

ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
INNOVATIVE DEVELOPMENT CENTER OF EDUCATION AND SCIENCE



**Актуальные вопросы современных
математических и естественных наук**

Выпуск VII

**Сборник научных трудов по итогам
международной научно-практической конференции
(11 марта 2020 г.)**

г. Екатеринбург

2020 г.

**Издатель Инновационный центр развития образования и науки
(ИЦРОН), г. Нижний Новгород**

ISSN: 2587-7895

УДК 50(06)

ББК 2я43

Актуальные вопросы современных математических и естественных наук./
Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции.
№ 7. г. Екатеринбург, 2020 г. 57 с.

Редакционная коллегия:

кандидат биологических наук Благодатнова Анастасия Геннадьевна (г. Новосибирск), кандидат биологических наук Войтка Дмитрий Владимирович (аг. Прилуки), кандидат физико-математических наук, доцент Казьмин Игорь Александрович (г. Ростов-на-Дону), кандидат физико-математических наук, доцент Кайракбаев Аят Крымович (г. Актобе), доктор физико-математических наук, профессор Каленский Александр Васильевич, кандидат биологических наук, доцент Корж Александр Павлович (г. Запорожье), кандидат физико-математических наук Лапушкин Георгий Иванович (г. Долгопрудный), доктор биологических наук Ларионов Максим Викторович (г. Балашов), доктор геолого-минералогических наук, профессор, академик РАН Лебедев Владимир Ильич (г. Кызыл), доктор биологических наук, профессор Лесовская Марина Игоревна (г. Красноярск), кандидат физико-математических наук, доцент Ловягин Юрий Никитич (г. Санкт-Петербург), кандидат физико-математических наук, член-корреспондент Американского института Аэронавтики и Астронавтики (AIAA) Лукин Александр Николаевич (г. Туапсе), кандидат биологических наук Малыгина Наталья Владимировна (г. Екатеринбург), кандидат физико-математических наук Матвеева Юлия Васильевна (г. Саратов), кандидат биологических наук Мошкина Светлана Владимировна (г. Орел), доктор химических наук, профессор Назарбекова Сауле Полатовна (г. Шымкент), доктор биологических наук, профессор Нурбаев Серик Долдашевич (г. Алматы), доктор биологических наук, профессор Околелова Алла Ароновна (г. Волгоград), кандидат физико-математических наук, доцент Седова Наталия Викторовна (г. Тамбов), кандидат биологических наук, профессор РАН Соловьева Анна Геннадьевна (г. Нижний Новгород), кандидат химических наук Туманов Владимир Евгеньевич (г. Черноголовка), кандидат физико-математических наук, доцент Чочиев Тимофей Захарович (г. Владикавказ), кандидат химических наук, профессор Шпейзер Григорий Моисеевич (г. Иркутск).

В сборнике научных трудов по итогам VII Международной научно-практической конференции «**Актуальные вопросы современных математических и естественных наук**» г. Екатеринбург, представлены научные статьи, тезисы, сообщения аспирантов, соискателей ученых степеней, научных сотрудников, докторантов, преподавателей ВУЗов, студентов, практикующих специалистов в области естественных и математических наук Российской Федерации, а также коллег из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных, не подлежащих открытой публикации. Мнение редакционной коллегии может не совпадать с мнением авторов. Материалы размещены в сборнике в авторской правке.

Статьи, принятые к публикации, размещаются в полнотекстовом формате на сайте eLIBRARY.RU.

© ИЦРОН, 2020 г.

© Коллектив авторов

Оглавление

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.00.00)	9
МАТЕМАТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.00)	9
СЕКЦИЯ №1. ВЕЩЕСТВЕННЫЙ, КОМПЛЕКСНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.01)	9
СЕКЦИЯ №2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ, ДИНАМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.02)	9
СЕКЦИЯ №3. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.03)	9
СЕКЦИЯ №4. ГЕОМЕТРИЯ И ТОПОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.04)	9
СЕКЦИЯ №5. ТЕОРИЯ ВЕРОЯТНОСТЕЙ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ СТАТИСТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.05)	9
СЕКЦИЯ №6. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ЛОГИКА, АЛГЕБРА И ТЕОРИЯ ЧИСЕЛ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.06)	9
СЕКЦИЯ №7. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ МАТЕМАТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.07)	9
МЕТОДЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ НЕЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ Ушакова Г.А.	9
СЕКЦИЯ №8. ДИСКРЕТНАЯ МАТЕМАТИКА И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ КИБЕРНЕТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.09)	14
МЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.00)	14
СЕКЦИЯ №9. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.01)	14
СЕКЦИЯ №10. МЕХАНИКА ДЕФОРМИРУЕМОГО ТВЕРДОГО ТЕЛА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.04)	14
СЕКЦИЯ №11. МЕХАНИКА ЖИДКОСТИ, ГАЗА И ПЛАЗМЫ(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.05)	14
СЕКЦИЯ №12. ДИНАМИКА, ПРОЧНОСТЬ МАШИН, ПРИБОРОВ И АППАРАТУРЫ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.06)	14
СЕКЦИЯ №13. БИОМЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.08)	14
АСТРОНОМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.00)	14
СЕКЦИЯ №14. АСТРОМЕТРИЯ И НЕБЕСНАЯ МЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.01)	14

СЕКЦИЯ №15. АСТРОФИЗИКА И ЗВЕЗДНАЯ АСТРОНОМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.02)	14
СЕКЦИЯ №16. ФИЗИКА СОЛНЦА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.03)	14
СЕКЦИЯ №17. ПЛАНЕТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.04)	14
ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.00)	14
СЕКЦИЯ №18. ПРИБОРЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.01)	15
СЕКЦИЯ №19. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.02)	15
СЕКЦИЯ №20. РАДИОФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.03)	15
СЕКЦИЯ №21. ФИЗИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.04)	15
СЕКЦИЯ №22. ОПТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.05)	15
СЕКЦИЯ №23. АКУСТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.06)	15
СЕКЦИЯ №24. ФИЗИКА КОНДЕНСИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.07)	15
СЕКЦИЯ №25. ФИЗИКА ПЛАЗМЫ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.08)	15
СЕКЦИЯ №26. ФИЗИКА НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.09)	15
СЕКЦИЯ №27. ФИЗИКА ПОЛУПРОВОДНИКОВ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.10)	15
СЕКЦИЯ №28. ФИЗИКА МАГНИТНЫХ ЯВЛЕНИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.11)	15
СЕКЦИЯ №29. ЭЛЕКТРОФИЗИКА, ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИЕ УСТАНОВКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.13)	15
СЕКЦИЯ №30. ТЕПЛОФИЗИКА И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ТЕПЛОТЕХНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.14)	15
СЕКЦИЯ №31. ФИЗИКА И ТЕХНОЛОГИЯ НАНОСТРУКТУР, АТОМНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИКА(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.15)	15
СЕКЦИЯ №32. ФИЗИКА АТОМНОГО ЯДРА И ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЧАСТИЦ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.16)	16

СЕКЦИЯ №33. ХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА, ГОРЕНИЕ И ВЗРЫВ, ФИЗИКА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ВЕЩЕСТВА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.17)	16
СЕКЦИЯ №34. КРИСТАЛЛОГРАФИЯ, ФИЗИКА КРИСТАЛЛОВ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.18)	16
СЕКЦИЯ №35. ФИЗИКА ПУЧКОВ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ И УСКОРИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.20)	16
СЕКЦИЯ №36. ЛАЗЕРНАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.21)	16
СЕКЦИЯ №37. ФИЗИКА ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.23)	16
ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.00)	16
СЕКЦИЯ №38. НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.01)	16
СЕКЦИЯ №39. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.02)	16
СЕКЦИЯ №40. ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.03)	16
СЕКЦИЯ №41. ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.04)	16
СЕКЦИЯ №42. ЭЛЕКТРОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.05)	16
СЕКЦИЯ №43. ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.06)	16
СЕКЦИЯ №44. ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.08)	16
СЕКЦИЯ №45. ХИМИЯ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.09)	17
СЕКЦИЯ №46. БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.10)	17
СЕКЦИЯ №47. КОЛЛОИДНАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.11)	17
СЕКЦИЯ №48. БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.12)	17
СЕКЦИЯ №49. НЕФТЕХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.13)	17
СЕКЦИЯ №50. РАДИОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.14)	17
СЕКЦИЯ №51. КИНЕТИКА И КАТАЛИЗ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.15)	17

СЕКЦИЯ №52.	
МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.16)	17
СЕКЦИЯ №53.	
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ И КВАНТОВАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.17)	17
СЕКЦИЯ №54.	
ХИМИЯ ТВЕРДОГО ТЕЛА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.21)	17
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.00.00)	17
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.00)	17
СЕКЦИЯ №55.	
РАДИОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.01)	17
РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ Рыбкина В.Л., Ослина Д.С.	17
СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВНУТРИУТРОБНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Рыбкина В.Л., Синельщикова О.А., Адамова Г.В.	30
СЕКЦИЯ №56.	
БИОФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.02)	35
СЕКЦИЯ №57.	
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.03)	35
СЕКЦИЯ №58.	
БИОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.04)	35
СЕКЦИЯ №59.	
ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ РАСТЕНИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.05)	35
СЕКЦИЯ №60.	
БИОТЕХНОЛОГИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ БИОНАНОТЕХНОЛОГИИ) (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.06)	35
СЕКЦИЯ №61.	
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.07)	35
СЕКЦИЯ №62.	
БИОИНЖЕНЕРИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.08)	35
СЕКЦИЯ №63.	
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.09)	35
ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.00)	35
СЕКЦИЯ № 64.	
БОТАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.01)	35
СЕКЦИЯ № 64.1.	
ОБЩЕЕ ЗЕМЛЕДЕЛИЕ И РАСТЕНИЕВОДСТВО	35
ОБЛЕПИХА КРУШИНОВИДНАЯ (<i>HIPPURHAE RHAMNOIDES L.</i>) – ОСОБО ЦЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ Зубик И. Н., Потапова А. В., Сорокопудов В. Н., Ермаков М. А.	36
СЕКЦИЯ №65.	
ВИРУСОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.02)	39

СЕКЦИЯ №66.	
МИКРОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.03)	39
ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР МЕТОДА В ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ	
Долганова Е.Д.	39
СЕКЦИЯ №67.	
ЗООЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.04)	41
СЕКЦИЯ №68.	
ЭНТОМОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.05)	41
СЕКЦИЯ №69.	
ИХТИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.06)	41
СЕКЦИЯ №70.	
ГЕНЕТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.07)	41
СЕКЦИЯ №71.	
ЭКОЛОГИЯ (ПО ОТРАСЛЯМ) (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.08)	41
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ РЕКИ КУБАНЬ	
В ЧЕРТЕ Г. КРАСНОДАРА	
Болотин С.Н. *, Мнацаканов Р.А. *.....	41
СЕКЦИЯ №72.	
БИОГЕОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.09)	43
СЕКЦИЯ №73.	
ГИДРОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.10)	43
СЕКЦИЯ №74.	
ПАРАЗИТОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.11)	43
СЕКЦИЯ №75.	
МИКОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.12)	44
СЕКЦИЯ №76.	
ПОЧВОВЕДЕНИЕ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.13)	44
СЕКЦИЯ №77.	
БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.14)	44
ФИЗИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.00)	44
СЕКЦИЯ №78.	
ФИЗИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.01)	44
СЕКЦИЯ №79.	
АНТРОПОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.02)	44
СЕКЦИЯ №80.	
ИММУНОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.03)	44
СЕКЦИЯ №81.	
КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ	
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.04)	44
СЕКЦИЯ №82.	
БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ	
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.05)	44
СЕКЦИЯ №83.	
НЕЙРОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.06)	44

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЛИНЕЙНЫХ И НЕЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ Эрастов Е.Р., Кузьмина Д.М., Шарова В.А., Матясова О.М., Малиновкина А.А., Корнилова И.А.	44
ГЕОГРАФИЯ	48
СЕКЦИЯ №84. ФИЗИЧЕСКАЯ ГЕОГРАФИЯ И БИОГЕОГРАФИЯ, ГЕОГРАФИЯ ПОЧВ И ГЕОХИМИЯ ЛАНДШАФТОВ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 25.00.23)	48
СЕКЦИЯ №85. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ, СОЦИАЛЬНАЯ, ПОЛИТИЧЕСКАЯ И РЕКРЕАЦИОННАЯ ГЕОГРАФИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 25.00.24)	48
СЕКЦИЯ №86. ГЕОМОРФОЛОГИЯ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕОГРАФИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 25.00.25)	48
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	48
СЕКЦИЯ №87. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ	48
ПОТОКИ В ЦЕПОЧКЕ ЭНЕРГЕТИКИ: ГИДРО-ЭЛЕКТРОЭНЕРГИЯ И ИНФОРМАЦИЯ Фролов В.А., Герасименко А.А.	48
ГЕОЛОГИЯ	54
СЕКЦИЯ №88. РАЗВИТИЕ ГЕОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ	54
ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ НА 2020 ГОД	55

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.00.00)

МАТЕМАТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.00)

СЕКЦИЯ №1.

