYSTEMS USING REAGENT-FREE WATER PREPARATION

N. E. ZHURAVSKA^a

^aKyiv National University of Construction and Architecture,
31 Vozdukhoflotskiy Avenue, Kyiv 03037, Ukraine

The article proposes a methodology taking into account the system-generalized approach (Approach, Theory), which allows not only to correctly assess, but also to select the optimal loads on a heat-and-power facility, for heat supply systems, using reagent-free water treatment, but also to predict the consequences of technogenic influences. The external ecological and economic impacts are also analyzed. Considered and established, on a priority basis, for systems of heat and power facilities, about the influence of environmental situations and their formation under the influence of external factors among themselves.

Keywords: environmental and economic management; heat and power facility; technogenic impact; ecological situation; industrial use of natural resources.

Образец цитирования:

Журавская Н.Е. Характеристика связей при эколого-экономическом управлении системами теплоэнергетических объектов с использованием безреагентной подготовки воды. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;4:86–90.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-86-90>

For citation:

Zhuravska NE. Characteristics of relations in ecological-economic control of heat-power objects systems using reagent-free water preparation. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;4:86–90. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-86-90>

Автор:

Наталья Евгеньевна Журавская – кандидат технических наук; доцент кафедры охраны труда и окружающей среды.

Author:

Nataliia E. Zhuravska, PhD (engineering); associate professor at the department of labor protection and environment.
nzhur@ua.fm

Введение

Согласно Закону Украины «Об основных принципах (стратегии) государственной экологической политики Украины на период до 2030 года», Энергетической стратегии Украины «Безопасность, энергоэффективность, конкурентоспособность», можно констатировать, что способ управления техноприродными системами соответствует иерархической структуре для социально-экономических систем и характеризуется как объект со специфическими функциональными признаками (природные ресурсы, материальные ресурсы – тепловая энергия). Обязательное выполнение вышеназванных документов на сегодняшний день является одной из приоритетных задач [1].

Одним из путей эколого-экономических процессов по реализации мероприятий в области охраны окружающей среды является модернизация инженерно-экономических аспектов природопользования. Экологическая модернизация, рассматриваемая в системе природно-техногенной и экологической безопасности, приводится в работе [2]. В ней осуществляется оценка эко-модернизации и определены ее количественные параметры в регионах Украины. Анализ данных научно-технической литературы убедил нас в том, что решение исследуемой проблемы просто необходимо осуществлять путем формализации параметров фактографического материала при эксплуатации систем теплоснабжения жилищно-коммунального сектора.

В то же время, недостаточный уровень изученности интегрального метода безреагентной подготовки воды для теплоэнергетических объектов обусловил необходимость его совершенствования и оптимизации. Метод имеет следующие преимущества: минимальное потребление энергии и ресурсов; минимальные антропогенные воздействия на окружающую среду; максимальная эколого-экономическая надежность эксплуатации теплоэнергетических объектов (ТЭО); минимальная эксплуатационная стоимость по сравнению с реагентной подготовкой воды. При использовании данного метода значительное внимание уделяется составляющим биосферы как материальной основы промышленного природопользования. Нами были определены стратегические цели и принципы политики Украины по охране окружающей среды в этой области, механизмы реализации мероприятий по модернизации системы охраны природной окружающей среды. В работах [1–6] подчеркивается ресурсно-информационная стратегия экологического развития.

В практике многих стран (Украина, Беларусь, Россия) по-прежнему наиболее известным методом является эколого-экономическая оценка эффективности капитальных вложений в природоохранные мероприятия на основании годового предотвращенного ущерба. В нашей работе был также проведен анализ необходимых затрат на мероприятия в области охраны окружающей среды.

Развитие государства невозможно без постоянных воздействий и взаимодействий (синергии) между экономикой, социальной сферой и окружающей средой. В связи с этим совершенствование эксплуатации ресурсных циклов биосферы (энергетические и эксергетические ресурсы) является основным тактическим направлением на пути перехода к рациональному природопользованию и базируется на принципах (закономерностях) природопользования.

Материалы и методы исследования

Нами предложена иерархическая система эколого-экономического факторного нормирования с целью определения достоверности и полноты информационного контроля исследуемой интегральной системы. Следует отметить, что для определения и интерпретации результатов целесообразно иметь и использовать типологический ряд признаков и применять их либо интегрально, либо комбинированно, либо дифференцированно, в зависимости от задач проведения исследований [1].

В первую очередь, нами было обращено внимание на экопродуктивность, энерго- и эксергетические ресурсы и общую способность энергетического вещественного обмена реализовать свою функцию. Положительное значение по этому пункту подтверждается решением главной функции теплоэнергетического объекта (ТЭО) по эколого-экономическим показателям: предельная чистая прибыль равна предельным экстермальным потерям; за счет интернализации происходит трансформация внешних для ТЭО потерь во внутренние, что способствует сокращению выбросов в атмосферу.

На рис. 1 представлена концептуальная модель взаимодействий в системе ТЭО, которая характеризует пути обеспечения стабильности функционирования систем теплоснабжения, представлены прямые и обратные связи, которые являются системными единицами техногенно-обусловленных материальных потоков (ТОМП).

Взаимодействия в ТОМП классифицируются по факторам-принципам интегрального управления (по темпам – векторная направленность составляющих интегрального управления, за величинами-критериями управления по назначению – функциональные и аналитически-математические признаки).

Предложенная методология анализа и прогнозирования состояния теплоэнергетических объектов имеет инновационный статус оценки потенциально возможных эколого-экономических опасных явлений.

С целью исключения потенциально возможных эколого-экономических опасных явлений на приоритетной основе разработана и предложена перспективная схема управления (расширенный вариант) интегральной системой теплоснабжения с учетом взаимодействий с окружающей средой (рис. 2).

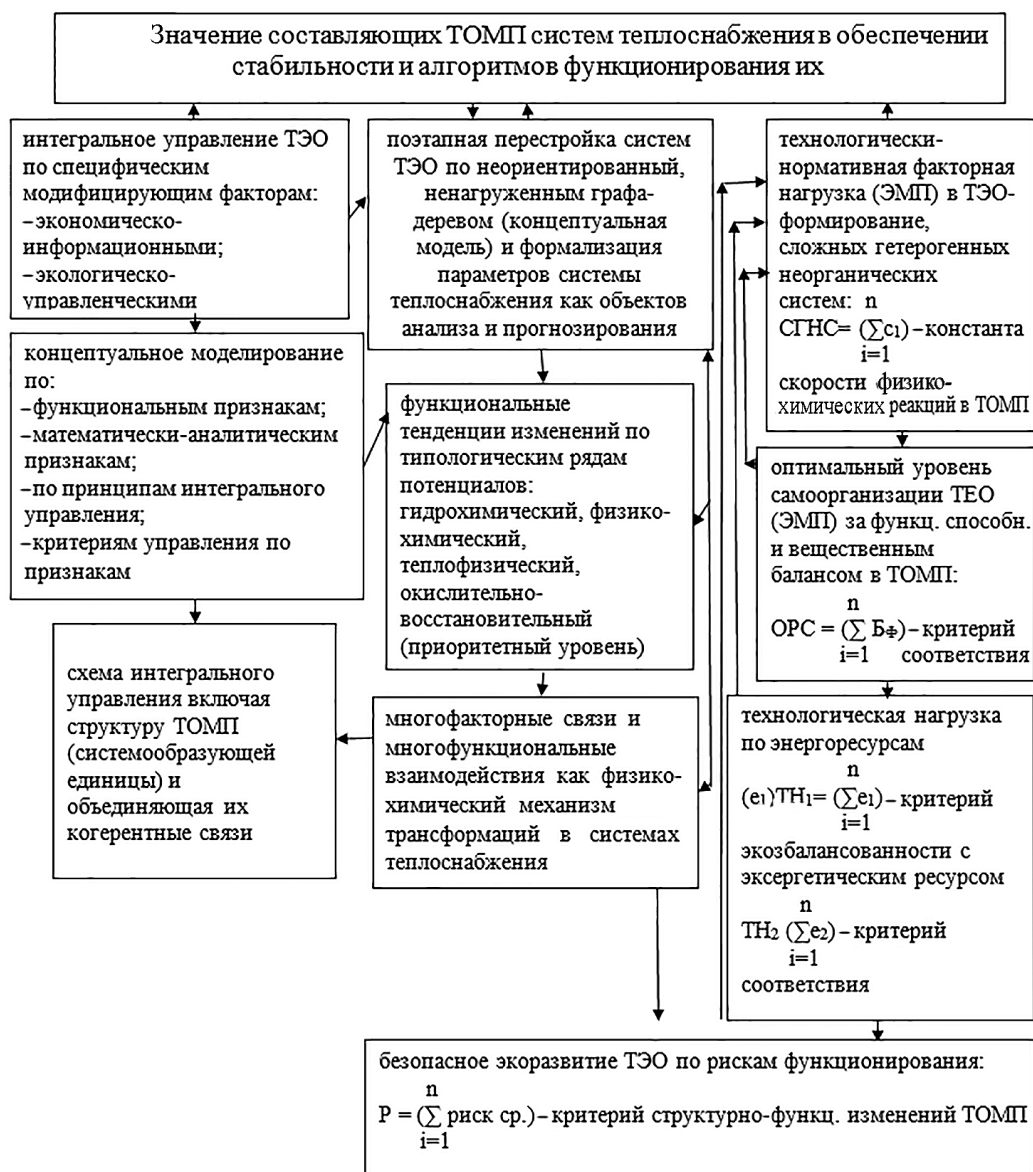


Рис. 1. Характеристика взаимодействий в системе ТЭО с учетом прямых и обратных связей

Fig. 1. Characteristics of interactions in the HPF system (heat-power facility) with account for feedforward and feedback

Приведенная на рис. 1, 2 информация свидетельствует, что все виды эколого-экономических опасностей взаимосвязаны между собой. При оценке экологических ситуаций, связанных с эксплуатацией систем теплоснабжения, приоритет отдают системам, в которых зафиксированы структурно-функциональные изменения. В связи с этим введено понятие – характеристика как факторный признак вероятности возникновения неблагоприятных эколого-экономических ситуаций.

В то же время, оценка эколого-экономического риска носит прогнозный характер с элементами активных форм регулирования ими при использовании аддитивных принципов промышленного природопользования. В данном случае реализуются действия, направленные на расширение требований технологических нормативных факторных признаков нагрузок на ТОМП ТЭО.

Нами исследовано и подтверждено, что регулирование систем ТЭО предусматривает целенаправленное изменение структуры ТЭО и алгоритмов их функционирования (искусственный техногенез), с целью предупреждения неблагоприятных эколого-экономических ситуаций в структуре системы и в окружающей среде (сверхнормативные технологические выбросы в атмосферу, этот вопрос положительно решен с помощью компьютерной обработки задачи в системе Windows, язык C++) [5]. Полученные результаты по регулированию эколого-экономических ситуаций хорошо согласуются между собой,

Большинство характеристик рассмотрены в предыдущих работах [1–6], а задача данной работы – разработка нормативных действий по созданию стандартов для техногенно-обусловленных социально-экономических систем.