**ВЕЩЕСТВЕННЫЙ, КОМПЛЕКСНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.01)**

СЕКЦИЯ №2.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ, ДИНАМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И
ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.02)**

СЕКЦИЯ №3.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.03)

СЕКЦИЯ №4.

ГЕОМЕТРИЯ И ТОПОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.04)

СЕКЦИЯ №5.

**ТЕОРИЯ ВЕРОЯТНОСТЕЙ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ СТАТИСТИКА
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.05)**

СЕКЦИЯ №6.

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ЛОГИКА, АЛГЕБРА И ТЕОРИЯ ЧИСЕЛ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.06)**

СЕКЦИЯ №7.

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ МАТЕМАТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.07)

**МЕТОДЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ
НЕЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ**

Ушакова Г.А.

Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск, Россия

В ходе изучения физических процессов возникает задача аппроксимации функции, заданной таблично, либо значения её были получены опытным путём. Но может быть и так: функция приобрела своё аналитическое выражение, но использование её в полученном виде в дальнейших исследованиях вызывает затруднение. Приходится пренебрегать некоторыми параметрами, чтобы упростить её выражение. Самым простым методом отыскания аппроксимирующей функции является метод наименьших квадратов (МНК), который минимизирует сумму квадратов ошибок [1].

Допустим, в результате эксперимента получена выборка – множество пар свободной переменной x и зависимой переменной y

x_i	x_1	x_2	...	x_m
y_i	y_1	y_2	...	y_m

Заметим, что в качестве значений переменной y могут выступать уже усреднённые значения, т. е. получен анализ корреляционной таблицы.

Графическое изображение точек (x_i, y_i) , $i = 1, \dots, m$, на плоскости позволит сделать предположение об аппроксимирующей функции. Это могут быть функции $y = ax + b, y = ax^2 + bx + c, y = ae^{nx}, y = \frac{a}{x} + b,$

$y = a \ln x + b,$
 $y = \frac{x}{ax+b}$, здесь a, b, c, n – искомые параметры.

Предположим, вид аппроксимирующей функции выбран

$$y = f(x, w_1, w_2, \dots, w_n), \quad (1)$$

тогда обозначим

$\varepsilon_i = f(x_i, w_1, w_2, \dots, w_n) - y_i$ – отклонение эмпирической формулы от исходных данных (x_i, y_i) , $i = 1, \dots, m$. Согласно МНК наилучшими коэффициентами w_1, w_2, \dots, w_n считаются те, для которых сумма квадратов отклонений

$$E(w_1, w_2, \dots, w_n) = \sum_{i=1}^m (f(x_i, w_1, w_2, \dots, w_n) - y_i)^2 = \sum_{i=1}^m \varepsilon_i^2 \quad (2)$$

будет наименьшей. Необходимым условием существования экстремума функции нескольких переменных является нормальная система для определения коэффициентов w_1, w_2, \dots, w_n

$$\begin{cases} \frac{\partial E}{\partial w_1} = 0, \\ \dots \\ \frac{\partial E}{\partial w_n} = 0. \end{cases} \quad (3)$$

Если система (3) имеет единственное решение, то оно будет искомым.

Система (3) упрощается, если эмпирическая функция (1) будет линейной относительно параметров w_1, w_2, \dots, w_n . Действительно, полагая

$$f(x, w_1, w_2, \dots, w_n) = \varphi_0(x) + w_1 \varphi_1(x) + \dots + w_n \varphi_n(x),$$

будем иметь

$$E(w_1, w_2, \dots, w_n) = \sum_{i=1}^m (w_1 \varphi_1(x_i) + \dots + w_n \varphi_n(x_i) - Y_i)^2,$$

где $Y_i = y_i - \varphi_0(x_i)$.

(4)

Тогда нормальная система для параметров w_1, w_2, \dots, w_n примет вид

$$\begin{cases} \frac{1}{2} \frac{\partial E}{\partial w_1} = \sum_{i=1}^m \varphi_1(x_i) (w_1 \varphi_1(x_i) + \dots + w_n \varphi_n(x_i) - Y_i) = 0, \\ \dots \\ \frac{1}{2} \frac{\partial E}{\partial w_n} = \sum_{i=1}^m \varphi_n(x_i) (w_1 \varphi_1(x_i) + \dots + w_n \varphi_n(x_i) - Y_i) = 0. \end{cases} \quad (5)$$

Введём сокращённые обозначения:

$$(\varphi_j, \varphi_k) = \sum_{i=1}^m \varphi_j(x_i) \varphi_k(x_i), \quad (\varphi_j, Y) = \sum_{i=1}^m \varphi_j(x_i) Y_i \quad (6)$$

Тогда систему (5) можно записать в виде

$$\begin{cases} w_1 (\varphi_1, \varphi_1) + w_2 (\varphi_1, \varphi_2) + \dots + w_n (\varphi_1, \varphi_n) = (\varphi_1, Y), \\ \dots \\ w_1 (\varphi_n, \varphi_1) + w_2 (\varphi_n, \varphi_2) + \dots + w_n (\varphi_n, \varphi_n) = (\varphi_n, Y). \end{cases} \quad (7)$$

В том случае, когда эмпирическая функция (1) есть полином степени n

$$f(x, w_1, \dots, w_n) = w_0 + w_1 x + w_2 x^2 + \dots + w_n x^n, \varphi_j(x) = x^j, j = 0, 1, \dots, n, \text{ и если обозначим } (\varphi_j, \varphi_k) =$$

$$\sum_{i=1}^m x_i^{j+k} = [x^{j+k}], \quad (\varphi_j, Y) = \sum_{i=1}^m x_i^j y_i = [x^j y], \text{ и}$$

при $j = 0$ имеем $[x^j y] = [y] = \sum_{i=1}^m y_i$, тогда нормальная система уравнений (7) относительно параметров w_0, w_1, \dots, w_n примет вид:

$$\begin{cases} w_0 n + w_1 [x] + w_2 [x^2] + \dots + w_n [x^n] = [y], \\ w_0 [x] + w_1 [x^2] + w_2 [x^3] + \dots + w_n [x^{n+1}] = [xy], \\ \dots \\ w_0 [x^n] + w_1 [x^{n+1}] + w_2 [x^{n+2}] + \dots + w_n [x^{2n}] = [x^n y]. \end{cases} \quad (8)$$

Преимущество МНК: если сумма квадратов отклонений (2) мала, то сами отклонения ε_i , $i = 1, \dots, m$ также малы по абсолютной величине. МНК применяют тогда, когда необходимо получить точные значения искомых параметров [1].

Для решения системы нелинейных уравнений (1) используют метод Ньютона, который называют методом последовательных приближений [1], [2]. В самом деле, имеем систему

$$f(w) = 0, \quad (9)$$

$$\text{здесь } x = \begin{pmatrix} w_1 \\ \vdots \\ w_n \end{pmatrix}^T, f = \begin{pmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_n \end{pmatrix}.$$

Допустим, найдено p -е приближение $w^{(p)} = (w_1^{(p)}, w_2^{(p)}, \dots, w_n^{(p)})$ одного из изолированных корней $w = (w_1, w_2, \dots, w_n)$ векторного уравнения (9). Тогда точный корень уравнения (9) можно представить в виде $w = w^{(p)} + \varepsilon^{(p)}$,

$$(10)$$

где $\varepsilon^{(p)} = (\varepsilon_1^{(p)}, \varepsilon_2^{(p)}, \dots, \varepsilon_n^{(p)})$ – поправка (погрешность) корня.

Подставляя (10) в векторное уравнение (9), будем иметь

$$f(w^{(p)} + \varepsilon^{(p)}) = 0 \quad (11)$$

Полагая, что $f(x)$ непрерывно дифференцируема в некоторой выпуклой области, содержащей w и $w^{(p)}$, разложим $f(w^{(p)} + \varepsilon^{(p)})$ по степеням малого параметра-вектора $\varepsilon^{(p)}$, ограничиваясь только линейными членами ряда Тейлора. Уравнение (11) примет вид

$$f(w^{(p)} + \varepsilon^{(p)}) = f(w^{(p)}) + f'(w^{(p)}) \cdot \varepsilon^{(p)} = 0, \quad (12)$$

Здесь $f'(x^{(p)})$ – матрица Якоби системы функций f_1, \dots, f_n , а именно,

$$f'(w) = W(w) =$$

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial w_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial w_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial w_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial w_n} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_i}{\partial w_j} \end{pmatrix}, \quad i, j = 1, \dots, n.$$

Система (12) – линейная относительно поправок $\varepsilon_i^{(p)}$, $i = 1, \dots, n$, запишем её в виде

$$f(w^{(p)}) + W(w^{(p)}) \cdot \varepsilon^{(p)} = 0. \quad (13)$$

Полагая, что $W(x^{(p)})$ – неособенная матрица, можно найти поправки $\varepsilon^{(p)}$:

$$\varepsilon^{(p)} = -W^{-1}(w^{(p)}) \cdot f(w^{(p)}).$$

Следовательно, на новом шаге итерации решение исходной системы (9) можно представить, как

$$w^{(p+1)} = w^{(p)} - W^{-1}(w^{(p)}) \cdot f(w^{(p)}), \quad p = 0, 1, \dots$$

За нулевое приближение $w^{(0)}$ можно взять грубое значение искомого корня.

Большим недостатком метода Ньютона считается необходимость вычисления на каждом шаге итерации $W^{-1}(w^{(p)})$.

Если матрица $W^{-1}(w)$ непрерывна в окрестности искомого решения w^* , и начальное приближение $w^{(0)}$ достаточно близко к точному w^* , то приближённо можно положить $W^{-1}(w^{(p)}) \approx W^{-1}(w^{(0)})$. Таким образом, приходим к модифицированному методу Ньютона [1]:

$$w^{(p+1)} = w^{(p)} - W^{-1}(w^{(0)}) \cdot f(w^{(p)}), \quad p = 0, 1, \dots$$

Заметим, что первые приближения метода Ньютона и его модифицированного совпадают. Сходимость и скорость сходимости метода исследована многими математиками, в том числе Канторовичем Л.В. [1] [2].

Рассмотрим решение системы (9) методом скорейшего спуска (метод градиента). Введём функцию

$$U(w) = \sum_{i=1}^n f_{i=1}^2(w) = (f(w), f(w)) \quad (14)$$

Полагаем, что (9) имеет изолированное решение, которое представляет собой точку строгого минимума функции $U(w)$. Тогда задача решения (9) сводится к отысканию минимума функции $U(w)$ в n -мерном пространстве (w_1, \dots, w_n) . Пусть w является корнем (9), а $w^{(0)}$ – его нулевое приближение. Через $w^{(0)}$ проведём поверхность уровня функции $U(w)$. Если $w^{(0)}$ достаточно близко к w , тогда $U(w) = U(w^{(0)})$. Из $w^{(0)}$ перемещаемся по нормали к поверхности уровня $U(w) = U(w^{(0)})$ до тех пор, пока эта нормаль не коснётся в некоторой точке $w^{(1)}$ другой поверхности уровня $U(w) = U(w^{(1)})$. Поскольку $U(w^{(0)}) > U(w^{(1)}) > \dots$, то двигаясь по такому пути приближаемся к точке с наименьшим значением $U(w)$, которая соответствует искомого корню w системы (9).