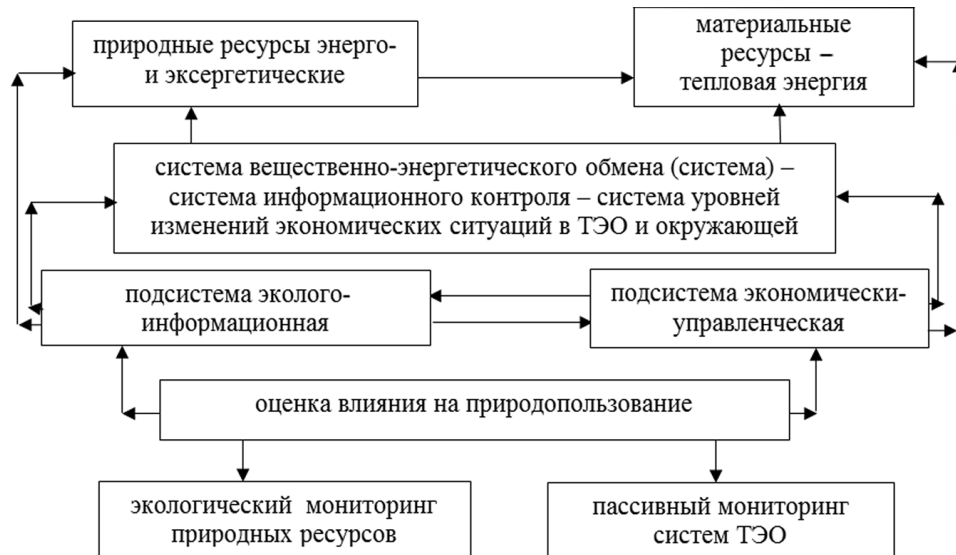


Рис. 2. Схема интегрального управления системой теплоснабжения с учетом взаимодействий с окружающей средой

Fig. 2. Characteristics of interactions in the HPF system (heat-power facility) with account for feedforward and feedback

Завершающей стадией, по нашей гипотезе, является определение эколого-экономических ситуаций, которые отражаются через общие свойства и алгоритмы функционирования ТЭО (приоритетный уровень). На рис. 3 представлена трехмерная система формирования экономических экологических ситуаций (действие – состояние – совершенствование).



Рис. 3. Общая концептуальная модель (схема) формирования экологических ситуаций в ТЭО

Fig. 3. General conceptual model (scheme) creation of ecological situations in HPF

Анализ данных рисунков дают возможность выразить следующие предположения:

– во-первых, оценка экологических ситуаций является функцией их формирования, связанной как с внешними воздействиями на систему, так и со свойствами самой системы;

– во-вторых, чувствительность системы к внешним факторам обусловлена такими параметрами воздействия, как сила и время воздействия; пространственно-временные изменения; эколого-ресурсный потенциал (например, ассимилирующий потенциал атмосферы) и т. д.

Заключение

Таким образом, понимание принципов формирования экологических ситуаций позволяет скорректировать антропогенную нагрузку на ТЭО (например, теоретически определить оптимальную экономическую [4] точку теплообразования, что позволяет достичь паритета между предельной чистой прибылью ТЭО и предельными экстермальными потерями (влияния на эколого-ресурсный потенциал как факторный признак промышленного природопользования).

Установлено [6], что знание экономических ситуаций (в системе ТЭО) и их формирование под влиянием внешних факторов, позволяют констатировать их взаимодействие между собой (то есть приоритетное значение имеют внешнее воздействие и свойства самой системы). Нормативные действия направлены на реализацию требований эколого-экономических стандартов в процессе промышленного природопользования.

Структура интегрального управления теплоэнергетическими объектами является очень сложной и многогранной, включает все необходимые системы (и подсистемы) для реализации организационно-управленческих тактических намерений при разработке и совершенствовании методологии природоохранной деятельности ТЭО как объектов экономического анализа и прогнозирования, что является современной концепцией промышленного природопользования. Таким образом, можно констатировать, что созданы научно-прикладные аспекты управления экономикой промышленного природопользования на теплотехнических объектах.

Библиографические ссылки / References

1. Zhuravska N. E. Heritage of European science. Environmental protection. Monographic series «European Science». Karlsruhe: SworldGermany; 2020. Book 2. Part 1. 315 p.
2. Zhuravska N, Kulikov P, Bondar O. Environmental management of production processes in heating systems when receiving magnetic water in reagent-free method with the aim of environmentalization. *International Journal of Engineering and Technology (UAE)*. 2018;7(3.2): 621–625.
3. Kulikov P, Zhuravska N, Savchenko A. Modern Possibilities of Management of Technogenic-Natural Systems of Heat-Energy Objects of Industrial and Construction Industry. In: Onyshchenko V, Mammadova G, Sivitska S, Gasimov A (editors). Proceedings of the 2nd International Conference on Building Innovations. ICBI 2019. Lecture Notes in Civil Engineering. Cham: Springer; 2019. Volume 73. p. 115–121.
4. Zhuravska N, et al. Promising directions for the development of BIM technologies in Ukraine on the path of European integration. In: Onyshchenko V, Mammadova G, Sivitska S, Gasimov A (editors). In: Proceedings of the 2nd International Conference on Building Innovations. ICBI 2019. Lecture Notes in Civil Engineering. Cham: Springer; 2019. Volume 73. p. 533–544.
5. Zhuravska N, Bielova A, Orlovska O, Kochedykova A. Organizational and economic instruments of investment and innovation providing restructuring of the enterprise. *International Journal of Engineering and Technology (UAE)*. 2018;7(4.8):702–706.
6. Zhuravska N, Kulikov P. Technological-related manufacturing systems: problems of environmental and economic analysis of their status and management. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe* [East European Scientific Journal]. 2019;7(47):60–63.

Статья поступила в редколлегию 08.11.2020.
Received by editorial board 08.11.2020.

ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫЙ ПОРИСТЫЙ МАТЕРИАЛ НА ОСНОВЕ ОТХОДОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ И МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

С. Е. БАРАНЦЕВА¹⁾, Ю. А. КЛИМОШ¹⁾, И. М. АЗАРЕНКО¹⁾, Н. Н. ГУНДИЛОВИЧ¹⁾, А. В. ПОСПЕЛОВ¹⁾

¹⁾Белорусский государственный технологический университет,
ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск, Беларусь

Для улучшения экологической обстановки в Республике Беларусь актуальной проблемой является использование различных отходов промышленности. Это дает возможность не только экономить природное сырье, повышать эффективность производства, но и способствует улучшению экологического положения на предприятиях и прилегающих к ним территориях. По результатам проведенных экспериментальных исследований разработаны рецептуры сырьевых композиций, состоящих из отходов горнодобывающей и металлургической промышленности, отечественной глины месторождения «Лукомль». Изготовлены керамические массы для приготовления сырьевых гранул и получены теплоизоляционные материалы, обладающие комплексом требуемых физико-механических характеристик – объемной плотностью, теплопроводностью, морозостойкостью, механической прочностью при сжатии.

Ключевые слова: экология; отходы промышленности; гранитоидные отсеивы; пыль газоочистных установок; пористая структура; термообработка; физико-химические свойства.

THERMAL-INSULATING POROUS MATERIAL BASED ON WASTE OF MINING AND METALLURGICAL INDUSTRIES

S. E. BARANTSEVA^a, Yu. A. KLIMOSH^a, I. M. AZARANKA^a, M. M. HUNDZILOVICH^a, A. V. POSPELOV^a

^aBelarusian State Technological University,
13a Sverdlova Street, Minsk 220006, Belarus
Corresponding author: S. E. Barantseva (svetbar@tut.by)

Образец цитирования:

Баранцева СЕ, Климош ЮА, Азаренко ИМ, Гундилович НН, Поспелов АВ. Теплоизоляционный пористый материал на основе отходов горнодобывающей и металлургической промышленности. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2020;4:91–97.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-91-97>

For citation:

Barantseva SE, Klimosh YuA, Azaranka IM, Hundzilovich MM, Pospelov AV. Thermal-insulating porous material based on waste of mining and metallurgical industries. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:91–97. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-91-97>

Авторы:

Светлана Евгеньевна Баранцева – кандидат технических наук, доцент; старший научный сотрудник кафедры технологии стекла и керамики.

Юрий Александрович Климош – кандидат технических наук, доцент; декан факультета химическая технология и техника.

Ирина Михайловна Азаренко – стажер младшего научного сотрудника кафедры технологии стекла и керамики.

Николай Николаевич Гундилович – ассистент кафедры технологии стекла и керамики.

Андрей Владимирович Поспелов – младший научный сотрудник Центра физико-химических методов исследования.

Authors:

Svetlana E. Barantseva, PhD (engineering), docent; senior researcher at the department of glass and ceramics technology.
svetbar@tut.by

Yuriy A. Klimosh, PhD (engineering), docent; dean of the faculty of chemical technology and engineering.
klim-aspir@mail.ru

Iryna M. Azaranka, trainee junior researcher at the department of glass and ceramics technology.
ir_az@mail.ru

Mikalai M. Hundzilovich, assistant at the department of glass and ceramics technology.
kolgund@mail.ru

Andrey V. Pospelov, junior researcher of the Center for physical and chemical research methods.
Andrei29088@mail.ru

Currently, an actual problem is the use of various industrial wastes to improve the environmental situation in the Republic of Belarus which allows not only saving natural raw materials, increasing production efficiency, but also contributing to the improvement of the environmental situation at factories and adjacent territories. Ceramic mass compositions of the raw materials consisting of wastes from the mining and metallurgical industries, clay from the “Lukoml” deposit were developed as a result of the experimental studies. Ceramic masses were made for preparing raw granules and thermal-insulating materials were obtained with a set of required physical and mechanical characteristics – volumetric density, thermal conductivity, frost resistance, mechanical compressive strength.

Keywords: ecology; industrial waste; granitoid screenings; dust from gas cleaning units; porous structure; heat treatment; physical and chemical properties.

Введение

Разработка составов и температурно-временных параметров получения пористого заполнителя для легких бетонов на основе комбинированного использования техногенных отходов производства горно-добывающей промышленности и черной металлургии, к которым относятся гранитоидные отсеvy и техногенные отвалыные продукты от выпуска стали, явилась целью нашего исследования. В связи с этим, научные исследования, направленные на разработку технологий по переработке и утилизации вышеприведенных отходов являются весьма актуальными.

При аналитическом подходе к решению поставленных задач учитывались следующие прогнозные критерии для получения материалов:

- расчетный оксидный химический состав экспериментальных композиций с максимально возможным содержанием в сырьевых композициях техногенных компонентов, характеризующий экономические показатели получаемых материалов;
- обеспечение необходимого числа пластичности керамических масс для формования полупродукта (сырьевых гранул);
- оптимизация температурных параметров режима обжига для обеспечения пористой структуры и основных физико-химических свойств материалов;
- соответствие показателей физико-химических и эксплуатационных свойств нормативно-технической документации.

Материалы и методы исследования

В районах интенсивного развития горного производства особенно остро стоит проблема постоянно увеличивающихся площадей отвалообразования. Они негативно влияют на экологическую обстановку, заключающихся в увеличении занятых отходами производства полезных площадей, снижении качества земель из-за пылевых заносов с отвалов и хвостохранилищ. Микашевичское месторождение разрабатывается РУПП «Гранит», которое на сегодняшний день представляет собой многофункциональный технологический комплекс по производству дорожного щебня. В составе 21 млн т переработанных за год пород около 25 % (5,2 млн т) приходится на техногенные отходы, в частности на некондиционную фракцию – отсеvy и циклонную пыль.

По химико-минеральному составу, как первому и главному признаку пригодности сырья, гранитоиды являются перспективной сырьевой основой для получения пористых теплоизоляционных силикатных материалов. Усредненный химический оксидный состав гранитоидных пород, согласно [1], представлен, мас. %: 60,85 SiO₂; 1,58 TiO₂; 15,40 Al₂O₃; 7,84 Fe₂O₃; 4,55 CaO; 2,85 MgO; 2,55 Na₂O; 4,41 K₂O, ппп 2,87. Основными минералами являются плагиоклазы, кварц, полевой шпат, роговая обманка, микроклин, амфибол; вторичными – эпидот, серицит, хлорит; акцессорными – сфен, апатит, магнетит, пирит.

В черной металлургии, в частности в сталеплавильном производстве ОАО «БМЗ» (Белорусский металлургический завод), в процессе выплавки стали в дуговых сталеплавильных печах образуются различные отходы, в том числе и пыль газоочистных установок (ПГУ), улавливаемая фильтрами в процессе очистки отходящих газов. Поскольку процессы сталеплавильного производства происходят при высоких температурах, цинк, железо и другие элементы, присутствующие в шихте, переходят в газовую фазу и далее накапливаются в аппаратах системы газоочистки. При этом количество техногенных отвалыных продуктов достигает 30 % от объема выпуска стали, включая шлаки (около 80 %) и примерно 20 % – пыли и шламы газоочистки. Мировой суммарный прирост последних оценивается в 10–15 млн т в год. Складированные электросталеплавильные отходы формируют зону интенсивного загрязнения преимущественно щелочно-го типа, негативно влияют на атмосферу, гидросферу и почвенный покров окружающей местности, а через них – на состояние флоры, фауны и здоровье людей.

Экспериментально определенный усредненный химический оксидный состав ПГУ представлен, мас. %: 42,24 ZnO; 32,42 FeO+Fe₂O₃; 1,03 Al₂O₃; 4,85 CaO; 3,12 SiO₂; 2,40 K₂O; 5,23 Na₂O; 0,29 Cr₂O₃; 1,92 CuO;

1,23 SO₃; 2,63Cl [2]. Определение химического оксидного состава осуществлялось методом электронно-микроскопического анализа на сканирующем электронном микроскопе JSM-5610 LV с системой электронно-зондового энергодисперсионного химического анализа EDX JED-2201 (JEOL, Япония), оснащенной программным обеспечением с возможностью автоматической идентификацией пиков характеристического рентгеновского излучения элементов. Основными минеральными фазами являются преимущественно магнетит (FeO·Fe₂O₃), маггемит (γ-Fe₂O₃), шпинель Fe_{2+x}O₃·Zn_{1-x}O, вюстит (Fe_{1-x}O) и феррит (α-Fe). Присутствие маггемита, обладающего дефектной шпинелевой структурой типа магнетита, шпинели и вюстита, который является нестехиометрическим соединением с недостатком атомов железа, а также высокая дисперсность пыли должны существенно повышать ее реакционную способность в составе керамических масс при обжиге [2].

В соответствии с поставленной целью при проведении экспериментального исследования в качестве основы использовалась ранее разработанная сырьевая композиция для получения теплоизоляционного материала на основе гранитоидных отсеков (Г–3), объемная плотность которого 800–820 кг/м³, коэффициент вспучивания 2,3–2,8 [3].

Качественный состав экспериментальных сырьевых композиций керамических масс приведен в табл. 1. Путем грануляции полученной смеси изготавливался полуфабрикат – сырцовые гранулы, подлежащие дальнейшему обжигу, который обеспечивает формирование пористой структуры и надлежащие физико-химические характеристики. В отличие от сырьевой композиции Г-3, при подготовке керамических масс для формования сырцовых гранул как положительный фактор следует отметить отсутствие необходимости введения в сырьевые композиции, содержащие ПГУ, связующего компонента КМЦ (карбоксиметилцеллюлозы), поскольку необходимые формовочные свойства обеспечиваются за счет высокой дисперсности пыли и глинистого компонента.

Таблица 1

Качественный состав экспериментальных сырьевых композиций

Table 1

Qualitative composition of experimental raw material mixtures

Индекс	Компоненты сырьевых композиций					
	Гранитоидные отсеки	Глина легкоплавкая	Пыль газоочистительных устройств	Карбид кремния	КМЦ	Вода
Г-3	+	+	–	+	+	+
ГП-1	+	+	5	+	–	+
ГП-2	+	+	10	+	–	+
ГП-3	+	+	15	+	–	+
ГП-4	+	+	20	+	–	+
ГП-5	+	+	25	+	–	+
ГП-6	+	+	30	+	–	+

Термический анализ исследуемых составов с целью установления структурных, фазовых и химических изменений проводился на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 404 F3 Pegasus (NETZSCH, Германия) в интервале температур 30–1300 °С, среда – аргон (Ar). Метод ДСК основан на непрерывной регистрации разности теплового потока от образца и эталона или к образцу и эталону (изменения энтальпии) как функции температуры или времени при нагревании образцов в соответствии с программой в заданной газовой атмосфере. Согласно данным дифференциальной сканирующей калориметрии температурный интервал плавления гранитоидных пород соответствует (1160–1250) °С, глины (1070–1230) °С [4]. Известно [5], что процесс вспучивания сырцовых гранул происходит при образовании жидкой фазы и переходе массы в пиропластическое состояние, необходимое для его эффективного начала, и непосредственно связан с активным газовыделением, причем оба процесса должны совпадать по времени, поэтому температурный интервал плавления играет решающую роль при формировании пористой структуры материала.

Как показали данные ДСК, приведенные на рис. 1, температурный интервал плавления экспериментальных сырьевых композиций находится в довольно широком температурном интервале (эндоэффект

соответствует 1100–1240 °С). На кривой ДСК базовой сырьевой композиции Г-3 в области температур 300–430 °С наблюдается ярко выраженный экзотермический эффект, обусловленный выгоранием органической составляющей (КМЦ); эндоэффект при 680–690 °С соответствует разложению глинистых минералов, плавление происходит в интервале температур 1100–1250 °С. Резкое отличие кривых ДСК сырьевых композиций, содержащих пыль ПГУ, от кривой базовой композиции (Г-3) обусловлено сложностью химического и минерального состава пыли и, как следствие, присутствием различных термоэффектов, соответствующих процессам дегидратации, разложения, окисления и декарбонизации составляющих [2]. Эндотермические эффекты с минимумами при температурах выше 1100 °С связаны, по-видимому, с разложением шпинелей, входящих в состав исследуемых материалов, и формированием жидкой фазы в локальных областях, близких по составу к эвтектическим. Вышеуказанные явления будут вызывать повышение объемной плотности термообработанных образцов по мере увеличения количества вводимой ПГУ.

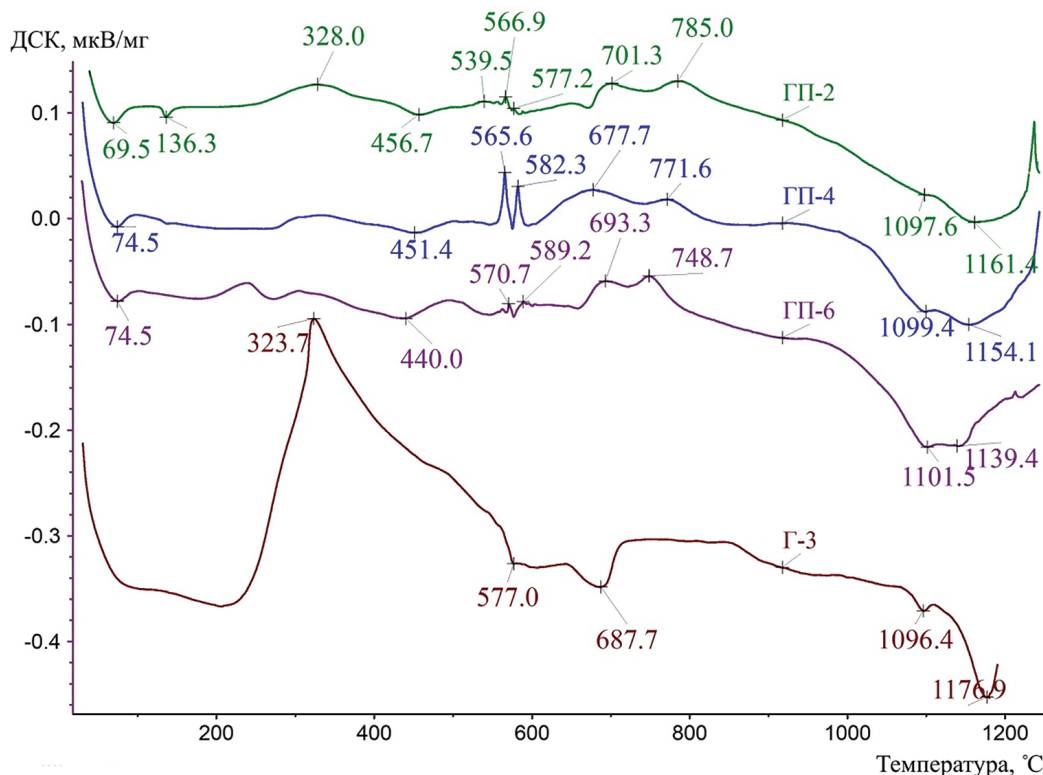


Рис. 1. Кривые дифференциальной сканирующей калориметрии сырьевых композиций

Fig. 1. Curves of differential scanning calorimetry of the raw materials

В связи с этим проведено детальное исследование влияния параметров термообработки при различных максимальных температурных экспозициях обжига с шагом варьирования температуры 10 °С на основные характеристики – коэффициент вспучивания и объемную плотность (рис. 2а,б). Анализ данных определения оптимальных температурных параметров обжига показал, что для образцов составов ГП-3 и ГП-4, содержащих 15 и 20 мас. ч. пыли соответственно, температурный интервал 1190–1200 °С обеспечивает коэффициент вспучивания (2,9–3,3) – (2,5–2,6) и объемную плотность (680–550) – (800–700) кг/м³. Эти составы интересны с точки зрения максимального содержания добавки пыли в сырьевой композиции. Дальнейшее увеличение ее количества приводит к значительному росту объемной плотности и уменьшению коэффициента вспучивания. По мере увеличения добавки пыли ПГУ в составах ГП 1 – ГП 6 происходит рост содержания оксидов цинка и железа, которые, по-видимому, встраиваются в структуру стекловидной фазы. Наряду с этим уменьшение содержания тугоплавких оксидов (SiO₂ и Al₂O₃) также способствуют активизации процесса образования жидкой фазы.

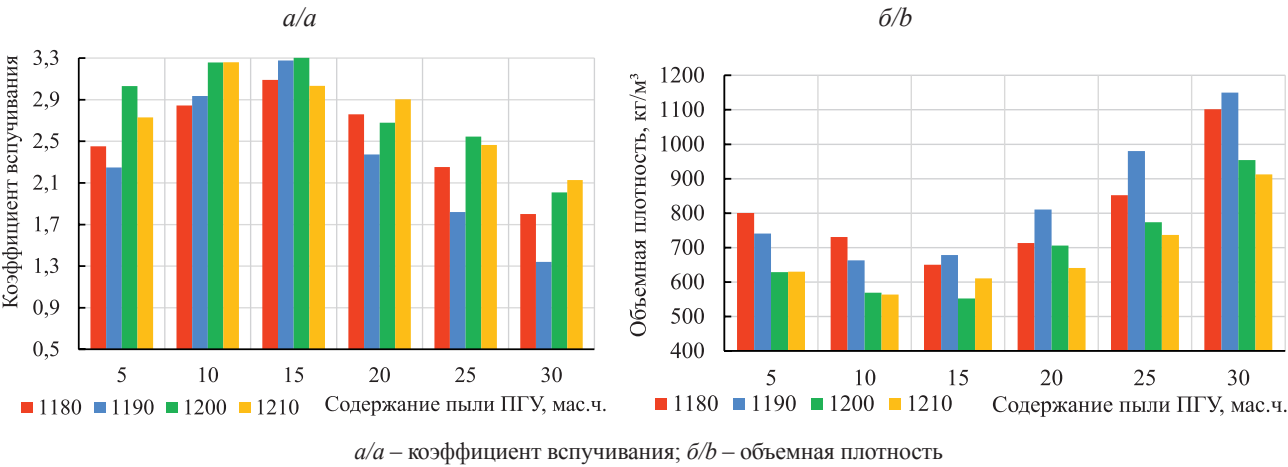


Рис. 2. Зависимость свойств образцов от содержания пыли ПГУ

Fig. 2. Dependence of the samples properties from the content of gas cleaning units dust

В табл. 2 приведены фотографии образцов Г-3, ГП-3 и ГП-4, термообработанных при различных температурах обжига. Отчетливо просматривается увеличение объема сырцовых гранул, соответствующее изменению коэффициента вспучивания, приведенному на рисунке 2а, при этом усиливается склонность к остекловыванию поверхности гранул, что непосредственно связано с повышением температуры обжига.