Формализуем градиентный метод.

$$\text{grad } U = \nabla U = \begin{pmatrix} \frac{\partial U}{\partial w_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial U}{\partial w_n} \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Следуя описанному алгоритму получения нового приближения, запишем рекуррентную формулу

$$w^{(p+1)} = w^{(p)} - \lambda_p \nabla U(w^{(p)}), \quad p = 0, 1, \dots \quad (16)$$

Как определять параметр λ_p ? Рассмотрим скалярную функцию

$$\Phi(\lambda) = U(w^{(p)} - \lambda \nabla U(w^{(p)})) \quad (17)$$

$\Phi(\lambda)$ даёт изменение уровня функции U вдоль соответствующей нормали к поверхности уровня в точке $w^{(p)}$. Множитель $\lambda = \lambda_p$ надо выбрать таким образом, чтобы $\Phi(\lambda)$ имела минимум. Из необходимого условия существования экстремума следует уравнение $\Phi'(\lambda) = 0$, где

$$\frac{d\Phi(\lambda)}{d\lambda} = \frac{d}{d\lambda} \left(U(w^{(p)}) - \lambda \nabla U(w^{(p)}) \right). \quad (18)$$

Наименьший положительный корень λ этого уравнения даст значение λ_p . Полагаем, что λ – малая величина, вторым и высшими порядками которой можно пренебречь. Имеем

$$\Phi(\lambda) = \sum_{i=1}^n f_i^2(w^{(p)} - \lambda \nabla U(w^{(p)})).$$

Разлагаем функции $f_i(w^{(p)} - \lambda \nabla U(w^{(p)}))$ по степеням λ с точностью до линейных членов, получим

$$\Phi(\lambda) = \sum_{i=1}^n \left(f_i(w^{(p)}) - \lambda \frac{\partial f_i(w^{(p)})}{\partial w} \nabla U(w^{(p)}) \right)^2, \text{ здесь}$$

$$\frac{\partial f_i(w)}{\partial w} = \left(\frac{\partial f_i}{\partial w_1}, \dots, \frac{\partial f_i}{\partial w_n} \right).$$

Тогда из уравнения $\Phi'(\lambda) = 0$, которое приобретает вид

$$\Phi'(\lambda) = -2 \sum_{i=1}^n \left(f_i(w^{(p)}) - \lambda \frac{\partial f_i(w^{(p)})}{\partial w} \nabla U(w^{(p)}) \right) \frac{\partial f_i(w^{(p)})}{\partial w} \nabla U(w^{(p)}) = 0.$$

находим $\lambda = \lambda_p$

$$\lambda_p = \frac{\sum_{i=1}^n f_i(w^{(p)}) \cdot \frac{\partial f_i(w^{(p)})}{\partial w} \nabla U(w^{(p)})}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f_i(w^{(p)})}{\partial w} \nabla U(w^{(p)}) \right)^2} = \frac{(f(w^{(p)}), W(w^{(p)}) \cdot \nabla U(w^{(p)}))}{(W(w^{(p)}) \cdot \nabla U(w^{(p)}), W(w^{(p)}) \cdot \nabla U(w^{(p)}))}, \quad (20)$$

где $W(w) = \frac{df}{dw} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial w_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial w_n} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial w_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial w_n} \end{pmatrix}$ – матрица Якоби вектор-функции f .

Рассмотрим, что есть $\frac{\partial U}{\partial w_j}$:

$$\frac{\partial U}{\partial w_j} = \frac{\partial}{\partial w_j} \sum_{i=1}^n (f_i(w))^2 = 2 \sum_{i=1}^n f_i(w) \cdot \frac{\partial f_i(w)}{\partial w_j}. \text{ Тогда } \text{grad} U = \nabla U \text{ примет вид:}$$

$$\nabla U = 2 \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_i(w)}{\partial w_1} \cdot f_i(w) \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_i(w)}{\partial w_n} \cdot f_i(w) \end{pmatrix} = 2W^T(w) \cdot f(w), \quad (21)$$

здесь W^T – транспонированная матрица Якоби. Подставим ∇U в (20), получим

$$\lambda_p = \frac{(f^{(p)}, W_p W_p^T f^{(p)})}{2(W_p W_p^T f^{(p)}, W_p W_p^T f^{(p)})}, \quad (22)$$

здесь введены обозначения $f^{(p)} = f(w^{(p)})$, $W_p = W(w^{(p)})$.

Тогда на очередном шаге итерации приближённое значение корня $w^{(p+1)}$ уравнения (16) системы (9) запишем как

$$w^{(p+1)} = w^{(p)} - \lambda_p W^T(w^{(p)}) \cdot f(w^{(p)}), \quad p = 0, 1, \dots \quad (23)$$

Если предположим, что $f(w)$ в системе (9) дважды дифференцируема в окрестности искомого корня, то получим более точные формулы для вычисления $\Delta w^{(p)}$ – это метод Левенберга-Марквардта [3], который называют комбинацией методов Гаусса-Ньютона и градиентного.

Рассмотрим функционал

$$E(w) = \sum_{i=1}^m (y_i(w) - y_i)^2 = \sum_{i=1}^m (f(w, x_i) - y_i)^2 = \sum_{i=1}^m \varepsilon_i^T(w) \cdot \varepsilon_i(w), \quad (24) \text{ здесь } \varepsilon(w) = (y(w) - y) \text{ – вектор отклонений теории от эксперимента.}$$

Положим, что $E(w)$ дважды дифференцируема в окрестности точки w , ограничимся вторым порядком относительно Δw в представлении ошибки $E(w + \Delta w)$ рядом Тейлора:

$$E(w + \Delta w) \approx E(w) + \Delta E(w) \Delta w + \frac{1}{2} \Delta w^T \nabla^2 E(w) \Delta w, \quad (25)$$

где $\nabla^2 E(w)$ – матрица Гессе $H(w)$

$$H(w) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 f_1}{\partial w_1^2} & \dots & \frac{\partial^2 f_1}{\partial w_1 \partial w_n} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial^2 f_n}{\partial w_n \partial w_1} & \dots & \frac{\partial^2 f_n}{\partial w_n^2} \end{pmatrix}. \quad (26)$$

Определение вектора весовых коэффициентов w^* , доставляющих минимальное значение функционалу (24) с учётом (25) приводит к решению уравнения

$$\nabla E(w) + \nabla^2 E(w)\Delta w = 0, \quad (27)$$

здесь введены следующие обозначения:

$$\nabla E(w) = \frac{\partial \varepsilon(w)}{\partial w} \cdot \varepsilon(w) = \frac{\partial (f(w,x)-y)}{\partial w} \cdot \varepsilon(w) = \frac{\partial f(w,x)}{\partial w} \cdot \varepsilon(w), \quad (28)$$

$$\nabla^2 E(w) = \left(\frac{\partial \varepsilon(w)}{\partial w} \right)^T \cdot \frac{\partial \varepsilon(w)}{\partial w} + \varepsilon(w) \nabla^2 \varepsilon(w). \quad (29)$$

Обозначим $\varepsilon(w) \nabla^2 \varepsilon(w) = S$. Заметим, что матрица S содержит информацию о вторых производных, $\nabla^2 \varepsilon(w)$ – матрица Гессе. Используя параметр λ , который называется коэффициентом затухания Левенберга [4], запишем матрицу S как $S = \varepsilon(w) \nabla^2 \varepsilon(w) = \lambda I$, где I – единичная матрица. Тогда уравнение (27) примет вид

$$J^T \varepsilon(w) + (J^T J + S)\Delta w = 0 \Rightarrow (J^T J + \lambda I)\Delta w = -J^T \varepsilon(w). \quad (30)$$

Обозначим $-J^T \varepsilon(w) = J^T \tilde{\varepsilon}(w)$, где $\tilde{\varepsilon}(w) = (y - y(w))$, тогда

$$\Delta w = (J^T J + \lambda I)^{-1} J^T \tilde{\varepsilon}(w). \quad (31)$$

Параметр λ задаётся на каждой итерации. Он корректирует элементы матрицы $J^T J$, не позволяя ей стать вырожденной. Выбор λ определяет этот метод как комбинацию методов Ньютона ($\lambda = 0$) и наискорейшего спуска [3].

Метод, который применяют для решения задачи оптимизации параметров модели нелинейной регрессии, разработали Левенберг [4] и независимо Марквардт [5].

Метод Левенберга-Марквардта нашёл применение при расчёте системы электроснабжения электрифицированных железных дорог [6], [7]. Здесь возникают задачи определения таких параметров, как мощность тяговых подстанций, оптимальное расстояние между ними, экономическое сечение контактной подвески. Методы расчёта сетей со стационарными нагрузками не могут быть применены для расчёта тяговых сетей, так как здесь происходит непрерывное изменение во времени расположения нагрузок, величины и числа их на зоне питания, проявляется неустойчивый характер графиков нагрузки отдельных элементов системы. Исходными данными расчёта сетей являются график движения поездов, заданный в явном или неявном виде, результаты тяговых расчётов, представленные зависимостями тока поезда и времени его хода в функции пути, а также данные, которые могут быть получены в результате исследования системы на имитационной модели. Метод нашёл применение и в обучении нейронных сетей как метод доверительных интервалов, где в качестве критерия оптимизации используется среднеквадратичная ошибка модели на обучающей выборке [8].

Список литературы

1. Демидович Б.П., Марон И.А. Основы вычислительной математики. М. : Наука. 1966 г., с. 644.
2. Поляк Б.Т. Метод Ньютона и его роль в оптимизации и вычислительной математике. Труды ИСА РАН, т. 28, с. 48-66.
3. Пархоменко С.С., Леденёва Т.М. Обучение нейронных сетей методом Левенберга-Марквардта в условиях большого количества данных. Вестник ВГУ, Серия: Системный анализ и информационные технологии. 2014, №2, с. 98-106.
4. Levenberg K. A method for the solution of certain nonlinear problems in least squares // Quarterly of Applied Mathematics. 1944, #2, p. 164-168.
5. Marquardt D. An algorithm for least squares estimation of nonlinear parameters // SIAM Journal of Applied Mathematics. 1963, 11, p. 431-441.
6. Марквардт К.Г. Электроснабжение электрифицированных железных дорог. М: Транспорт, 1982. – 528 с. (1965. – 464 с.)
7. Марквардт К.Г. О совершенствовании расчётов системы электроснабжения электрических железных дорог // Труды ин-та / Моск. Ин-т инж. Тр-та. – 1970. – Вып. 340. – 4 – 8.
8. <https://habr.com/ru/post/428183/Andrey> Gaskov. Реализация алгоритма Левенберга-Марквардта для оптимизации нейронных сетей на Tensor Flow.

**СЕКЦИЯ №8.
ДИСКРЕТНАЯ МАТЕМАТИКА И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ КИБЕРНЕТИКА
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.01.09)**

МЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.00)

**СЕКЦИЯ №9.
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.01)**

**СЕКЦИЯ №10.
МЕХАНИКА ДЕФОРМИРУЕМОГО ТВЕРДОГО ТЕЛА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
01.02.04)**

**СЕКЦИЯ №11.
МЕХАНИКА ЖИДКОСТИ, ГАЗА И ПЛАЗМЫ(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.05)**

**СЕКЦИЯ №12.
ДИНАМИКА, ПРОЧНОСТЬ МАШИН, ПРИБОРОВ И АППАРАТУРЫ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.06)**

**СЕКЦИЯ №13.
БИОМЕХАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.02.08)**

АСТРОНОМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.00)

**СЕКЦИЯ №14.
АСТРОМЕТРИЯ И НЕБЕСНАЯ МЕХАНИКА(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.01)**

**СЕКЦИЯ №15.
АСТРОФИЗИКА И ЗВЕЗДНАЯ АСТРОНОМИЯ(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.02)**

**СЕКЦИЯ №16.
ФИЗИКА СОЛНЦА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.03)**

**СЕКЦИЯ №17.
ПЛАНЕТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.03.04)**

ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.00)

- СЕКЦИЯ №18.
ПРИБОРЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИКИ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.01)**
- СЕКЦИЯ №19.
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.02)**
- СЕКЦИЯ №20.
РАДИОФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.03)**
- СЕКЦИЯ №21.
ФИЗИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.04)**
- СЕКЦИЯ №22.
ОПТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.05)**
- СЕКЦИЯ №23.
АКУСТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.06)**
- СЕКЦИЯ №24.
ФИЗИКА КОНДЕНСИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.07)**
- СЕКЦИЯ №25.
ФИЗИКА ПЛАЗМЫ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.08)**
- СЕКЦИЯ №26.
ФИЗИКА НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.09)**
- СЕКЦИЯ №27.
ФИЗИКА ПОЛУПРОВОДНИКОВ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.10)**
- СЕКЦИЯ №28.
ФИЗИКА МАГНИТНЫХ ЯВЛЕНИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.11)**
- СЕКЦИЯ №29.
ЭЛЕКТРОФИЗИКА, ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИЕ УСТАНОВКИ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.13)**
- СЕКЦИЯ №30.
ТЕПЛОФИЗИКА И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ТЕПЛОТЕХНИКА
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.14)**
- СЕКЦИЯ №31.
ФИЗИКА И ТЕХНОЛОГИЯ НАНОСТРУКТУР,
АТОМНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.15)**

**СЕКЦИЯ №32.
ФИЗИКА АТОМНОГО ЯДРА И ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЧАСТИЦ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.16)**

**СЕКЦИЯ №33.
ХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА, ГОРЕНИЕ И ВЗРЫВ, ФИЗИКА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ
СОСТОЯНИЙ ВЕЩЕСТВА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.17)**

**СЕКЦИЯ №34.
КРИСТАЛЛОГРАФИЯ, ФИЗИКА КРИСТАЛЛОВ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.18)**

**СЕКЦИЯ №35.
ФИЗИКА ПУЧКОВ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ УСКОРИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.20)**

**СЕКЦИЯ №36.
ЛАЗЕРНАЯ ФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.21)**

**СЕКЦИЯ №37.
ФИЗИКА ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 01.04.23)**

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.00)

**СЕКЦИЯ №38.
НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.01)**

**СЕКЦИЯ №39.
АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.02)**

**СЕКЦИЯ №40.
ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.03)**

**СЕКЦИЯ №41.
ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.04)**

**СЕКЦИЯ №42.
ЭЛЕКТРОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.05)**

**СЕКЦИЯ №43.
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.06)**

**СЕКЦИЯ №44.
ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.08)**

- СЕКЦИЯ №45.
ХИМИЯ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.09)**
- СЕКЦИЯ №46.
БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.10)**
- СЕКЦИЯ №47.
КОЛЛОИДНАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.11)**
- СЕКЦИЯ №48.
БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.12)**
- СЕКЦИЯ №49.
НЕФТЕХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.13)**
- СЕКЦИЯ №50.
РАДИОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.14)**
- СЕКЦИЯ №51.
КИНЕТИКА И КАТАЛИЗ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.15)**
- СЕКЦИЯ №52.
МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.16)**
- СЕКЦИЯ №53.
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ И КВАНТОВАЯ ХИМИЯ(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.17)**
- СЕКЦИЯ №54.
ХИМИЯ ТВЕРДОГО ТЕЛА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 02.00.21)**
- БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.00.00)**
- ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.00)**
- СЕКЦИЯ №55.
РАДИОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.01)**

**РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ
И МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ**

Рыбкина В.Л., Ослина Д.С.

ФГУП Южно-Уральский институт биофизики, г. Озерск

Введение

Известно, что между состоянием иммунной системы и развитием злокачественных новообразований (ЗНО) существует тесная связь, о чем свидетельствуют следующие факты:

- повышенная заболеваемость ЗНО среди лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- повышенная частота возникновения ЗНО в пожилом и старческом возрасте, для которых характерна пониженная активность иммунной системы;
- наличие у больных с ЗНО специфических противовирусных антител и лимфоцитов-киллеров, сенсibilизированных к опухолевым антигенам;
- возможность экспериментального воспроизведения иммунитета к опухолям за счет введения антигенов или противоопухолевых антител, а также возникновения ЗНО при искусственном подавлении иммунитета [110].

Иммунная система осуществляет надзор за генетическим постоянством внутренней среды организма путем элиминации чужеродных и своих измененных молекул и клеток, тем самым обеспечивая устойчивость организма к злокачественным новообразованиям (ЗНО). Ионизирующее излучение является мутагеном и может в сочетании с другими внешними и внутренними факторами вызвать раковую трансформацию клеток. Кроме того, оно может оказывать отрицательное воздействие на иммунную систему – главный элемент защиты организма от канцерогенеза. В результате, развитие ЗНО после облучения представляет собой очень сложный, окончательно непознанный процесс.

В настоящее время известно, что раковые клетки распознаются иммунной системой из-за различий в антигенной структуре нормальных и опухолевых клеток. Согласно господствующей в настоящее время гипотезе, иммунное редактирование состоит из трех периодов. Первый период – элиминация – это время, когда осуществляется эффективный иммунный надзор и измененные клетки удаляются. Затем следует фаза равновесия, когда опухолевые клетки не удаляются иммунной системой, но при этом не размножаются. Эта фаза является наиболее продолжительной, она может длиться годами. Третья фаза – это ускользание от иммунного надзора, когда опухолевые клетки начинают размножаться [31].

Механизмы, позволяющие раковым клеткам избежать уничтожения иммунной системой, включают супрессию иммунной системы опухолевыми клетками или генетические изменения, которые вызывают иммуносупрессию. Одним из таких механизмов является способность раковых клеток экспрессировать на своей поверхности молекулы иммунологических чекпойнтов, подобные тем, что находятся на нормальных клетках, что подавляет Т-клетки, и позволяет опухоли избегать атаки иммунной системы [10].

1. Клетки, участвующие в иммунной защите против злокачественных новообразований

Ответ иммунной системы против опухоли обеспечивается координированной активностью многих типов клеток:

- клетками адаптивного иммунитета: CD8⁺-Т-лимфоцитами, дифференцирующимися в цитотоксические Т-лимфоциты; В-клетками, вырабатывающими противоопухолевые антитела; CD4⁺-Т-лимфоцитами, которые оказывают помощь В-клеткам и CD8⁺-Т-лимфоцитам, а также могут в некоторых случаях играть роль цитотоксических лимфоцитов (CTL) [71];
- клетками врожденного иммунитета: естественные киллеры, макрофаги, моноциты, дендритные клетки (ДК), эозинофилы, тучные клетки (ТК), тромбоциты, нейтрофилы и др.;
- «промежуточными» клетками ($\gamma\delta$ Т-клетками).

1.1 Т-лимфоциты являются компонентами адаптивной иммунной системы, которые действуют как регуляторы или эффекторы иммунитета. Т-клетки могут приобретать регуляторный или эффекторный фенотип, оказывая про- или противовоспалительный эффект. [85]. Опухоль-ассоциированные Т-лимфоциты (tumor-associated T-lymphocytes, TATs) интенсивно изучаются при различных типах опухолей [18]. В ранней стадии развития опухоли, когда продуцируется достаточное количество иммуногенных антигенов, наивные Т-клетки примигрируют в дренирующих лимфоузлах, затем активируются и мигрируют в опухоль. Там они осуществляют защитный эффекторный иммунный ответ, удаляя иммуногенные раковые клетки. Гистопатологический анализ опухолей человека показал, что TATs находятся в инвазивной части опухоли и также преобладают в ее гипоксическом ядре [42]. Высокий уровень TATs в инфильтрате опухоли связан с благоприятным прогнозом при меланоме, раке молочной железы, легкого, яичников, толстой и прямой кишки, почек, простаты и желудка [43].

Каким образом некоторые злокачественные клетки преодолевают атаку эффекторных Т-клеток? Исследования пациентов и мышинные модели позволяют предположить, что раковые клетки используют иммуносупрессивные свойства Т-клеток, ухудшая эффекторные функции противоопухолевых Т-клеток, такие как их способность к инфильтрации опухоли, выживаемость, пролиферацию и цитотоксичность [29]. Широко известно, что в Т-зависимом процессе большинство опухолевых клеток, экспрессирующих высоко иммуногенные антигены, распознаются и уничтожаются на ранних стадиях развития опухоли [55]. Менее иммуногенные раковые клетки ускользают от иммунного контроля Т-клеток и выживают. Этот процесс называют иммунным редактированием

[90]. Финальный исход состоит в том, что выжившие раковые клетки приобретают иммунорезистентный фенотип. Параллельно, при развитии опухоли, раковые клетки вырабатывают механизмы, имитирующие периферическую толерантность, которые способны предотвратить местный цитотоксический ответ эффекторных Т-клеток также, как и других клеток, таких как ассоциированные с опухолью макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs), естественные киллеры (NK) и ассоциированные с опухолью нейтрофилы (tumor-associated neutrophils, TANs) [66]. В иммунном гомеостазе ключевым механизмом периферической толерантности является регуляция эффекторного Т-клеточного ответа через иммунные чекпойнты на цитотоксических Т-лимфоцитах и активированных CD4+ Т-клетках для защиты тканей от воспалительного повреждения. Две наиболее хорошо исследованы из них – это молекулы чекпойнтов CTLA-4 и PD-1, которые действуют как отрицательные регуляторы Т-клеточных функций и связаны с ускользанием от иммунного надзора при раке [68]. По мере роста опухоли и изменения ее микроокружения, продуцируются ее новые антигены, и способность иммунной системы примировать новый репертуар Т-клеток снижается.

1.1.1 CD8+Т-клетки являются основными противоопухолевыми клетками. В процессе примирования и активации антигенпрезентирующими клетками CD8+ Т-клетки дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и посредством экзоцитоза перфорин- и гранзим-содержащих гранул, осуществляют эффективную атаку на опухоль, приводящую к прямому разрушению опухолевых клеток [17]. Присутствие в опухоли инфильтрирующих CD8+ Т-клеток и Th-1 цитокинов коррелирует с благоприятным прогнозом при многих опухолях [23]. Наивные CD8+Т-клетки взаимодействуют с опухолевым антигеном, экспрессированным на поверхности зрелых дендритных клеток (ДК), в лимфоузлах, дренирующих опухоль, либо мигрируя в регионарные лимфоузлы [64].

CD8+Т-лимфоциты вырабатывают интерлейкин-2 и IFN- γ [79], однако существуют субпопуляции CD8+Т-клеток, вырабатывающие IL-4/IL-5, а также IL-17. Эти субпопуляции CD8+Т-клеток, по аналогии с соответствующими субпопуляциями Т-хелперов, называют Тc1, Тc2 и Тc17. Цитокины, вырабатываемые Th1/Тc1-клетками (в особенности IFN- γ), способствуют отторжению опухоли; Th2/Th2-цитокины, напротив, способствуют опухолевому росту [110].

При опухолевом росте полного уничтожения опухолевых клеток не происходит, что приводит к постоянной активации CD8+Т-клеток, специфичных к антигенам опухоли. Это способствует накоплению эффекторных CD8+CD28–CCR7– клеток, отличающихся снижением выработки IL-2, повышением выработки IFN- γ , повышенной цитотоксичностью и снижением способности к размножению; в результате происходит апоптоз истощенных Т-клеток [99].

Несмотря на присутствие инфильтрирующих лимфоцитов, опухоль, как правило, продолжает расти. Это указывает на наличие местных механизмов, препятствующих эффекторной фазе Т-клеточного ответа. К ним можно отнести изменение антигенной структуры опухоли, экспрессию поверхностных молекул и растворимых медиаторов, вызывающих апоптоз или анергию эффекторных Т-клеток. Сигналы, подавляющие эффекторные Т-лимфоциты, могут продуцироваться как опухолевыми клетками, так и клетками инфильтрата, в частности Тreg-клеткам и миелоидные супрессорные клетки (МСК).

При раке CD8+ Т-клетки подвергаются постоянному антигенному воздействию. Это избыточное количество сигналов часто приводит CD8+ Т-клетки к постепенной утрате Т-клеточной функции – состоянию, называемому истощением. Истощенные Т-клетки характеризуются прогрессивной потерей эффекторных функций (продукции цитокинов и функции киллинга), экспрессией множества ингибирующих рецепторов (таких как PD-1 и LAG3), нарушением метаболизма, слабой активацией клеток памяти, гомеостатической пролиферацией. Эти измененные функции тесно связаны с изменением транскрипционной программы и эпигенетического ландшафта, что позволяет четко отличить истощенные Т-клетки от нормальных эффекторов и Т-клеток памяти. Истощение Т-клеток сопряжено с неэффективным контролем персистирующих инфекций и рака [44].

Не выявлено различий в уровне экспрессии CD8+ при сопоставлении с контрольной группой в крови у работников, контактировавших с аэрозолями плутония [114, 116], у сотрудников ГНЦ ФЭИ (Государственного научного центра физико-энергетического института, г. Обнинск) и Селлафилда [72], у работников ГХК (Горнохимического комбината, г. Железногорск) [112]. Следует отметить, что во всех случаях накопленные дозы внешнего гамма-облучения не превышали 1 Зв. Однако у лиц с альфа-активностью более 1,48 кБк [114] и среди работников старше 40 лет [112] была отмечена тенденция к повышению экспрессии этого кластера дифференцировки.

У рентгенологов, которые подвергаются воздействию малых доз ионизирующего излучения, уровень экспрессии CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами не отличался от контроля [36].

При исследовании иммунного статуса у населения, проживающего после аварии на ЧАЭС на загрязненных радионуклидами территориях (5 – 40 Ки/км²) отмечено повышение экспрессии CD8+ Т-лимфоцитами через 7 – 8

лет после начала радиационного воздействия [72]. Понижение содержания Т- цитотоксических лимфоцитов было отмечено также у лиц, проживающих в районе Three Mile Island (ТМИ) [58] и у населения, проживающего в Алтайском крае и подвергавшегося воздействию ионизирующего излучения в результате испытаний ядерных зарядов на Семипалатинском полигоне [118]. У жителей прибрежных сёл реки Теча через 53 – 56 лет после начала облучения при средней дозе облучения на красный костный мозг $0,69 \pm 0,03$ Зв ($0,01 - 1,39$ Зв) выявлено повышение экспрессии CD8⁺ лимфоцитами по отношению к группе сравнения [102].