Таблица 2

Фотографии образцов сырцовых гранул и термообработанных при различных температурах

Table 2

Photos of the samples of raw and heat-treated at different temperatures granules

Температура обжига, °С	Индекс состава		
	Г-3	ГП-3	ГП-4
сырцовые гранулы			
1180			
1190			
1200			
1210			

10 мм

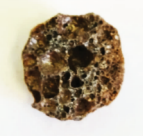
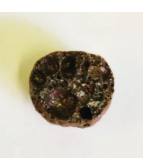
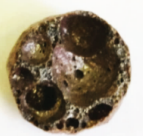
Изучение пористой структуры проводилось на свежеприготовленных поперечных срезах обожженных гранул (табл. 2) при увеличении в 2,5 раза, что позволило оценить характер, размеры и распределение пор по объему (табл. 3).

Таблица 3

Оценка пористой структуры гранул, обожженных при различных температурах, на основе гранитоидных пород с добавкой пыли ПГУ

Table 3

Evaluation of the porous structure of granules heat treat
at different temperatures based on granitoid rocks with the addition of gas cleaning units dust

Темпе- ратура обжига, °С	Образец состава Г-3	Оценка структуры	Образец состава ГП-3	Оценка структуры	Образец состава ГП-4	Оценка структуры
1180		Структура равномерная, преобладают поры изометричные округлые, различных размеров		Структура равномерная, преобладают изометричные округлые поры практически равного диаметра		Структура равномерная, преобладают поры изометричные округлые, различных размеров
1190		Структура равномерная, преобладают поры открытого типа, изометричные округлые, различных размеров		Структура равномерная, преобладают изометричные округлые поры увеличенного диаметра		Структура равномерная, преобладают изометричные округлые поры практически равного диаметра
1200		Резкое увеличение размера пор, уменьшение прочности гранулы		Структура равномерная, преобладают изометричные округлые поры увеличенного диаметра		Структура равномерная, преобладают изометричные округлые поры увеличенного диаметра
1210		Дальнейший рост пор, увеличение количества стеклофазы		Структура неравномерная, преобладают изометричные округлые поры различного диаметра		Структура равномерная, преобладают изометричные округлые поры увеличенного диаметра

Установлено что оптимальным температурным интервалом обжига является 1180–1190 °С, что следует из табл. 2, 3. Эта температурная экспозиция эффективна для термообработки сырьевых гранул как базового состава (Г-3), так и с добавкой ПГУ (ГП-3, ГП-4).

Насыпная плотность пористых материалов, определенная отношением массы образцов к занимаемому объему, составляет – (385–550) кг/м. Теплопроводность определялась на приборе «Измеритель теплопроводности строительных материалов ИТП–МГ4 «100». В кювету размером 10×10 см сплошным слоем (преимущественно до 25 мм) засыпались гранулы теплоизоляционного материала, через которые проходил поток воздуха при температуре 35 °С. Измерение проводилось до определенного значения коэффициента теплопроводности, автоматически регистрируемого на панели прибора, который составил (0,075–0,085) Вт/м·К. Значение механической прочности, определенное на гидравлическом прессе Galdabini Quasar 100, S/N VD11 сдавливанием в цилиндре при обеспечении необходимого усилия, равномерного и плавного увеличения нагрузки, составляло (2,0–2,2) МПа. Водопоглощение (2–7) % и морозостойкость (150–160) циклов определены согласно ГОСТ 9758–2012.

Таким образом, показатели вышеуказанных свойств соответствуют требованиям, предъявляемым к теплоизоляционным материалам аналогичного назначения.

Заключение

В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны рецептуры сырьевых композиций, состоящих из отходов горнодобывающей и металлургической промышленности, отечественной глины месторождения «Лукомль», из которых изготовлены керамические массы для приготовления сырьевых гранул и получены теплоизоляционные материалы, обладающие комплексом требуемых физико-механических характеристик – объемной и насыпной плотностью, теплопроводностью, морозостойкостью, механической прочностью при сжатии.

Учитывая фактор промышленной разработки Микашевичского месторождения строительного камня и наличия значительного количества некондиционной фракции – гранитоидных отсеков, большого количества техногенных отвальных отходов электросталеплавильного производства, которые исчисляются миллионами тонн, подтверждена целесообразность их использования для получения теплоизоляционных пористых материалов, а также экономическая и экологическая эффективность комплексной утилизации двух видов отходов.

Библиографические ссылки

1. Пап АМ и др. *Химические анализы горных пород кристаллического фундамента Белоруссии*. Минск: Наука и техника; 1988. 243 с.
2. Богдан ЕО и др. Комплексное исследование физико-химических свойств пыли металлургического производства в целях определения основных направлений ее переработки. *Стекло и керамика*. 2020;5:26–34.
3. Бобкова НМ, Баранцева СЕ, Позняк АИ. Получение пористого теплоизоляционного заполнителя из отходов гранитоидных пород – рациональный путь их утилизации и улучшения экологической обстановки региона. В: *Геология и минерально-сырьевые ресурсы запада восточно-европейской платформы: проблемы изучения и рационального использования. Материалы международной научной конференции, посвященной 215-летию со дня рождения И. Домейко, г. Минск, 31 июля – 03 августа 2017 г.* Минск: [б. и.]; 2017. с. 96–99.
4. Баранцева СЕ. И др. Формирование пористой структуры теплоизоляционных керамических материалов на основе магматических пород Республики Беларусь. *Огнеупоры и техническая керамика*. 2019;6:19–23.
5. Ицкович СМ. *Заполнители для бетонов*. Минск: Высшая школа, 1983. 214 с.

References

1. Pap AM, et al. *Himicheskie analizy gornyh porod kristallicheskogo fundamenta Belorussii* [Chemical analyzes of rocks of the crystalline basement of Belarus]. Minsk: Nauka i tehnika; 1988. 243 p. Russian.
2. Bogdan EO, et al. *Kompleksnoe issledovanie fiziko-himicheskikh svoystv pyli metallurgicheskogo proizvodstva v celyah opredeleniya osnovnykh napravlenij ee pererabotki* [Comprehensive study of the physical and chemical properties of metallurgical production dust in order to determine the main directions of its processing]. *Steklo i keramika* [Glass and ceramics]. 2020;5:26–34. Russian.
3. Bobkova NM, Barantseva SE, Poznyak AI. *Poluchenie poristogo teploizolyacionnogo zapolnitelya iz othodov granitoidnykh porod – racional'nyj put' ih utilizacii i uluchsheniya ekologicheskoy obstanovki regiona* [Obtaining a porous thermal-insulating filler from waste of granitoid rocks – a rational way of their utilization and improvement of the ecological situation in the region]. In: *Geology and Mineral-Raw Material Resources of the West of the East European Platform: Problems of Study and Rational Use: Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 215th anniversary of the birth of I. Domeyko, Minsk, 2017 July 31 – August 03*. Minsk: [publisher unknown]; 2017. p. 96–99. Russian.
4. Barantseva SE, et al. *Formirovanie poristoy struktury teploizolyacionnykh keramicheskikh materialov na osnove magmaticheskikh porod Respubliki Belarus'* [Formation of the porous structure of heat-insulating ceramic materials based on magmatic rocks of the Republic of Belarus]. *Ogneupory i tekhnicheskaya keramika* [Refractories and technical ceramics]. 2019;6:19–23. Russian.
5. Itskovich SM. *Zapolniteli dlya betonov* [Aggregates for concrete]. Minsk: Vysshaya shkola; 1983. 214 p. Russian.

Статья поступила в редколлегию 15.09.2020.
Received by editorial board 15.09.2020.

УДК: 338.3:[651.012:67.02](075.8)

НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАСЧЕТА КОНЦЕНТРАЦИИ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ПО ВАЛОВЫМ ВЫБРОСАМ

В. М. МИСЮЧЕНКО¹⁾, А. В. ПИНЧУК¹⁾, И. А. РОВЕНСКАЯ¹⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Представлен расчетный метод оценки качества атмосферного воздуха по валовым выбросам отдельных загрязнителей, позволяющий оценить качество воздуха без проведения инструментальных замеров. Проанализирована эффективность внедрения воздухоохраных мероприятий на примере одного из промышленных центров Республики Беларусь г. Борисова. Рассмотрена динамика выбросов загрязняющих веществ в целом по промышленному городу и приведены результаты статистических данных по затратам на мероприятия по охране атмосферного воздуха. Установлено, что увеличение капитальных и текущих затрат не влияет на количество выбрасываемых в атмосферный воздух веществ.

Ключевые слова: загрязняющие вещества; концентрация; качество атмосферного воздуха; промышленность; валовые выбросы; статистические данные; затраты; эффективность.

SOME APPROACHES TO ASSESSING THE QUALITY OF ATMOSPHERIC AIR IN AN INDUSTRIAL CITY USING THE CALCULATION OF THE POLLUTANTS CONCENTRATION BY GROSS EMISSIONS

V. M. MISIUCHENKA^a, A. V. PINCHUK^a, I. A. ROVENSKAYA^a

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Dauhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus
Corresponding author: V. M. Misiuchenka (vi925@mail.ru)

Образец цитирования:

Мисюченко ВМ, Пинчук АВ, Ровенская ИА. Некоторые подходы к оценке качества атмосферного воздуха промышленного города с применением расчета концентрации загрязняющих веществ по валовым выбросам. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;4:98–105. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-98-105>

For citation:

Misiuchenka VM, Pinchuk AV, Rovenskaya IA. Some approaches to assessing the quality of atmospheric air in an industrial city using the calculation of the pollutants concentration by gross emissions. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;4:98–105. Russian. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-98-105>

Авторы:

Виктория Мечеславовна Мисюченко – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент; доцент кафедры экологического мониторинга и менеджмента.
Анастасия Владимировна Пинчук – магистрант кафедры экологического мониторинга и менеджмента.
Ирина Александровна Ровенская – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры экологического мониторинга и менеджмента.

Authors:

Viktoryia M. Misiuchenka, PhD (agriculture), docent; associate professor at the department of environmental monitoring and management. vi925@mail.ru
Anastasya V. Pinchuk, master's degree student at the department of environmental monitoring and management. fotourist@mail.ru
Irina A. Rovenskaya, PhD (biology), docent; associate professor at the department of environmental monitoring and management. rovenskayaia@rambler.ru

The article proposes a method for assessing the quality of atmospheric air based on the gross emissions of individual pollutants. The method allows to assess the air quality without carrying out instrumental measurements. The effectiveness of the introduction of air protection measures is also analyzed on the example of an industrial center of the Republic of Belarus. The general dynamics of pollutant emissions for the industrial city are examined and the results of statistical data on the costs of measures for the atmospheric air protection are presented. It has been established that an increase in capital and operating costs does not affect the amount of substances emitted into the atmospheric air.

Keywords: pollutants; concentration; air quality; industry; gross emissions; statistics; costs; efficiency.

Введение

В соответствии с Концепцией Национальной стратегии устойчивого развития Республики Беларусь на период до 2035 г., охрана атмосферного воздуха ставится одной из приоритетных задач [1]. Одним из реализуемых мероприятий в данном направлении является модернизация газоочистного оборудования с целью повышения эффективности очистки и снижения выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух.

При внедрении природоохранных мероприятий вначале рассчитывается их экологическая и экономическая эффективность, которая дает возможность критически отнестись к проектам природоохранных решений, не позволяет повторять ошибки и постоянно совершенствовать природопользование.