Литературные данные свидетельствуют о том, что количество CD8⁺ лимфоцитов при хроническом облучении либо увеличивается, либо существенно не меняется. Функциональное же состояние клеток адаптивного иммунитета, осуществляющих борьбу с ЗНО, еще предстоит исследовать.

1.1.2 CD4⁺-Т-хелперы 1 (Th-1) посредством секреции больших количеств провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, TNF- α , and IFN- γ , способствуют не только примированию и активации цитотоксических Т-лимфоцитов, но также противоопухолевой активности макрофагов и естественных киллеров (NK) и в целом усилению презентации опухолевых антигенов [82]. Отрицательный эффект оказывает активация Т-хелперов по Th2-типу, поскольку Th2-цитокины (в частности, IL-4) способны как активировать миелоидные клетки, так и вызывать активацию макрофагов по альтернативному типу, не способствующему отторжению опухоли [24]. Описано прямое цитотоксическое влияние CD4⁺-Т-лимфоцитов на опухоль [86].

У работников ГХК [112] и Селлафилда [72] не выявлено различий в экспрессии CD4⁺ при сопоставлении с соответствующим показателем у лиц, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения. У лиц, работающих на объектах по уничтожению ядерного оружия в течение четырёх лет, была отмечена тенденция к повышению уровня экспрессии CD4⁺ [25]. В группе работников ПО «Маяк», подвергшихся внешнему гамма-облучению, было понижено относительное содержание Т-хелперов по сравнению с контролем и группой лиц, подвергшихся сочетанному облучению [76, 77]. У рентгенологов, по одним данным, не обнаружено изменений в экспрессии CD4⁺ Т-лимфоцитами [36], по другим – экспрессия этого кластера дифференцировки была ниже по сравнению с соответствующим показателем лиц контрольной группы [25]. У населения, проживающего на загрязнённых после аварии на ЧАЭС территориях через 7 – 8 лет [117], и у жителей прибрежных сёл реки Теча, через 53 – 56 лет после начала облучения, отмечено снижение уровня экспрессии CD4⁺ Т-клетками после начала воздействия [102]. Судя по имеющимся данным, в некоторых группах лиц, подвергшихся хроническому облучению, противоопухолевая иммунная защита может страдать из-за сниженного количества CD4⁺ лимфоцитов.

1.2 NKT-клетки – необычная субпопуляция Т-клеток – имеет некоторые общие черты с NK-клетками, одной из которых является активация в отсутствие стимуляции Т-клеточного рецептора. Во время активации, NKT-клетки секретируют эффекторные цитокины, такие как IFN- γ , IL-4, и IL-17 [49]. В клетках рака молочной железы сниженная регуляция CD1d вела к снижению опосредованной NKT-клетками цитотоксичности и развитию метастазов [35].

Относительное содержание NKT-лимфоцитов при профессиональном хроническом облучении было повышено, оно увеличивалось с увеличением дозы внутреннего альфа-облучения на красный костный мозг от инкорпорированного плутония [76, 77].

1.3 В-клетки. Роль В-лимфоцитов в раковой прогрессии понятна меньше, чем Т-клеток. Накапливаются данные, указывающие, что В-лимфоциты способствуют опухолевому росту [16]. Были описаны различные механизмы для объяснения туморогенной роли В-лимфоцитов, от иммуносупрессии через секрецию IL-10 [78] и TGF β [65] до прямой стимуляции пролиферации опухолевых клеток IL-35, продуцируемым В-клетками, при опухоли поджелудочной железы человека [69]. Также, посредством отложения иммуноглобулинов в опухоли, В-клетки стимулируют ангиогенез и хроническое воспаление [2].

Относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов не отличалось от контроля у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению [76, 77].

1.4 NK-клетки относятся к врожденному иммунитету и являются важнейшим компонентом защиты организма от ЗНО [38]. NK-клетки экспрессируют на своей поверхности большой набор ингибирующих и стимулирующих рецепторов, используемых для иммунного надзора. Мишенью ингибирующих рецепторов являются раковые клетки, у которых отсутствует экспрессия антигенов гистосовместимости 1 класса [54]. Напротив, в здоровых клетках, связывание молекул главного комплекса гистосовместимости 1 класса с их рецепторами на NK-клетках оказывает выраженный подавляющий эффект на функцию NK-клеток [48]. При активации, NK-клетки убивают опухолевую клетку, в основном освобождая цитотоксический перфорин [94] и гранзим, элиминируя опухолевые клетки, а также запуская апоптотические процессы в опухолевых клетках посредством выделения TNF α или через прямой межклеточный контакт посредством активации TRAIL и FASL путей. NK-клетки привлекаются в большие солидные опухоли продуцируемым опухолью IL-15, где они успешно

элиминируют опухоль [50]. Рецептор естественной цитотоксичности NKp46 и ингибирующий рецептор Lu49 на NK-клетках предотвращают рост метастазов в моделях меланомы, рака легкого, и фибросаркомы [3].

У работников плутониевого производства [106, 116] и у работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному облучению [76, 77], обнаружено превышение относительного содержания NK (CD16+) по сравнению с контролем. У работников основного производства ГХК разного возраста и у сотрудников ГНЦ ФЭИ при сравнении с контрольной группой, не выявлено значимых различий в экспрессии кластеров дифференцировки CD3-CD16+CD56+ [116]. Снижение уровня экспрессии CD16 было выявлено у лиц, работавших на объектах по уничтожению ядерного оружия в течение четырёх лет [113]. Через 10 – 14 лет после прекращения радиационного воздействия, по данным одних авторов, наблюдалось значимое снижение экспрессии CD16 [45]; другие напротив, находили повышение CD3-CD16+CD56+ клеток [46] или установление показателей CD16+ на уровне одновозрастного контроля [111]. У лиц, проживавших в районе Three Mile Island (TMI), через 9 – 10 лет после аварии [58] и у населения Челябинской области, проживающего на территории, загрязнённой радионуклидами, через 50 лет от начала облучения [102] было зарегистрировано снижение экспрессии CD16 натуральными киллерными клетками.

1.5 *Нейтрофилы* также играют активную роль в элиминации злокачественных клеток, воздействуя на опухоль путем цитотоксического, цитостатического действия и фагоцитоза [105, 107]. Основными цитотоксическими факторами нейтрофилов являются активные формы кислорода и антимикробные пептиды и белки (α -дефензины, кателицидин). Однако при опухолевом росте возможна функциональная несостоятельность полиморфноядерных лейкоцитов [104]. Так, при опухолях головного мозга снижена фагоцитарная активность нейтрофилов [115].

У пациентов, больных раком, содержание ассоциированных с опухолью нейтрофилов (tumor-associated neutrophils, TANs), а также высокие уровни нейтрофилии и /или высокое соотношение лимфоциты/нейтрофилы связаны с плохим прогнозом при различных опухолях [19]. Было сделано предположение, что нейтрофилы состоят из двух различных субпопуляций, названных “N1” и “N2,” для характеристики опухолевых и противоопухолевых популяций соответственно [22]. Эта парадигма остается предметом дебатов из-за отсутствия специфических маркеров для идентификации этих двух популяций. Однако ясно, что TANs обладают функциональной гетерогенностью. Рекрутирование TANs в микроокружение опухоли происходит в основном посредством CXCR2 лигандов, таких как CXCL1, CXCL2 и CXCL5 [40], секретируемых раковыми и стромальными клетками; TGF- β также ассоциируется с рекрутированием и репрограммированием в опухолевые TANs [22]. В моделях ксенотрансплантатов меланомы и рака легкого, TANs, экспрессирующие рецепторы к фактору роста гепатоцитов (с-MET), играют важную противоопухолевую и антиметастатическую роль. Примечательно, что экспрессия с-MET индуцируется фактором некроза опухолей α (TNF α) [21]; похоже, что NK и эффекторные T-клетки являются источниками TNF- α в микроокружении опухоли. Также, при колоректальном раке человека, высокие уровни CD66b+ TANs ассоциировались с лучшим прогнозом, усиливая опухолецидную способность CD8+ T-клеток [27]. Напротив, TANs вносят вклад в развитие воспаления во время возникновения и прогрессии опухоли и способствуют опухолевому росту [9]. Также эластаза нейтрофилов действует как мощный эластолитический фермент, который выделяясь в месте воспаления, способствует инвазии опухолевых клеток, ангиогенезу, и пролиферации опухолевых клеток [26]. Более того, TANs вносят вклад в опухолевый ангиогенез путем секреции матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и сосудистого фактора роста VEGF [83]. При раке желудка TANs индуцируют прямую иммуносупрессию T-клеток путем экспрессии PD-L1, индуцированной образованном в опухоли фактором роста гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) [96]. Предполагается, что нейтрофилы являются первыми клетками в легочной метастатической нише, поддерживая диссеминацию раковых клеток [98]. Более того, в ответ на секрецию IL-7 γ δT-клетками, нейтрофилы привлекаются в легкие, где они поддерживают выживание и пролиферацию диссеминированных раковых клеток посредством подавления эффекторных CD8+ T-клеток [12]. Эти результаты показывают, что опухолевые и противоопухолевые функции TANs сильно зависят от окружающих условий и, похоже, от взаимодействия с другими иммунными клетками. В последние годы, присутствие NETs (neutrophil extracellular traps) в опухолевом микроокружении связывают с раковой прогрессией [91]. NETs – это внеклеточные образования, выделяемые нейтрофилами, состоящие в основном из хроматина, протеаз (таких как эластаза катепсин G, и MMP-9) и внутриклеточных белков, которые иммобилизуют патогены для их последующей элиминации [67]. Увеличение образования NETs коррелировало с развитием метастазов при раках толстой кишки после операции [91]. Вдобавок, NETs захватывают в ловушку циркулирующие раковые клетки, увеличивая адгезию синусов печени, что способствует колонизации ими печеночной паренхимы [14]. NETs играют опухолевую роль, напрямую активируя содержащиеся в NET протеазы, а также удерживая раковые клетки на месте, способствуя концентрации и локализации раковых эффекторов, что приводит к

повышенной деградации внеклеточного матрикса, миграции и инвазии [13]. Растет понимание того, что нейтрофилы – это важные игроки на различных этапах раковой прогрессии; однако, необходимо охарактеризовать их фенотипическую гетерогенность, принимая во внимание тот факт, что они являются наиболее многочисленными иммунными клетками в кровотоке.

Относительное и абсолютное содержание нейтрофилов у лиц, подвергшихся хроническому внешнему облучению в суммарной дозе более 3 Гр, было повышено по сравнению с контролем. Учитывая неоднозначную роль нейтрофилов в канцерогенезе, для оценки иммуномодулирующей роли облучения в канцерогенезе лиц, подвергшихся облучению, необходимы дальнейшие исследования [109].

1.6 Макрофаги. Активированные макрофаги могут проявлять провоспалительную активность (клетки M1-типа, в которые макрофаги дифференцируются под действием LPS и IFN γ) или противовоспалительную (тип M2, в ответ на IL-4 или IL-13) [53]. В ходе карциногенеза противоопухолевые макрофаги дифференцируются преимущественно в клетки типа M1, что позволяет им элиминировать иммуногенные клетки опухоли. С ростом опухоли, опухолевое микроокружение вызывает дифференцировку ассоциированных с опухолью макрофагов (tumor-associated macrophages, TAMs) в клетки M2-типа с проонкогенной активностью [53]. TAMs способствуют прогрессии опухоли различными способами: например, они стимулируют ангиогенез или лимфангиогенез, пролиферацию клеток опухоли и эпителиально-мезенхимальный переход, способствуют трансформации экстрацеллюлярного матрикса и метастазированию и вызывают иммуносупрессию противоопухолевых иммунных клеток [53].