Механизмом оценки экономической эффективности природоохранных мероприятий базируется на сопоставлении затрат и выгод (результатов) или эффектов. При оценке эффективности природоохранных мероприятий в зарубежных странах наиболее часто используется метод дисконтирования затрат, который подразумевает приведение будущих стоимостей к сегодняшним. В научной практике по-прежнему наиболее известным методом является эколого-экономическая оценка эффективности капитальных вложений в природоохранные мероприятия на основании годового предотвращенного ущерба.

Авторами проведен анализ затрат на мероприятия в области охраны атмосферного воздуха и данных наблюдений за концентрациями загрязняющих веществ в атмосферном воздухе по постам метеорологических наблюдений, а также результатов по выбросам загрязняющих веществ в атмосферный воздух на примере одного из промышленных центров Республики Беларусь – г. Борисова. В настоящее время в нем действуют более 40 промышленных предприятий различных отраслей: машиностроения и металлообработки, приборостроения, химической, деревообрабатывающей, фармацевтической, предприятия по производству хрустальной и эмалированной посуды, пластмассовых изделий, спичек, мебели и т. д.

Материалы и методы исследования

Основной вклад в содержание загрязняющих веществ в атмосферном воздухе в г. Борисове вносят выбросы предприятий химической отрасли, относящиеся к производству пластмассовых изделий, клеев, эфиров, скипидара, канифоли, растворителей, красок, лаков, эфиров, охладителей, стеклоомывателей и антисептиков. Выбросы предприятий этого профиля представлены диоксидом серы, оксидом углерода, сажей, диоксидом азота, твердыми частицами, бензином, керосином, уксусной кислотой, ксилолом, бенз(а)пиреном, бутилацетатом, формальдегидом, углеводородами предельными C12-C19, фторидами, аммиаком, спиртами, азотной кислотой, бутанолом, фенолом, хлорбензолами.

Загрязняющие вещества от предприятий машиностроения и металлообработки включают сернистый ангидрид, угарный газ, оксиды азота, сернистую кислоту, ацетон, бутанол, бензин, аммиак, метан, уксусную кислоту, этилен, ксилол, окись цинка, формальдегид, хромовый ангидрид и др.

В процессе деревообработки основным выбрасываемым загрязняющим веществом является древесная пыль. Производство древесноволокнистых плит и мебели характеризуется выбросами сажи, оксида азота, оксида углерода. Помимо прочего могут выбрасываться пары растворителей и разбавителей, формальдегид, аммиак. При производстве резиносодержащей продукции в атмосферу выбрасываются свинец, оксиды азота, диоксид серы, оксид углерода, бутадиен, бензол, винилбензол (стирол), трихлорэтилен, фенол, формальдегид, акрил, нитрил, твердые частицы.

Нами проанализированы данные по валовым выбросам загрязняющих веществ от промышленных предприятий города на основании многолетних данных государственной статистической отчетности. В соответствии с объемами выбрасываемых загрязнителей, распределение загрязняющих веществ по классам опасности представлено на рис. 1. Основную часть загрязняющих веществ (71 %) составляют вещества 4-го класса опасности, 28 % – вещества 3-го класса, 1 % – 2-го и 0,2 % – 1-го класса опасности.

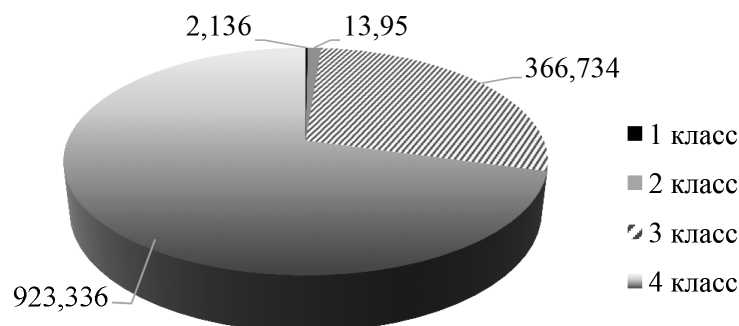


Рис. 1. Распределение загрязняющих веществ по классам опасности, т/год

Fig. 1. Distribution of pollutants by hazard classes, t/year

Перечень веществ, выбрасываемых промышленными предприятиями города, достаточно велик и включает в себя специфические и неспецифические вещества.

К специфическим относят вредные газообразные и парообразные вещества, выбрасываемые в атмосферу в сравнительно небольших количествах. К ним относятся аммиак, бенз(а)пирен, галогены (хлор) и их соединения, диоксины и др. Эти соединения обычно обнаруживаются в атмосферном воздухе вблизи промышленных предприятий, которые применяют или производят их в технологических процессах, либо они образуются при производстве других химических соединений. В работе рассматриваются такие из них, как аммиак, бенз/а/пирен, хром, метан, углеводороды ароматические – производные бензола, углеводороды предельные алифатического ряда C_1-C_{10} (алканы), формальдегид, этанол.

Неспецифические или общепромышленные – это выбросы, производящиеся практически всеми предприятиями. Они происходят в процессе отопления, передвижения автомобильного транспорта и др. К неспецифическим веществам относятся: оксид углерода, диоксид серы, оксиды азота, твердые частицы суммарно. Это вещества 3–4 класса опасности, характеризующиеся большими объемами выбросов и сравнительно малой токсичностью.

Из всех проанализированных специфических загрязняющих веществ на первом месте по валовому выбросу стоит метан и углеводороды предельные алифатического ряда C_1-C_{10} (алканы) – вещества 3 класса опасности. В период 2010–2018 гг. наибольший выброс метана наблюдался в 2013 и 2014 годах и составил свыше 600 т/год, а затем его выбросы резко сократились и составили в 2015 г. 70 т в год. В это же время с выбросами предельных углеводородов наблюдалась обратная тенденция: до 2015 г. они практически не менялись и колебались около 140 т в год, затем с 2015 г. выбросы метана стали резко расти и составили в 2016 г. 580 т (рис. 2).

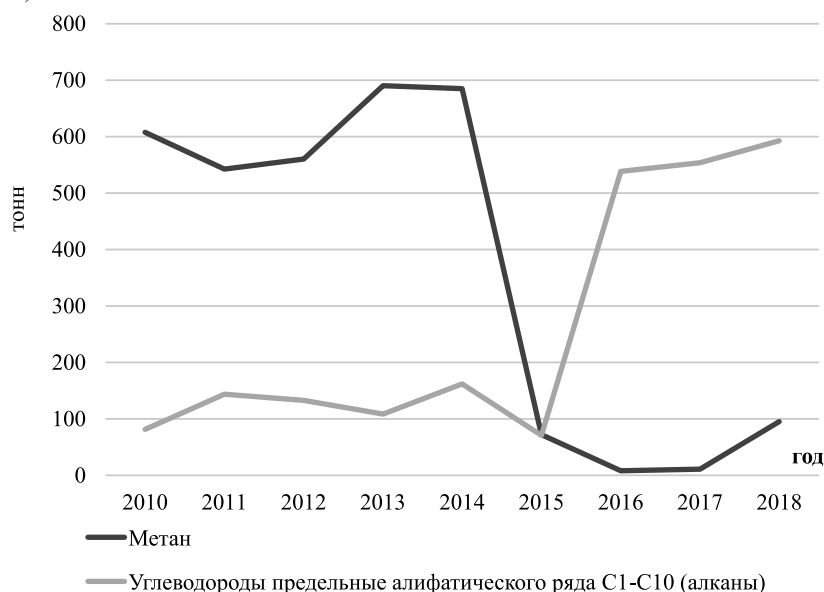


Рис. 2. Выбросы метана и углеводородов предельных алифатического ряда C_1-C_{10}

Fig. 2. Emissions of methane and hydrocarbons of the limiting aliphatic series C_1-C_{10}

Валовый выброс этанола и аммиака (4 класс опасности) за те же годы изменялись неравномерно. До 2014 г. были небольшие перепады вниз и вверх, после чего по всем веществам произошло уменьшение количества выбросов. К 2016 г. выбросы этанола опять возросли и вернулись практически до уровня 2014 г. и далее незначительно снижались.

Выбросы аммиака после 2015 года продолжали снижаться, а в 2018 г. вернулись до уровня 2015 г. (рис. 3).

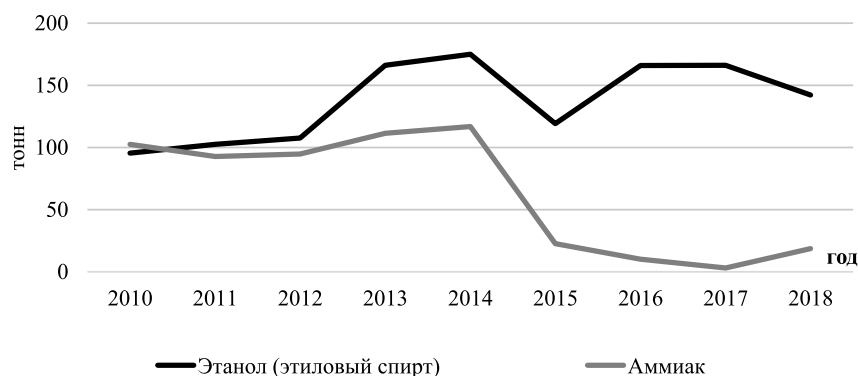


Рис. 3. Выбросы этанола и аммиака

Fig. 3. Ethanol and ammonia emissions

Схожая картина по динамике выбросов наблюдается между загрязнителями 2 класса опасности – формальдегидом, фенолом и ароматическими углеводородами – производными бензола. Сначала к 2012 г. наблюдалось небольшое увеличение выбросов, после чего выбросы стали равномерно уменьшаться до 2016 г., а к 2018 г. опять наблюдался их рост (рис. 4).

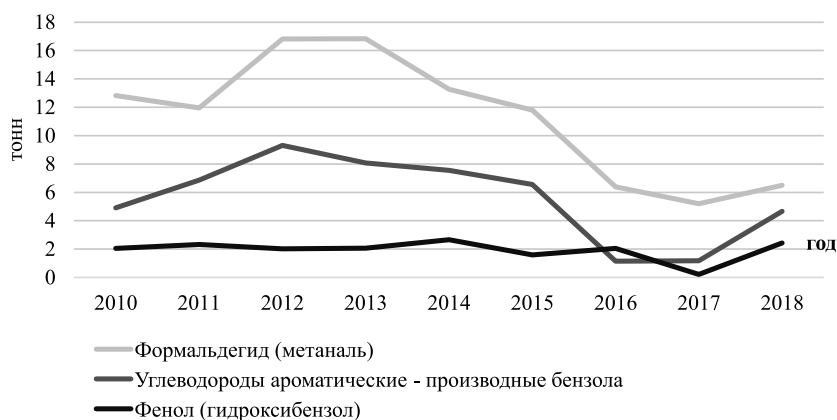


Рис. 4. Выбросы формальдегида, фенола и углеводородов ароматических производных бензола

Fig. 4. Emissions of formaldehyde, phenol and hydrocarbons of aromatic benzene derivatives

Характер выбросов веществ 1 класса опасности (хрома и бенз(а)пирена) сильно отличался. Так, выбросы хрома на протяжении всего периода наблюдений равномерно уменьшались со 150 до 10 кг в год. Выбросы же бенз(а)пирена держались примерно на одном уровне – в пределах 10 кг в год. Исключение составил 2013 г., в котором произошел резкий скачок вверх с 6 до 92 кг/год (рис. 5).

Однако наиболее значительный вклад в общее загрязнение атмосферного воздуха вносят выбросы неспецифических веществ, в первую очередь, выбросы оксида углерода. До 2017 г. выбросы этого вещества оставались в пределах 400–600 т/год, а в 2018 г. составили почти 3 тыс. т/год (рис. 6).

Именно за счет выбросов этого вещества увеличились общие выбросы в атмосферный воздух в 2018 г. (рис. 7).