В соответствующих условиях TAMs могут секретировать цитокины, например IL-10 [61] и TGF- β [57], которые вызывают иммуносупрессию, снижая активность эффекторных Т-клеток и ингибируя созревание дендритных клеток [75]. TAMs также могут напрямую стимулировать пролиферацию опухолевых клеток, секретировав эпидермальный фактор роста (EGF) [63], поддерживать опухолевый ангиогенез, вырабатывая VEGF [84], и трансформировать экстрацеллюлярный матрикс, секретировав металлопротеиназы (MMPs) [41]. Например, вырабатываемая макрофагами MMP-9 стимулирует онкогенез и ангиогенез [37]. Хотя TAMs играют преимущественно проонкогенную роль, в некоторых случаях они могут проявлять и противоопухолевую активность. Например, так называемые NR4A1+ «патрулирующие» моноциты, которые в обычных условиях локализованы в микроциркуляторном русле различных органов, могут подавлять метастазы в легких мышей линии MMTV-PyMT, напрямую индуцируя проникновение NK-клеток в очаг метастаза [32]. Кроме того, TAMs опосредуют противоопухолевые и антиметастатические эффекты ингибитора гистоновой деацетилазы TMP195, под действием которой TAMs приобретают фенотип активно фагоцитирующих клеток [30].

Подобно другим ассоциированным с опухолью иммунным клеткам, TAMs обнаруживаются преимущественно в первичных опухолях. Тем не менее, все очевиднее становится как активирующая, так и тормозящая роль макрофагов в каскаде реакций, сопровождающих метастазирование. В экспериментальных моделях с ксенотрансплантатами рака молочной железы, TAMs регулируют инвазию стромы и интраваскюляцию раковых клеток посредством межклеточных контактов [74].

Клетки опухоли и эндотелия секретируют CCR2, привлекая в очаги метастазирования циркулирующие CCR2+ моноциты, активируя метастатическое обсеменение [87]. У мышей линии MMTV-PyMT ассоциированные с метастазированием макрофаги Tie2+ (metastasis-associated macrophages, MAMs) усиливают ангиогенез и раковую пролиферацию, в то время как подавление ангиогенеза посредством блокирования ангиопоэтина-2 уменьшает метастатический груз и приводит к регрессии уже выявленных метастазов [56].

У мутантных по гену KRAS мышей, используемых в моделях рака поджелудочной железы, экзосомы, выделенные из опухолевых очагов, индуцируют активацию клеток Купфера (резидентных тканевых макрофагов), что формирует преметастатическое воспалительное микроокружение в печени. Затем в печени происходит арест клеточного цикла в макрофагах и нейтрофилах костномозгового происхождения, что приводит к прометастатическим эффектам, обратимым в случае разрушения (аблиции) макрофагов [15].

TAMs внедряются в опухолевый очаг под действием целого ряда хемокинов, например, CCL2, VEGF, CCL5, и CSF1. Известно, что VEGF обладает проангиогенным и прораковым действием, например, разрушение VEGF в моноцитах уменьшает количество метастазов в экспериментальных моделях метастазов рака молочной железы [70]. Роль CCL2 пока является предметом дискуссий, поскольку проведенные исследования продемонстрировали противоречивые результаты [5, 28, 51, 70, 89]. Ингибирование CCL2 в ходе ксенотрансплантации на сингенных моделях рака молочной железы приводит к росту метастазов и повышенной смертности [5], в то время как полученный из опухолевого очага CCL2 индуцирует антиметастатическую активность нейтрофилов у мышей линии MMTV-PyMT, что приводит к ингибированию метастатического

обсеменения в преметастатических легких [28]. Более того, повышенное содержание CCL2 в 4T1 модели рака молочной железы тормозит распространение метастазов в костном мозге и легких [89].

В экспериментах, построенных с использованием таких моделей как MMTV-PyMT-мышь или ксенотрансплантация рака молочной железы, высокая экспрессия CCL2 коррелирует с инфильтрацией CCL2-макрофагов в первичные опухоли и очаги метастазирования, включая легкие и кости, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [51, 70]. Такие явные противоречия нельзя объяснить исключительно генетическими различиями между используемыми доклиническими моделями. Вероятно, они свидетельствуют о комплексной роли CCR2 в микроокружении опухоли и гетерогенности фенотипов CCR2+ TAMs/MAMs. Такая двойственность вынуждает тщательно проверять достоверность полученных результатов на более надежных моделях, которые больше подходят для описания человеческих опухолей, например, PDX-модели (пациентоподобные опухолевые модели, *humanized patient-derived xenograft models*), чтобы на клеточном уровне выявить различия между TAMs/MAMs в опухолях человека. Подобным же образом, хотя представление о макрофагах M1-типа/M2-типа оказалось вполне применимым, результаты транскриптомного анализа показывают, что, вероятно, существует целый спектр дифференцированных TAMs/MAMs, и принятая в настоящее время модель слишком упрощена [101].

1.7 Дендритные клетки (ДК) – это специализированные антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые осуществляют связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. Они способны представлять эндогенные и экзогенные антигены Т-клеткам совместно с антигенами гистосовместимости. За исключением паренхимы мозга, ДК расположены во всех тканях тела [60]. Во время развития опухоли ДК примиряют наивные Т-клетки и Т-клетки памяти и, в зависимости от воспалительного контекста и костимулирующих сигналов, презентация антигена может закончиться антигенной толерантностью или примирением и запуском ответа эффекторных Т-лимфоцитов. Инфильтрирующие опухоль ДК были описаны при многих типах рака [92], и, хотя их активность необходима для осуществления функции Т-клеток во время раковой прогрессии, роль ДК в раковой прогрессии остается недостаточно изученной. На модели мышей с отсутствием CD8a+ ДК показано нарушенное отторжение опухоли, опосредованное CD4+ и CD8+Т-клетками [34]. Этот противоопухолевый эффект D8a+ ДК, примиряющих эффекторные Т-клетки зависит от продукции интерферона 1 типа [17]. CD103+ ДК играют критическую роль в презентации опухолевых антигенов на трансгенных ксенотранспланционных мышинных моделях меланомы и рака молочных желез и шейки матки [73]. Во время противоопухолевого эффекта, индуцированного химиотерапией, повреждающие сигналы, высвобождающиеся некротическими клетками, индуцируют рекрутирование миелоидных клеток; за этим следует локальная дифференцировка ДК в CD11c+ CD11b+ Ly6Ch-клетки, которые эффективно поглощают опухолевые антигены *in situ* и примиряют противоопухолевые Т-клетки [52]. Экспрессия формицептидного рецептора-1 на ДК при колоректальном раке способствует распознаванию и устойчивому взаимодействию с умирающими раковыми клетками; далее следует созревание, поглощение и презентация антигена [93]. Прижизненный визуализационный анализ позволил установить, что легочные CD103+ ДК являются прямыми супрессорами метастатических клеток меланомы [33]. На мышинных моделях было показано, что при меланоме, раке молочной железы, толстого кишечника и прямой кишки опухолевые клетки снижают секрецию простагландина E2, который нарушает функцию ассоциированных с опухолью NK-клеток и в результате уменьшает зависимое от NK-клеток рекрутирование ДК в опухолевое микроокружение [6].

2. Клетки, подавляющие иммунный ответ против опухоли

Опухолевый процесс сопровождается экспансией и активацией популяций лейкоцитов, обладающих супрессорными свойствами и вызывающими вторичный иммунодефицит у больного с ЗНО. К таким популяциям относятся, в частности, Treg-клетки и миелоидные супрессорные клетки (МСК).

2.1 Treg-клетки. Поскольку иммунная система должна останавливать рост опухоли, раковые клетки и микроокружение опухоли одновременно противоопухолевую функцию посредством вовлечения иммунных чекпойнтов и рекрутирования регуляторных CD4+ Т-клеток (Tregs). Tregs отвечают за подавление примирения, активации, и цитотоксичности других эффекторных иммунных клеток, таких как Th1 CD4 Т-клетки cells, цитотоксические лимфоциты (CTLs), макрофаги, NK-клетки, и нейтрофилы [97]. Опосредованная Treg-клетками иммуносупрессия регулируется контактными механизмами такими как экспрессия *of* PDL-1, LAG-3, CD39/73, CTLA4, или PD1, последние два даже усиливают супрессорную активность [95], и посредством контактных механизмов, которые включают секвестрацию IL-2 и продукцию иммуносупрессивных молекул, таких как IL-10, TGF-β, простагландин E2, аденозин, и галектин-1 [7]. При плоскоклеточном раке, подавление киназы фокальной адгезии (ФАК) – независимого от клеточного контакта механизма – заканчивается секрецией CCL5 раковыми клетками, которые индуцируют рекрутирование Tregs к месту опухоли, где они подавляют цитотоксическую противоопухолевую активность CD8+ Т-клеток [81]. При аденокарциноме груди и легкого, Tregs подавляют активацию Т-клеток и противоопухолевый иммунный ответ в ассоциированных с опухолью третичных структурах.

Примечательно, то, что специфическое снижение количества Treg сопровождается гибелью опухолевых клеток и увеличением продукции IFN- γ [39].

Инфильтрация Tregs в ткани рака молочной железы коррелировала с плохим прогнозом [1]. При метастазировании в кости цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs) проявляют антиметастатический эффект [4], в то время как проспективный анализ пациентов с раком молочной железы и легкого установил противоположную корреляцию между уровнем циркулирующих раковых клеток и CTLs в периферической крови [59]. Данные позволяют предположить, что эффективность ингибиционных точек при метастазах меланомы в мозг зависит от экстракраниальных заболеваний и периферической активации CD8⁺ Т-клеток [88]. С другой стороны, высокий уровень циркулирующих Tregs связывают с повышенным риском метастазирования у пациентов мелкоклеточным раком легкого [20].

2.2 Комплемент. Исследования показали, что регуляция белков системы комплемента C7 and FN была повышена в клетках печени, находящихся в начальной фазе опухолевого роста, и эти белки контролировали «стволовость» раковых клеток печени [80]. Имеются свидетельства того, что активация комплемента в микроокружении опухоли усиливает пролиферацию опухолевых клеток [11]. Исследования на разных моделях канцерогенеза показали, что активация системы комплемента способствует развитию метастазов, усиливая подвижность раковых клеток, влияя на состояние микроокружения опухоли, разрушая внеклеточный матрикс и тканевые барьеры [8]. Роль системы комплемента в ангиогенезе противоречива. Имеются некоторые свидетельства проангиогенного эффекта компонентов комплемента [62]. Однако, другие данные, напротив, свидетельствуют о том, что C3a и C5a могут проявлять антиангиогенный эффект при патологической постнатальной неоваскуляризации сетчатки [47].

Сравнительное изучение компонентов системы комплемента у жителей, подвергшихся хроническому облучению, показало, что радиационный фон территории проживания оказывает выраженное изменение иммунного гомеостаза организма, характеризующегося снижением активности системы комплемента, обусловленным дефицитом компонентов системы комплемента C3 и C4 [108].

Заключение

Взаимоотношения между иммунной системой и злокачественной опухолью сложны и полностью не изучены. Иммунная система здорового человека обладает комплексом средств, потенциально способными уничтожить опухоль. Возможно, на ранних стадиях заболевания, когда размеры опухоли невелики, иммунная система способна эффективно бороться с опухолевыми клетками. Однако, по мере роста опухоль начинает выходить из-под иммунного надзора.

Ионизирующее излучение является одним из сильнейших мутагенов. Кроме этого ионизирующее излучение может вызывать эпигенетические изменения в клетках, что приводит к их раковой трансформации. Также ионизирующее излучение оказывает модулирующее влияние на иммунную систему. Несмотря на значительное количество работ, посвященных роли иммунной системы в развитии ЗНО и радиогенному канцерогенезу, состояние иммунной системы у лиц с ЗНО, ранее подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, пока остается не достаточно изученным.

В одних исследованиях предпринята попытка оценить состояние иммунитета у облученных лиц до развития ЗНО, в других – при наличии предраковых заболеваний. Так, в группе ликвидаторов, обследованных в доклиническом периоде ЗНО, по сравнению с группой ликвидаторов с отсутствием ЗНО и предопухолевых состояний, были выявлены изменения, которые можно разделить на три группы:

- изменения субпопуляционного состава Т-клеток – снижение процентного содержания CD3⁺ и CD4⁺-Т-лимфоцитов; снижение индекса иммунорегуляции CD4⁺/CD8⁺; повышение относительного и абсолютного содержания цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов);
- повышение относительного и абсолютного содержания NK-клеток (CD16⁺-лимфоцитов);
- изменения гуморального иммунитета в виде повышения уровня общего IgE.

Особенности иммунитета у лиц с предраковыми заболеваниями, подвергшихся хроническому комбинированному внешнему γ - и внутреннему (в основном за счёт ⁹⁰Sr) облучению, в основном касались Т-звена, естественной цитотоксичности и системы фагоцитоза. У лиц с предраковыми заболеваниями отмечалось повышение активности фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов, лизосомальной активности моноцитов при сохранённой окислительно-восстановительной функции нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствовало об активации поглотительной и лизосомальной функций фагоцитарного звена иммунитета. Со стороны клеточного иммунитета у людей с облигатными формами предрака органов дыхания и женской половой сферы выявлено умеренное снижение CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (Т-киллеры, Т-супрессоры) и CD5⁺ лимфоцитов. Содержание естественных киллеров (CD16⁺ клеток), определяющих противоопухолевый иммунитет, не было существенно

изменено у облучённых лиц с предраковыми заболеваниями. Однако, количество больших гранулярных лимфоцитов у лиц с предраковыми заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, по сравнению с адекватным по эффективной дозе облучения контролем, было умеренно снижено. Полученные данные, как и результаты аналогичных исследований у необлучённых индивидуумов с предраковыми заболеваниями [100], позволяют предположить, что наличие изменений иммунитета у этого контингента людей может быть одним из основных факторов повышенного риска ЗНО [103].

Анализ приведенных выше данных свидетельствует о недостаточной глубине изученности противоопухолевого иммунитета у лиц, подвергшихся хроническому облучению. Остается практически не изученным состояние нейтрофилов, а также клеток, подавляющих противоопухолевый иммунитет. Не ясна роль облучения в формировании функционального истощения Т-лимфоцитов. Пока не ясно, имеются ли отличия в состоянии иммунитета у облученных и не облученных лиц за несколько лет до установления диагноза ЗНО. Все вышеперечисленные вопросы требуют дальнейших исследований.

Список источников и литературы

1. Allaoui R., Hagerling C., Desmond E., Warfvinge C.F., et al. Infiltration of $\gamma\delta$ T cells, IL-17+ T cells and FoxP3+ T cells in human breast cancer // *Cancer Biomark.* – 2017. – No 20. – P. 395–409.
2. Andreu P., Johansson M., Affara N.I., Pucci F., et al. FcR γ activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis // *Cancer Cell.* – 2010. – No 17. – P. 121–134.
3. Andrews D.M., Sullivan L.C., Baschuk N., Chan C.J., et al. Recognition of the nonclassical MHC class I molecule H2-M3 by the receptor Ly49A regulates the licensing and activation of NK cells // *Nat. Immunol.* – 2012. – No. 13. – P. 1171– 1177.
4. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape // *Nat. Med.* – 2012. – No 18. – P. 1224–1231.
5. Bonapace L., Coissieux M.M., Wyckoff J., Mertz K.D., et al. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis // *Nature.* – 2014. – No 515. – P. 130–133.
6. Bottcher J.P., Bonavita E., Chakravarty P., Blees H., et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control // *Cell.* – 2018. – No 172. – P. 1022–1037.
7. Campbell D.J. Control of regulatory T cell migration, function, and homeostasis // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – No 195. – P. 2507–2513.
8. Carmona-Fontaine C., Theveneau E., Tzekou A., et al. Complement fragment C3a controls mutual cell attraction during collective cell migration // *Dev. Cell.* – 2011. – No 21 (6). – P. 1026–37.
9. Chang S.H., Mirabolfathinejad S.G., Katta H., Cumpian A.M., et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2014. – No 111. – P. 5664–5669.
10. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle // *Immunity.* – 2013. – No 39. – P. 1–10.
11. Cho M.S., Vasquez H.G., Rupaimoole R., et al. Autocrine effects of tumor-derived complement // *Cell Rep.* – 2014. – No 6 (6). – P. 1085–95.
12. Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis // *Nature.* – 2015. – No 522. – P. 345– 348.
13. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B., Gowing S., et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis // *J. Clin. Invest.* – 2013. – No 123. – P. 3446– 3458.
14. Cools-Lartigue J., Spicer J., Najmeh S., Ferri L. Neutrophil extracellular traps in cancer progression // *Cell Mol. Life Sci.* – 2014. – No 71. – P. 4179–4194.
15. Costa-Silva B., Aiello N.M., Ocean A.J., Singh S., et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver // *Nat. Cell Biol.* – 2015. – No 17. – P. 816–826.
16. de Visser K.E., Korets L.V., Coussens L.M. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent // *Cancer Cell.* – 2005. – No 7. – P. 411– 423.
17. Diamond M.S., Kinder M., Matsushita H., Mashayekhi M., et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors // *J. Exp. Med.* – 2011. – No 208. – P. 1989–2003.
18. Donadon M., Hudspeth K., Cimino M., Di Tommaso L., et al. Increased infiltration of natural killer and T cells in colorectal liver metastases improves patient overall survival // *J. Gastrointest. Surg.* – 2017. – No 21. – P. 1226–1236.
19. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials // *Semin. Cancer Biol.* –

2013. – No. 23. – P. 200–207.

20. Erfani N., Mehrabadi S.M., Ghayumi M.A., Haghshenas M.R., et al. Increase of regulatory T cells in metastatic stage and CTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Lung Cancer*. – 2012. – No 77. – P. 306–311.

21. Finisguerra V., Di Conza G., Di Matteo M., Serneels J., et al. MET is required for the recruitment of antitumoural neutrophils // *Nature*. – 2015. – No 522. – P. 349–353.

22. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : 'N1' versus 'N2' TAN // *Cancer Cell*. – 2009. – No 16. – P. 183–194.

23. Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome // *Nat Rev Cancer*. – 2012. – No 12. – P. 298–306.

24. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – No 3. – P. 162–174.

25. Godekmerdan A., Ozden M., Ayar A., Gursu M.F., et al. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation // *Arch. Med. Res.* – 2004. – Vol. 35. – No 4. – P. 324–328.

26. Gong L., Cumpian A.M., Caetano M.S., Ochoa C.E., et al. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase // *Mol. Cancer*. – 2013. – No. 12. – P. 154.

27. Governa V., Trella E., Mele V., Tornillo L., et al. The interplay between neutrophils and CD8⁺ T cells improves survival in human colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – No 23. – P. 3847–3858.

28. Granot Z., Henke E., Comen E.A., King T.A., et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung // *Cancer Cell*. – 2011. – No 20. – P. 300–314.

29. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer // *Cell*. – 2010. – No 140. – P. 883–899.

30. Guerriero J.L., Sotayo A., Ponichtera H.E., Castrillon J.A., et al. Class IIa HDAC inhibition reduces breast tumours and metastases through anti-tumour macrophages // *Nature*. – 2017. – No 543. – P. 428–432.

31. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. – 2011. – No 144. – P. 646–674.

32. Hanna R.N., Cekic C., Sag D., Tacke R., et al. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung // *Science*. – 2015. – No 350. – P. 985–990.

33. Headley M.B., Bins A., Nip A., Roberts E.W., et al. Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung // *Nature*. – 2016. – No 531. – P. 513–517.

34. Hildner K., Edelson B.T., Purtha W.E., Diamond M., et al. Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8 α ⁺ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity // *Science*. – 2008. – No 322. – P. 1097–1100.

35. Hix L.M., Shi Y.H., Brutkiewicz R.R., Stein P.L., et al. CD1d-expressing breast cancer cells modulate NKT cell-mediated antitumor immunity in a murine model of breast cancer metastasis // *PLoS One*. – 2011. – No 6. – e20702.

36. Hrycek A., Czernecka-Micinska A., Klucinski P., Badowski R. Peripheral blood lymphocytes and selected serum interleukins in workers operating X-ray equipment // *Toxicol. Lett.* – 2002. – Vol. 132. – No 2. – P. 101–107.

37. Huang S., Van Arsdall M., Tedjarati S., McCarty M., et al. Contributions of stromal metalloproteinase-9 to angiogenesis and growth of human ovarian carcinoma in mice // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – No 94. – P. 1134–1142.

38. Iannello A., Thompson T.W., Ardolino M., Marcus A., et al. Immunosurveillance and immunotherapy of tumors by innate immune cells // *Curr. Opin. Immunol.* – 2016. – No. 38. – P. 52–58.

39. Joshi N.S., Akama-Garren E.H., Lu Y., Lee D.Y., et al. Regulatory T cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures suppress anti-tumor T cell responses // *Immunity*. – 2015. – No 43. – P. 579–590.

40. Katoh H., Wang D., Daikoku T., Sun H., et al. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis // *Cancer Cell*. – 2013. – No 24. – P. 631–644.

41. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell*. – 2010. – No 141. – P. 52–67.

42. Kirilovsky A., Marliot F., El Sissy C., Haicheur N., et al. Rational bases for the use of the Immunoscore in routine clinical settings as a prognostic and predictive biomarker in cancer patients // *Int. Immunol.* – 2016. – No 28. – P. 373–382.

43. Kitamura T., Qian B.Z., Pollard J.W. Immune cell promotion of metastasis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – No 15. – P. 73–86.

44. Kurachi M. CD8⁺ T cell exhaustion // *Seminars in Immunopathology*. – <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00744-5>

45. Kurjane N., Bruvere R., Shitova O., Romanova T., et al. Analysis of the immune status in Latvian Chernobyl clean-up workers with nononcological thyroid diseases // *Scand. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 54. – No 5. – P. 528–533.

46. Kuzmenok O., Potapnev M., Potapova S., Smolnikova V., et al. Late effects of the Chernobyl radiation accident on T-cell-mediated immunity in cleanup workers // *Radiat. Res.* – 2003. – Vol. 159. – No 1. – P. 109–116.

47. Langer H.F., Chung K.J., Orlova V.V., et al. Complement-mediated inhibition of neovascularization reveals a point of

- convergence between innate immunity and angiogenesis. – *Blood*. – 2010. – No 116 (22). – P. 4395–403.
48. Lanier L.L. Missing self, NK cells, and The White Album // *J. Immunol.* – 2005. – No 174. – P. 6565.
49. Lee Y.J., Wang H., Starrett G.J., Phuong V., et al. Tissue-specific distribution of iNKT cells impacts their cytokine response // *Immunity*. – 2015. – No 43. – P. 566–578.
50. Liu R.B., Engels B., Arina A., Schreiber K., et al. Densely granulated murine NK cells eradicate large solid tumors // *Cancer Res.* – 2012a. – No. 72. – P. 1964–1974.
51. Lu X., Kang Y. Chemokine (C-C motif) ligand 2 engages CCR2+ stromal cells of monocytic origin to promote breast cancer metastasis to lung and bone // *J. Biol. Chem.* – 2009. – No 284. – P. 29087–29096.
52. Ma Y., Adjemian S., Mattarollo S.R., Yamazaki T., et al. Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells // *Immunity*. – 2013. – No 38. – P. 729–741.
53. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A., Laghi L., Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – No 14. – P. 399–416.
54. Marcus A., Gowen B.G., Thompson T.W., Iannello A., et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells // *Adv. Immunol.* – 2014. – No 122. – P. 91–128.
55. Matsushita H., Vesely M.D., Koboldt D.C., Rickert C.G., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting // *Nature*. – 2012. – No 482. – P. 400–404.
56. Mazziere R., Pucci F., Moi D., Zonari E., et al. Targeting the ANG2/TIE2 axis inhibits tumor growth and metastasis by impairing angiogenesis and disabling rebounds of proangiogenic myeloid cells // *Cancer Cell*. – 2011. – No 19. – P. 512–526.
57. McIntire R.H., Morales P.J., Petroff M.G., Colonna M., Hunt J.S. Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF- β 1 // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – No 76. – P. 1220–1228.
58. McKinnon W., Weisse C.S., Reynolds C.P., Bowles C.A., Baum A. Chronic stress, leukocyte subpopulations, and humoral response to latent viruses // *Health Psychol.* – 1989. – Vol. 8. – No 4. – P. 389–402.
59. Mego M., Gao H., Cohen E.N., Anfossi S., et al. Circulating tumor cells (CTC) are associated with defects in adaptive immunity in patients with inflammatory breast cancer // *J. Cancer*. – 2016. – No 7. – P. 1095–1104.
60. Mildner A., Jung S. Development and function of dendritic cell subsets // *Immunity*. – 2014. – No 40. – P. 642–656.
61. Ng T.H., Britton G.J., Hill E.V., Verhagen J., et al. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10 // *Front Immunol.* – 2013. – No 4. – P. 129.
62. Nunez-Cruz S., Gimotty P.A., Guerra M.W., et al. Genetic and pharmacologic inhibition of complement impairs endothelial cell function and ablates ovarian cancer neovascularization // *Neoplasia*. – 2012. – No 14 (11). – P. 994–1004.
63. O'Sullivan C., Lewis C.E., Harris A.L., McGee J.O. Secretion of epidermal growth factor by macrophages associated with breast carcinoma // *Lancet*. – 1993. – No 342. – P. 148–149.
64. Ochsenbein A.F., Sierro S., Odermatt B., Pericin M., et al. Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction // *Nature*. – 2001. – Vol. 411. – No 6841. – P. 1058–1064.
65. Olkhanud P.B., Damdinsuren B., Bodogai M., Gress R.E., et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4+ T cells to T-regulatory cells // *Cancer Res.* – 2011. – No 71. – P. 3505–3515.
66. Palucka A.K., Coussens L.M. The basis of oncoimmunology // *Cell*. – 2016. – No 164. – P. 1233–1247.
67. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2018. – No 18. – P. 134–147.
68. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – No 12. – P. 252–264.
69. Pylayeva-Gupta Y., Das S., Handler J.S., Hajdu C.H., et al. IL35-producing B cells promote the development of pancreatic neoplasia // *Cancer Discov.* – 2016. – No 6. – P. 247–255.
70. Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis // *Nature*. – 2011. – No 475. – P. 222–225.
71. Quezada S.A., Simpson T.R., Peggs K.S., Merghoub T., et al. Tumor-reactive CD4(+) T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207. – No 3. – P. 637–650.
72. Rees G.S., Daniel C.P., Morris S.D., Whitehouse C.A., et al. Occupational exposure to ionizing radiation has no effect on T- and B-cell total counts or percentages of helper, cytotoxic and activated T-cell subsets in the peripheral circulation of male radiation workers // *Int. Radiat. Biol.* – 2004. – Vol. 80. – No 7. – P.493–498.
73. Roberts E.W., Broz M.L., Binnewies M., Headley M.B., et al. Critical role for CD103+/CD141+ dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in melanoma // *Cancer Cell*. – 2016. – No 30. – P. 324–336.