Таким образом, заметно, что за анализируемый период выбросы всех загрязнителей в целом по городу возросли приблизительно в 2,5 раза. Наиболее значительный вклад в общее загрязнение атмосферного воздуха внесли выбросы углерода оксида. Именно за счет выбросов этого вещества увеличились общие выбросы в атмосферный воздух в 2018 г.

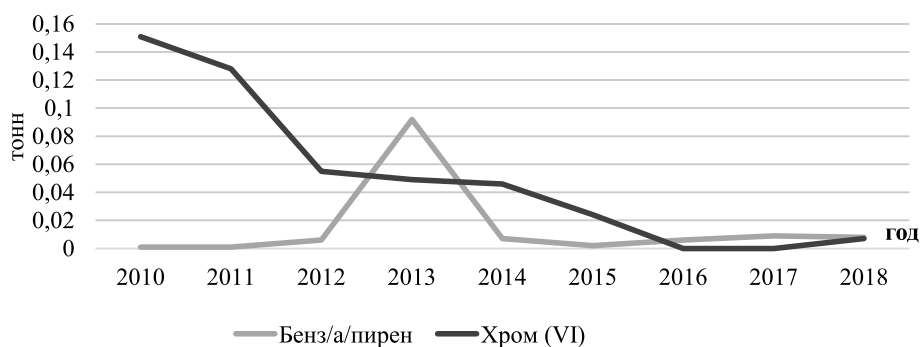


Рис. 5. Выбросы хрома и бенз(а)пирена

Fig. 5. Chromium and benzo (a) pyrene emissions

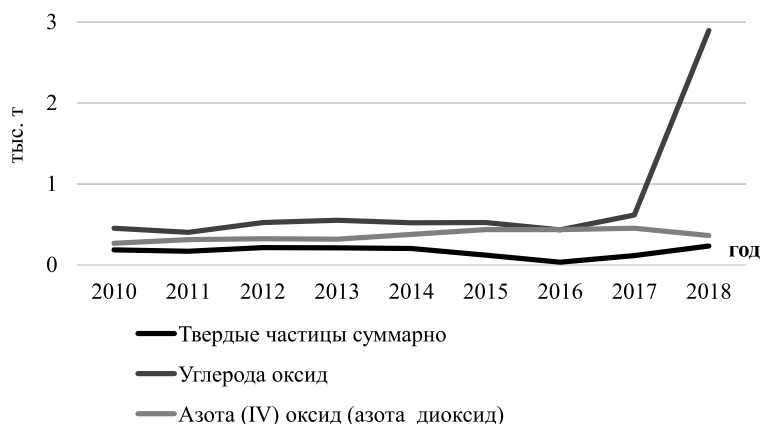


Рис. 6. Выбросы твердых частиц, углерода оксида и диоксида азота

Fig. 6. Particulate matter, carbon monoxide and nitrogen dioxide emissions

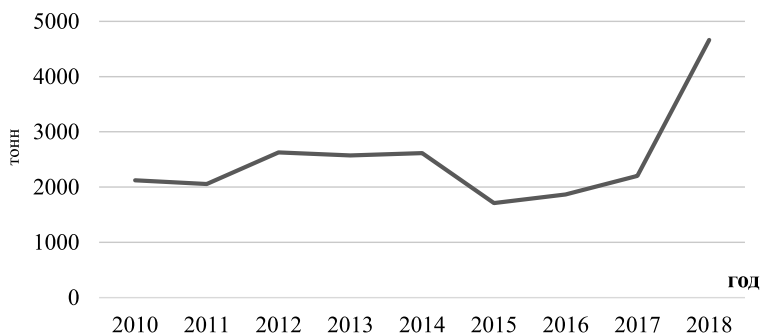


Рис. 7. Динамика выбросов специфических и неспецифических веществ в целом по г. Борисову

Fig. 7. Dynamics of emissions of specific and non-specific substances in the whole city of Borisov

Итак, по данным статистической отчетности за исследуемый период, по 46 предприятиям г. Борисова был проведен анализ текущих и капитальных затрат на мероприятия по охране атмосферного воздуха [2].

Согласно полученным данным по текущим и капитальным затратам, затраты на мероприятия по охране атмосферного воздуха с 2014 г. увеличились более чем в 10 раз (рис. 8). Увеличение затрат на охрану атмосферного воздуха не дало ощутимых результатов в виде снижения выбросов, а именно, в 2015 г. наблюдалось снижение общего валового выброса на 56 %, однако в то же время зафиксирован также спад производства. В 2016 и 2018 годах затраты находились примерно на одном уровне, а выбросы увеличились существенно. Таким образом, можно сделать вывод, что невозможно отследить четкую взаимосвязь затрат на охрану атмосферного воздуха с количеством выбрасываемых в атмосферный воздух загрязняющих веществ.

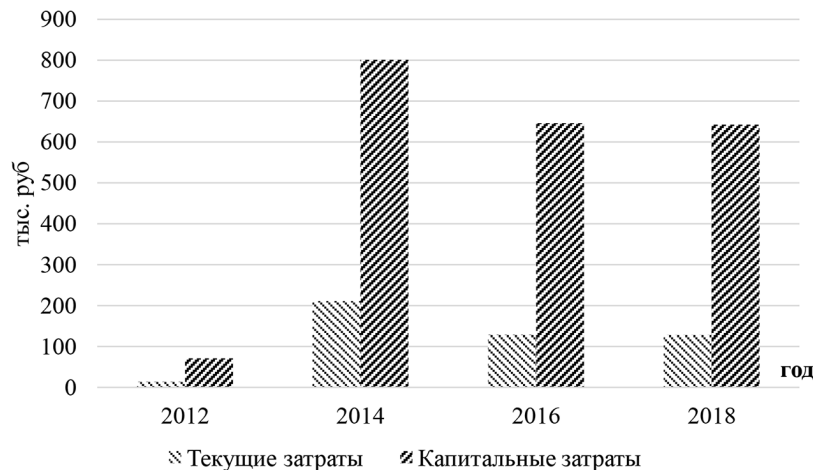


Рис. 8. Текущие и капитальные затраты на охрану атмосферного воздуха предприятий г. Борисова

Fig. 8. Current and capital costs for the protection of atmospheric air at the enterprises of the city of Borisov

С другой стороны, по валовому выбросу загрязняющих веществ очень сложно оценить качество атмосферного воздуха в том или ином населенном пункте. Как известно, при оценке данного параметра учитываются среднесуточные и максимально разовые предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ (ПДК). Средние за сутки значения сравниваются со среднесуточной ПДК, а максимальные – с максимально разовой. Для оценки состояния атмосферного воздуха используются также такие показатели, как количество дней в году, в течение которых установлены превышения среднесуточных ПДК и повторяемость (доля) проб с концентрациями выше максимально разовых ПДК, экологические нормы и правила Республики Беларусь ЭкоНиП 17.01.06-001-2017 «Охрана окружающей среды и природопользование [3]. При обеспечении экологической безопасности населенных пунктов с населением свыше 20 тыс. чел. (а также иных населенных пунктов, в которых осуществляется мониторинг качества атмосферного воздуха) должны соблюдаться значения индекса качества атмосферного воздуха. Для рассматриваемого нами города индекс качества атмосферного воздуха по учитываемым загрязнителям находится в пределах 0–1, что означает «очень хороший».

Однако данные метеорологических пунктов не дают полной картины, так как в г. Борисове наблюдения за концентрациями загрязняющих веществ осуществляются только на двух пунктах мониторинга и только по четырем параметрам, довольно отрывочно с разной периодичностью. Один пункт наблюдений находится в промышленной зоне возле дороги. Неподалеку размещаются крупные предприятия ОАО «Борисовский завод пластмассовых изделий», ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», УП «ФреБор», ОАО «Борисовский завод «Автогидроусилитель». Второй пункт наблюдения размещен в спальном районе. Рядом нет промышленных предприятий. Неподалеку находится сквер, больничный комплекс, жилые дома.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании для оценки качества атмосферного воздуха расчетным путем определяли концентрации основных загрязнителей и проводили их сравнение со значениями предельно-допустимых концентраций этих веществ (ПДК), а также с имеющимися данными мониторинга атмосферного воздуха, полученными Государственным учреждением «Республиканский центр по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды Республики Беларусь» (далее Гидромет).

Перерасчет валового выброса (т/год) в концентрации веществ в атмосферном воздухе (мг/м^3) проводили следующим образом:

1. Рассчитывали объем воздуха, в который в течение суток поступают загрязняющие вещества. При этом высота, на которой происходит распределение загрязняющих веществ, принималась равной 30 м, что соответствует половине средней высоты трубы муниципальной котельной. Площадь города определяли по справочнику. При этом мы находим условный объем воздуха, не учитывая рельеф, наличие промышленных и спальных районов и т. д.

Далее учитывали нестационарность атмосферного воздуха. При этом принимали, что средняя скорость движения воздуха составляет 5 м/с – среднее значение между штилем и ветром. Зная средний диаметр города, мы получили время, за которое воздушная масса проходит из одного конца города в другой, а затем

определили кратность смены воздуха в населенном пункте за 1 сутки. Умножив объем воздуха на число его смен, мы получили тот объем воздуха, в который в течение суток поступали загрязняющие вещества.

2. Зная фоновые концентрации загрязняющих веществ в воздухе и суточный объем воздуха, получили, массу загрязняющих веществ, которые уже находятся в воздухе. Определили массу загрязняющих веществ в атмосферном воздухе с учетом фоновых концентраций, делая допуск, что предприятия расположены равномерно по всему городу и они работают 24 ч в сутки 365 дней в году с одинаковой мощностью, независимо от времени года и режима труда.

3. Зная суточный объем воздуха, определили концентрацию загрязняющих веществ в атмосферном воздухе города с учетом выбросов предприятий и фоновых загрязнений воздуха.

В исследовании приводятся результаты расчета концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе по трем загрязняющим веществам и дается их сравнение с полученными данными от Гидромета с предельно допустимыми концентрациями этих веществ в воздухе.

Согласно данным Гидромета, концентрация оксида углерода в воздухе г. Борисове с 2012 по 2014 год возрастала, а с 2016 г. в спальном районе города незначительно снизилась, но в промышленном – стала опять расти. По данным расчета, до 2016 г. концентрация этого загрязнителя практически не менялась, однако в 2018 г. наблюдалось увеличение концентрации данного вещества. При этом расчетные значения были очень близки инструментальным данным пункта наблюдений в промышленной зоне г. Борисова. В этих случаях они превышали нормативные значения качества воздуха по оксиду углерода с 2013 по 2018 гг. (рис. 9).

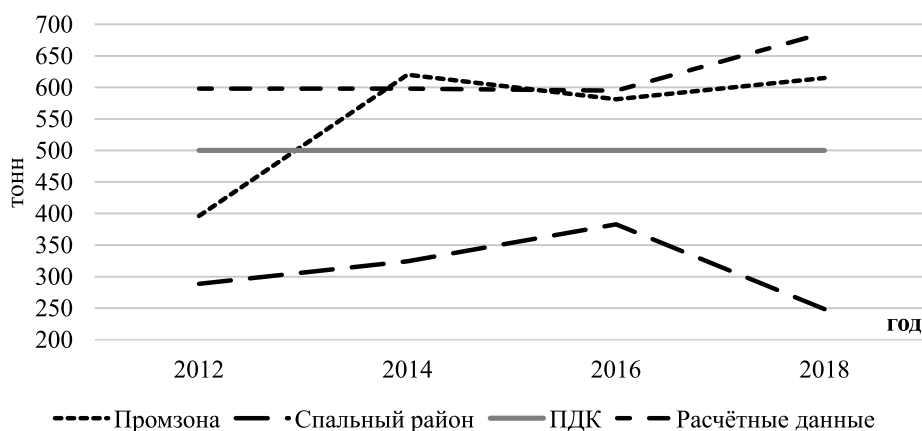


Рис. 9. Сравнительный анализ данных качества атмосферного воздуха по оксиду углерода

Fig. 9. Comparative Analysis of Air Quality Data for carbon monoxide

Анализом содержания фенола в атмосферном воздухе установлено, что превышения предельно-допустимых концентраций не было обнаружено ни по данным замеров, ни согласно расчетам. При этом характер всех кривых очень схож (рис. 10) – наблюдается плавное снижение концентрации фенола до минимума в 2016 г., однако к 2018 г. насыщенность это вещества в воздухе увеличивается. Расхождения расчетных значений и данных инструментальных замеров составили около 22–50 %.

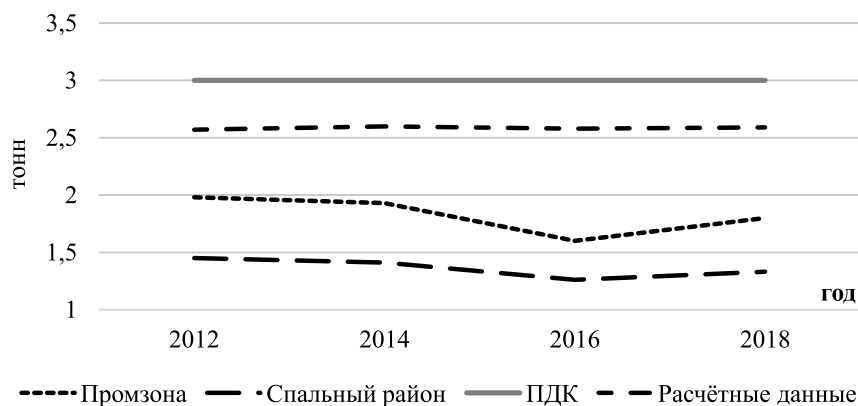


Рис. 10. Сравнительный анализ данных качества атмосферного воздуха по фенолу

Fig. 10. Comparative Analysis of Air Quality Data for Phenol

Иные результаты дало сопоставление концентраций диоксида азота в воздухе (рис. 11). Расчетные значения концентрации диоксида азота превышали предельно допустимые во весь период наблюдений, при этом с 2012 по 2016 гг. наблюдался рост значений, а к 2018 г. – небольшое снижение. Данные мониторинга атмосферного воздуха показывают значения замеров значительно ниже нормативных, а динамика по годам обратная расчетной – сначала снижение концентраций, а к 2018 г. резкое увеличение. Подобные различия расчетных и инструментальных данных можно объяснить активным протеканием химических реакций с диоксидом азота, попадающих в атмосферу и приводящих к снижению их концентрации в воздухе.

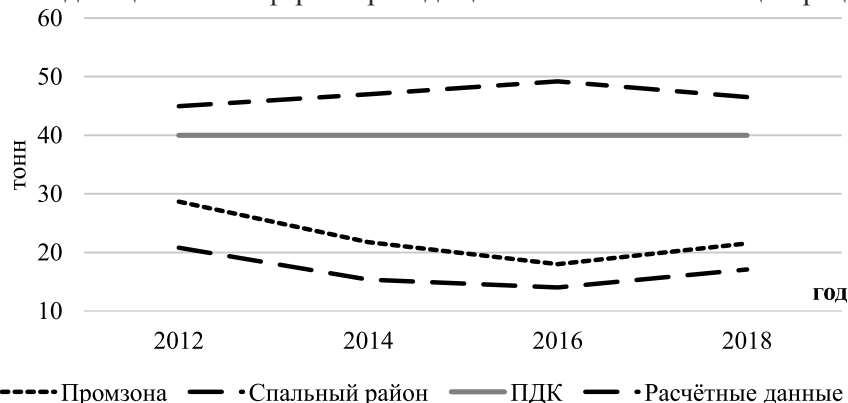


Рис. 11. Сравнительный анализ данных качества атмосферного воздуха по диоксиду азота

Fig. 11. Comparative Analysis of Air Quality Data for Nitrogen Dioxide

Заключение

В ходе сопоставления результатов расчетов с результатами замеров и предельно-допустимыми концентрациями загрязняющих веществ в воздухе мы пришли к выводу, что различия между расчетными значениями и полученными в ходе инструментальных замеров допустимы и могут быть связаны с тем, что расчет концентраций произведен нами для всего города. Кроме того, в ходе расчета не учитывалась сезонность и процессы рассеивания загрязняющих веществ в атмосфере.

Приведенный нами метод расчетов может применяться для определения концентрации тех загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, для которых инструментальные замеры невозможны, или не целесообразны. Однако следует учитывать, что полученные расчетные данные будут несколько завышены. При этом авторы утверждают, что если расчетные значения оказались ниже предельно-допустимых концентраций этого вещества в атмосферном воздухе, то норматив качества воздуха соблюден. В итоге следует отметить, что ежегодные увеличения капитальных и текущих затрат на природоохранные мероприятия не влияют на количество выбрасываемых в атмосферный воздух веществ.

Библиографические ссылки

1. Концепция Национальной стратегии устойчивого развития Республики Беларусь на период до 2035 года: разработана Министерством экономики Республики Беларусь. Минск: [б. и.]; 2018.
2. Об утверждении формы государственной статистической отчетности 1-ос (затраты) «Отчет о текущих затратах на охрану окружающей среды» и указаний по ее заполнению: Постановление Национального статистического комитета Республики Беларусь от 23 мая 2018 г. № 27 // ЭТАЛОН-ONLINE [Электронный ресурс] / Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. Минск: [б. и.]; 2018.
3. ЭкоНП 17.01.06-001-2017 Охрана окружающей среды и природопользование. Требования экологической безопасности, утв. постановлением Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь от 20.12.2018 № 9-Т.

References

1. Kontseptsiiy Natsionalnoy strategii ustoychivogo razvitsiy Respubliki Belarus na period do 2035 goda. Razrabotka Ministerstva ekonomiki Respubliki Belarus [The concept of the National Strategy for Sustainable Development of the Republic of Belarus for the period up to 2035: developed by the Ministry of Economy of the Republic of Belarus]. Minsk: [publisher unknown]; 2018. Russian.
2. On the approval of the state statistical reporting form 1-os (costs) «Report on the current costs of environmental protection» and instructions for filling it out: Resolution of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus of May 23, 2018 No. 27. ETALON-ONLINE [Electronic resource]. National Center for Legal Information of the Republic of Belarus. Minsk: [publisher unknown]; 2018. Russian.
3. EkoNiP 17.01.06-001-2017 Okhrana okruzhajushchey sredy i prirodopolzovanie [Environmental norms and rules 17.01.06-001-2017 Environmental protection and nature management]. Environmental safety requirements, approved by the decree of the Ministry of Natural Resources and Environmental Protection of the Republic of Belarus dated 20.12.2018 No. 9-T. Russian.

ПАМЯТИ ВЫДАЮЩИХСЯ УЧЕНЫХ

IN MEMORY OF OUTSTANDING SCIENTISTS



КУНДАС
Семен Петрович

KUNDAS
Semen Petrovich

(12.04.1953–26.11.2020)

«За шматгадовую плённую навукова-педагагічную дзейнасць, значны асабісты ўклад у развіццё вышэйшай школы, падрыхтоўку высокакваліфікаваных спецыялістаў...» – так государство охарактеризовало служение народу Республики Беларусь Семена Петровича Кундаса, ушедшего из жизни 26 ноября 2020 г., при его награждении государственной наградой – «Медаль Франциска Скорины».

Семен Петрович родился 12 апреля 1953 г. в д. Замошаны Гомельской обл. в многодетной семье. Он был старшим из 7 детей и это обязывало его быть лидером, качество, которое он пронес через всю свою творческую жизнь. Его дата рождения ассоциируется с днем Космонавтики, днём

прогресса Человечества – этому соответствовало жизненное кредо Семена Петровича.

Огромное трудолюбие и упорство дали возможность сельскому школьнику успешно поступить в престижный Минский радиотехнический институт (БГУИР), а после его окончания начать карьеру ученого и педагога. Семен Петрович стал доктором технических наук, профессором. Он является автором и соавтором 7 монографий, 12 учебных пособий, более 370 статей, 32 изобретений и патентов, активно работал в журнале «Экологический вестник». Им создана научная школа «Компьютерное моделирование физических процессов», ученый подготовил 10 кандидатов наук. С. П. Кундас являлся сокоординатором Государственной программы ориентированных фундаментальных исследований

«Радиация и экосистема», членом многих научных советов. Ему присвоено высокое звание Лауреат Государственной премии Республики Беларусь в области науки и техники.

Профессиональная карьера на поприще высшего образования была поступательной и плодотворной на каждой ступени. Он прошел путь от младшего научного сотрудника до проректора по учебной работе в Белорусском государственном университете информатики и радиоэлектроники. С 2003 г. становится ректором Международного государственного экологического университета им. А. Д. Сахарова.

В МГЭУ им. А. Д. Сахарова Семен Петрович большое внимание уделял созданию условий подготовки высококвалифицированных специалистов экологического профиля, расширению количества специальностей с учетом перспектив социально-экономического развития страны. Под руководством и при его участии в университете открылись новые специальности: «Ядерная и радиационная безопасность», «Энергоэффективные технологии и энергетический менеджмент», «Информационные системы и технологии в экологии», «Информационные системы и технологии в здравоохранении», «Природоохранная деятельность», «Медицинская физика», которые стали основой для создания факультета «Мониторинг окружающей среды». В этот период был открыт и начал функционировать факультет заочного обучения.

В совершенстве владея иностранными языками, он содействовал расширению международных связей университета. На базе Сахаровского была организована работа региональных последипломных образовательных курсов МАГАТЭ. Благодаря активности и авторитету С. П. Кундаса МГЭУ им. А. Д. Сахарова решением Глав правительств государств-участников СНГ был утвержден базовой организацией в области экологического образования. Его идея о более тесном общении студентов различных стран была реализована в виде регулярно проводимой олимпиады «Экологическая безопасность» студентов учреждений высшего образования государств СНГ.

Много сил вложил Семен Петрович в проект по созданию научно-инновационной площадки «Волма» и развитию направления, связанного с возобновляемыми источниками энергии. Проведенные семинары на этой базе, повышение квалификации сотрудников, учителей средних школ дали значительный импульс становлению альтернативной энергетики в Республике Беларусь.

Наряду с научной и педагогической работой он активно занимался общественной деятельностью. Несколько лет ученый являлся руководителем отделения по вопросам экологии, охраны окружающей среды и природопользования научно-консультативного совета Парламентского Собрания Союза Беларуси и России. Семен Петрович возглавлял общественный совет базовой организации по экологическому образованию государств-участников СНГ; являлся членом редколлегий нескольких научных журналов; входил в Межведомственный экспертный совет по вопросам применения энергоэффективных технологий, оборудования, приборов и материалов.

Высокие нравственные качества Семена Петровича соответствовали его желанием пропагандировать и вести здоровый образ жизни. В ежегодных студенческих республиканских универсиадах МГЭУ им. А. Д. Сахарова всегда находился среди лидеров своей группы. Добившись в студенческие годы высоких результатов в фехтовании, он, будучи ректором, с удовольствием участвовал в турнирах, туристических походах по Беларуси на байдарках, вовлекая в общение с природой не только родных и близких, но и студенческую молодежь. Скромный по жизни всегда пользовался авторитетом у коллег по работе, студентов, в своей семье.

С. П. Кундас награжден Бронзовой медалью ВДНХ СССР, отмечен почетным знаком «Изобретатель СССР», наградным знаком Министерства образования «Отличник образования».

Выражаем глубокое соболезнование соратникам и ученикам, друзьям и коллегам, родным и близким, а также тем, кто знал, гордился и почитал ученого.

*Коллектив Международного государственного экологического института имени А. Д. Сахарова БГУ.
Редколлегия Журнала Белорусского государственного университета. ЭКОЛОГИЯ*



ГОНЧАРОВА
Надежда Вячеславовна
GONCHAROVA
Nadezhda Viacheslavovna
(25.11.1952 – 26.10.2020)

26 октября 2020 г. ушла из жизни Гончарова Надежда Вячеславовна – известный ученый-эколог, кандидат биологических наук, доцент, посвятившая свою жизнь изучению региональной проблем радиэкологии в Республике Беларусь в частности, а также вопросам экологии в целом.

Надежда Вячеславовна Гончарова родилась 25 ноября 1952 г. в пос. Лименда, Архангельской обл. в семье военнослужащего. Со временем отца Надежды Вячеславовны переводят в г. Дзержинск, где она закончила среднюю школу с золотой медалью. Именно в школьные годы у Надежды Вячеславовны предопределился интерес к биологии, что, вероятно, поспособствовало выбору будущей профессии.

В 1975 г. она заканчивает Государственный педагогический институт им. А. М. Горького (Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка) с отличием и поступает в аспирантуру института фотобиологии Академии наук БССР. Годы становления как научного сотрудника связаны с исследованием физиологии растений. В 1984 г. Надежда Вячеславовна защитила кандидатскую диссертацию по специальности – физиология растений.

С 1989 г. по 1995 гг. в период ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции она работала в качестве старшего научного сотрудника в Институте радиобиологии НАН Беларуси, где проводила научные исследования, посвященные воздействию радионуклидов на живые организмы, ремедиации территорий, загрязненных различными веществами.

Сфера научных интересов Н. В. Гончаровой связана с разработкой методов биоиндикации на основе чувствительности растений к стрессовым факторам и способов оценки миграции водорастворимого радиоцезия в почве.

С 1995 г. трудовая деятельность Надежды Вячеславовны неразрывно связана с Международным государственным экологическим институтом им. А. Д. Сахарова БГУ, в котором она вначале работала в должности доцента, а позже в должности профессора кафедры экологического мониторинга и менеджмента, где преподавала дисциплины экологического и радиэкологического профиля, а также некоторые предметы по специальности «Медицинская физика».

Наиболее яркий организаторский талант ученого проявился в период, когда она возглавила в институте кафедру ЮНЕСКО. На протяжении длительного времени Надежда Вячеславовна являлась координатором ряда международных научно-исследовательских проектов, была научным руководителем международных стажировок студентов, магистрантов и аспирантов в различных лабораториях университетов Франции и Германии.

Результаты научной и педагогической деятельности Надежды Вячеславовны широко известны и признаны научной общественностью. Она является автором более 80 научных публикаций: 2 монографии, 3 учебно-методических пособия, многие из которых опубликованы как в Беларуси, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья (Франции, Германии, Италии, России, Прибалтики, Украины).

Под ее руководством выполнено 3 кандидатских и 5 магистерских диссертаций.

За свой доблестный труд Надежда Вячеславовна отмечена многими наградами – грамотами Национального собрания Республики Беларусь, Министерства здравоохранения и Министерства образования Республики Беларусь, награждена на-

грудным знаком Министерства образования «Отличник образования».

Уход из жизни Гончарова Надежда Вячеславовна – невосполнимая потеря для отечественного образования и науки. Коллеги и друзья приносят искренние соболезнования ее родным, близким и ученикам, разделяя скорбь и тяжесть утраты этого удивительного человека, ученого и педагога.

*Коллектив Международного государственного экологического института им. А. Д. Сахарова БГУ.
Редколлегия журнала Белорусского государственного университета ЭКОЛОГИЯ*

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

<i>Дашкевич Т. В., Богачева Е. С.</i> Безопасность жизнедеятельности человека как способ формирования профессиональных компетенций для целей устойчивого развития.....	4
--	---

ИЗУЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ЭКОСИСТЕМ

<i>Матюшевская Е. В., Киселев В. Н., Яротов А. Е.</i> Адаптация сосны (<i>Pinus sylvestris</i>) к современным экологическим реалиям в Белорусском Полесье	10
<i>Кабаниникова Л. Ф.</i> Прайминг защитных реакций в растениях при патогенезе: приобретенный иммунитет	19

РАДИОЛОГИЯ И РАДИОБИОЛОГИЯ, РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

<i>Вялкина Н. Н., Кадукова Е. М., Надыров Э. А., Шаховская О. В., Трухоневец В. В., Дворник Ю. В., Цуканова Е. В., Медведева Е. А.</i> Защитные свойства водно-этанольного экстракта <i>Hericium erinaceus</i> при комбинированном химически-радиационном поражении в эксперименте	30
--	----

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

<i>Сыса А. Г., Стельмах В. А., Власенко Е. К., Ювс Г. В., Рыбина Т. Н.</i> Токсикологическая характеристика редкоземельных элементов эрбия и европия как ингредиентов биологически активных добавок к пище.....	39
<i>Коктыш И. В., Башура А. М., Коктыш В. Т., Венская Е. И., Скоробогатова А. С.</i> Исследование элементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартрите.....	52
<i>Костецкая Т. В., Батян А. Н., Лемешевский В. О.</i> Развитие и становления науки об опухолях: ключевые аспекты	59
<i>Назарова Е. А., Петровская Е. Г., Сыманович А. А., Гомон А. А., Примакова Е. А., Дедюля Н. И., Федорук Д. А., Яковец Н. М., Кривенко С. И.</i> Повышение эффективности выделения островков лангерганса из поджелудочной железы донора для получения биомедицинского клеточного продукта на их основе	70

ПРОМЫШЛЕННАЯ И АГРАРНАЯ ЭКОЛОГИЯ

<i>Гусакова О. В., Шепелевич В. Г.</i> Сплавы системы Sn-Zn-Bi-Ga для бессвинцовой пайки, полученные высокоскоростным затвердеванием.....	79
<i>Журавская Н. Е.</i> Характеристика связей при эколого-экономическом управлении системами теплоэнергетических объектов с использованием безреагентной подготовки воды.....	86
<i>Баранцева С. Е., Климош Ю. А., Азаренко И. М., Гундилович Н. Н., Поспелов А. В.</i> Теплоизоляционный пористый материал на основе отходов горнодобывающей и металлургической промышленности	91
<i>Мисюченко В. М., Пинчук А. В., Ровенская И. А.</i> Некоторые подходы к оценке качества атмосферного воздуха промышленного города с применением расчета концентрации загрязняющих веществ по валовым выбросам	98

ПАМЯТИ ВЫДАЮЩИХСЯ УЧЕНЫХ

Кундас Семен Петрович (12.04.1953–26.11.2020).....	106
Гончарова Надежда Вячеславовна (25.11.1952 – 26.10.2020)	108

CONTENTS

SOCIAL AND ENVIRONMENTAL PROBLEMS OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT

<i>Dashkevich T. V., Bogacheva E. S.</i> Human life safety as the method for forming professional competencies for sustainable development	4
--	---

THE STUDY AND REHABILITATION OF ECOSYSTEMS

<i>Matsiushevskaya K. V., Kisialiou V. N., Jarotau A. Ya.</i> Adaptation of scots pine (<i>Pinus sylvestris</i>) to modern environmental realities in the Belarusian Polesie	10
<i>Kabashnikava L. F.</i> Priming of defense reaction in plants under patogenesis: Induced immunity	19

RADIOLOGY AND RADIOBIOLOGY, RADIATION SAFETY

<i>Veyalkina N. N., Kadukova A. M., Nadyrov E. A., Shachovskaya O. V., Truchanovets V. V., Dvornik Yu. V., Tsukanova E. V., Miadzvedzeva A. A.</i> Protective properties of water-ethanol extract <i>Heridium erinaceus</i> in combined chemical-radiation injury in experiment	30
---	----

MEDICAL ECOLOGY

<i>Sysa A. G., Stelmakh V. A., Vlasenko E. K., Yuvs G. V., Rybina T. N.</i> Toxicological characteristics of rare earth elements erbium and europium as ingredients of biologically active food additives	39
<i>Koktysh I. V., Bashara A. M., Koktysh V. T., Venskaya E. I., Skarabahatava A. S.</i> Microelement composition investigation in peripheral blood and synovial fluid in osteoarthritis	52
<i>Kasteckaya T. V., Batyan A. N., Lemiasheuski V. O.</i> The development and formation of tumor science: key aspects	59
<i>Nazarova E. A., Petrovskaya E. G., Symanovich A. A., Gomon A. A., Primakova E. A., Dedyulya N. I., Fedoruk D. A., Yakovets N. M., Krivenko S. I.</i> Increasing the efficiency of islets of langerhans' isolation from the donor's pancreas to obtain a biomedical cell product based on them	70

INDUSTRIAL AND AGRICULTURAL ECOLOGY

<i>Gusakova O. V., Shepelevich V. G.</i> Sn-Zn-Bi-Ga system alloys for lead-free soldering, obtained by rapid solidification	79
<i>Zhuravska N. E.</i> Characteristics of relations in ecological-economic control of heat-power objects systems using reagent-free water preparation	86
<i>Barantseva S. E., Klimosh Yu. A., Azaranka I. M., Hundzilovich M. M., Pospelov A. V.</i> Thermal-insulating porous material based on waste of mining and metallurgical industries	91
<i>Misiuchenka V. M., Pinchuk A. V., Rovenskaya I. A.</i> Some approaches to assessing the quality of atmospheric air in an industrial city using the calculation of the pollutants concentration by gross emissions	98

IN MEMORY OF OUTSTANDING SCIENTISTS

Kundas Semen Petrovich (12.04.1953–26.11.2020)	106
Goncharova Nadezhda Viacheslavovna (25.11.1952 – 26.10.2020)	108

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь в Перечень научных изданий для опубликования результатов диссертационных исследований по биологическим, сельскохозяйственным и техническим (экология) наукам.

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

**Журнал Белорусского
государственного университета. Экология.
№ 4. 2020**

Учредитель:
Белорусский государственный университет

Юридический адрес: пр. Независимости, 4,
220030, Минск.

Почтовый адрес: ул. Долгобродская, 23/1,
220070, Минск.

Тел. 398-89-34, 398-93-44.

E-mail: jecology@bsu.by

«Журнал Белорусского государственного
университета. Экология» издается с сентября 2017 г.
До августа 2017 г. выходил под названием
«Экологический вестник»
(ISSN 1994-2087).

Редактор *Л. М. Корневская*
Технический редактор *М. Ю. Мошкова*
Корректор *М. Ю. Мошкова*

Подписано в печать 25.12.2020.
Тираж 100 экз. **Заказ**.

Республиканское унитарное предприятие
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь»
ЛП № 02330/89 от 3 марта 2014.
Ул. Кальварийская, 17, 220004, Минск.

© БГУ, 2020

**Journal
of the Belarusian State University. Ecology.
No. 4. 2020**

Founder:
Belarusian State University

Registered address: 4 Niezaliežnasci Ave.,
220030, Minsk.

Correspondence address: 23/1 Daŭhabrodskaja Str.,
220070, Minsk.

Tel. 398-89-34, 398-93-44.

E-mail: jecology@bsu.by

«Journal of the Belarusian State University. Ecology»
published since September, 2017.
Until August, 2017 named «Ekologičeskii vestnik»
(ISSN 1994-2087).

Editor *L. M. Korenevskaya*
Technical editor *M. Yu. Moshkova*
Proofreader *M. Yu. Moshkova*

Signed print 25.12.2020.
Edition 100 copies. **Order number**.

RUE «Information Computing Center of the Ministry
of Finance of the Republic of Belarus».
License for publishing No. 02330/89, 3 March, 2014.
17 Kalvaryjskaya Str., 220004, Minsk.

© BSU, 2020