74. Roh-Johnson M., Bravo-Cordero J.J., Patsialou A., Sharma V.P., et al. Macrophage contact induces RhoAGTPase signaling to trigger tumor cell intravasation // *Oncogene*. – 2014. – No 33. – P. 4203–4212.
75. Rubtsov Y.P., Rasmussen J.P., Chi E.Y., Fontenot J., et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces // *Immunity*. – 2008. – No 28. – P. 546–558.
76. Rybkina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V., Teplyakova O.V., et al. Expression of blood serum proteins and lymphocyte differentiation clusters after chronic occupational exposure to ionizing radiation // *Radiation and Environmental Biophysics*. – 2014. – Vol. 53. – No 4. – P. 659–670.
77. Rybkina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V., Azizova T.V., et al. Immunological markers of chronic occupational radiation exposure // *Health Physics*. – 2018. – Vol. 115. – No 1. – P. 108–113.
78. Schioppa T., Moore R., Thompson R.G., Rosser E.C., et al. B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF- α during squamous carcinogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2011. – No 108. – P. 10662–10667.
79. Seder R.A., Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation // *Nat. Immunol.* – 2003. – Vol. 4. – No 9. – P. 835–842.
80. Seol H.S., Lee S.E., Song J.S., et al. Complement proteins C7 and CFH control the stemness of liver cancer cells via LSF-1 // *Cancer Lett.* – 2016. – No 372 (1). – P. 24–35.
81. Serrels A., Lund T., Serrels B., Byron A., et al. Nuclear FAK controls chemokine transcription, Tregs, and evasion of anti-tumor immunity // *Cell*. – 2015. – No 163. – P. 160–173.
82. Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // *Nature*. – 2001. – No 410. – P. 1107–1111.
83. Shojaei F., Wu X., Zhong C., Yu L., et al. Bv8 regulates myeloid-cell-dependent tumour angiogenesis // *Nature*. – 2007. – No 450. – P. 825–831.
84. Shojaei F., Zhong C., Wu X., Yu L., Ferrara N. Role of myeloid cells in tumor angiogenesis and growth // *Trends Cell Biol.* – 2008. – No 18. – P. 372–378.
85. Speiser D.E., Ho P.C., Verdeil G. Regulatory circuits of T cell function in cancer // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – No 16. – P. 599–611.
86. Spiotto M.T., Rowley D.A., Schreiber H. Bystander elimination of antigen loss variants in established tumors // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – No 3. – P. 294–298.
87. Srivastava K., Hu J., Korn C., Savant S., et al. Postsurgical adjuvant tumor therapy by combining antiangiopoietin-2 and metronomic chemotherapy limits metastatic growth // *Cancer Cell*. – 2014. – No 26. – P. 880–895.
88. Taggart D., Andreou T., Scott K.J., Williams J., Rippaus N., Brownlie R.J., Ilett E.J., Salmond R.J., Melcher A., Loriger M. Anti-PD-1/anti-CTLA-4 efficacy in melanoma brain metastases depends on extracranial disease and augmentation of CD8+ T cell trafficking // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2018. – No 115. – P. 1540–1549.
89. Takahashi M., Miyazaki H., Furihata M., Sakai H., et al. Chemokine CCL2/MCP-1 negatively regulates metastasis in a highly bone marrow-metastatic mouse breast cancer model // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2009. – No 26. – P. 817–828.
90. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. From mice to humans: developments in cancer immunoediting // *J. Clin. Invest.* – 2015. – No 125. – P. 3338–3346.
91. Tohme S., Yazdani H.O., Al-Khafaji A.B., Chidi A.P., et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress // *Cancer. Res.* – 2016. – No 76. – P. 1367–1380.
92. Tran Janco J.M., Lamichhane P., Karyampudi L., Knutson K.L. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis // *J. Immunol.* – 2015. – No 194. – P. 2985–2991.
93. Vacchelli E., Ma Y., Baracco E.E., Sistigu A., et al. Chemotherapy-induced antitumor immunity requires formyl peptide receptor 1 // *Science*. – 2015. – No 350. – P. 972–978.
94. Voskoboinik I., Smyth M.J., Trapani J.A. 2006. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis // *Nat. Rev. Immunol.* – No. 6. – P. 940–952.
95. Walker L.S., Sansom D.M. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology // *Trends. Immunol.* – 2015. – No 36. – P. 63–70.
96. Wang T.T., Zhao Y.L., Peng L.S., Chen N., et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF–PD-L1 pathway // *Gut*. – 2017. No 66. – P. 1900–1911.
97. Ward-Hartstonge K.A., Kemp R.A. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response // *Clin. Transl. Immunology*. – 2017. – No 6. – P. 154.
98. Wculek S.K., Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells // *Nature*. – 2015. – No 528. – P. 413–417.
99. Wherry E.J., Ha S.J., Kaech S.M., Haining W.N., et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27. – No 4. – P. 670–684.

100. Wolint P., Betts M.R., Koup R.A., Oxenius A. Immediate cytotoxicity but not degranulation distinguishes effector and memory subsets of CD8+ T-cells // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199. – No 7. – P. 925–936.
101. Xue J., Schmidt S.V., Sander J., Draffehn A., et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation // *Immunity.* – 2014. – No 40. – P. 274–288.
102. Аклеев А.В., Овчарова Е.А. Иммунный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдалённые сроки // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2007. – Т. 52. – № 3. – С.5–9.
103. Аклеев А.В., Силкина Л.А., Веремеева Г.А. Радиационно-индуцированные изменения иммунитета и их возможная роль в развитии отдаленных последствий облучения человека // *Радиация и риск.* – 1997. – Вып. 10. – С. 136–145.
104. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. – СПб.: Фолиант, 2002. – 416 с.
105. Блиндарь В.Н., Зубрихина В.Н. Современное представление о роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете: обзор литературы // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2005. – № 8. – С.51–54.
106. Воронова И.А., Шерстобоев Е.Ю., Тахауов Р.М., Карпов А.Б., и др. Некоторые особенности изменений иммунного статуса у работников радиационно-опасных производств, подвергавшихся воздействию «малых» доз ионизирующего облучения // «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-IV)»: Материалы IV международной научно-практической конференции, посвящённой 50-летию образования филиала №2 Государственного научного центра – институт биофизики. – Северск-Томск, 2007. – С.103–104.
107. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. – Екатеринбург: Изд-во УрОРАН, 2001. – 284 с.
108. Загуменнова О.Н., Мальшева Е.В., Гулин А.В. Оценка системы неспецифической резистентности организма у жителей, подвергшихся хроническому облучению // *Вестник ТГУ.* – 2012. – т.17, вып.5. – С. 1456–1459.
109. Кириллова Е.Н., Муксинова К.Н., Другова Е.Д., Рыбкина В.Л. и др. Иммунный статус у работников ПО «Маяк» и жителей г. Озерска // *Вопросы радиационной безопасности.* – 2006. – Вып. №2. – с. 12–23.
110. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В. Противоопухолевый иммунитет: учеб.пособие. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 84 с.
111. Орадовская И.В. Иммунный статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдалённом периоде. Иммунологическая характеристика пролиферативных заболеваний // «Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты»: тез.докл. III межд. симпозиума. – Челябинск: «Челябинская государственная медицинская академия», 2005. – С.77–78.
112. Орадовская И.В. Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдалённый период (2001–2006 гг.). Итоги многолетних наблюдений. – М.: ООО МИГ «Медицинская книга», 2007. – 608 с.
113. Орадовская И.В., Оприщенко М.А., Лейко И.А., Иванов В.В., и др. Иммунный статус персонала объекта уничтожения ядерного оружия (УЯО). Итоги четырёхлетнего наблюдения // «Радиационные исследования (радиобиология, радиозология, радиационная безопасность)»: тез.докл. IV съезд.– Москва, 2001.– С. 163.
114. Орадовская И.В., Радзивил Т.Т., Антипин В.Т., Левенко Ю.Н. Состояние иммунной реактивности лиц, профессионально контактирующих с ^{239}Pu // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 1997. – Т. 37. – № 6. – С. 843–854.
115. Селюкова М.В. Особенности иммунного статуса у больных с менингиомами и глиомами полушарий головного мозга: дисс. канд. мед.наук. – Пермь, 2004. – 173 с.
116. Тахауов Р.М., Шерстобоев Е.Ю., Воронова И.А., Удут В.В., и др. Комплексная оценка нарушений неспецифической резистентности и антиоксидантной защиты и их коррекция у работников радиационно опасных производств // *Сибирский медицинский журнал.* – 2003. – Т. 18. – № 5. – С.64–71
117. Цвелёв Ю.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Гребенюк А.Н. Характер изменений иммунитета у женщин-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и эвакуированных с радиоактивнозагрязнённой территории // *Военно-Медицинский Журнал.* – 1997. – Т. 318. – № 1. – С.38–42.
118. Шойхет Я.Н. Иммунная система населения, облученного на следе ядерного взрыва. – Барнаул: Аз Бука, 2002. – 246 с.

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВНУТРИУТРОБНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рыбкина В.Л., Синельщикова О.А., Адамова Г.В.

ФГУП Южно-Уральский институт биофизики, г. Озерск

Использование источников ионизирующего излучения в промышленных и медицинских целях, начавшееся в первой половине двадцатого века, трагический опыт применения атомного оружия, последствия техногенных радиационных аварий вызывают серьезную озабоченность в обществе в связи с возможным негативным влиянием радиации на человека. Особую тревогу вызывают ситуации, когда в силу различных обстоятельств облучению подвергается беременная женщина, поскольку в период внутриутробного развития формирующийся организм особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям [4]. Иммунная система, как одна из важнейших гомеостатических систем организма, является высоко радиочувствительной [25]. В период внутриутробного развития радиочувствительность клеток зародыша, эмбриона и плода особенно велика [21].

Внутриутробное облучение, повреждая структуры (в особенности ДНК) стволовых и иных клеток зародыша, эмбриона и плода может привести к изменению функций этих клеток, что, в свою очередь, может способствовать формированию различной соматической патологии.

Показано, что радиационно-опосредованные иммунологические нарушения играют важную роль в формировании не только ранних, но и отдалённых последствий облучения: злокачественных новообразований (ЗНО) и болезней системы кровообращения [5].

Важно отметить, что степень поражения иммунной системы и её способность выполнять свои функции после радиационного воздействия зависят не только от дозы, вида излучения и сценариев облучения, и облучённого объёма органов гемо- и иммунопоза, но также и от возраста облучаемого организма. При этом радиочувствительность иммунокомпетентных клеток зависит от их типа, степени дифференцировки и стадии клеточного цикла [7].

В настоящее время данные об эффектах облучения иммунной системы у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению (*in utero*) ограничены. Известно, что ткани эмбриона и плода обладают большей радиочувствительностью, чем ткани взрослого организма, что обусловлено, в первую очередь, более интенсивно протекающими в них пролиферативными процессами [3]. Именно поэтому внутриутробное облучение представляет собой большую опасность по сравнению с облучением в постнатальном периоде.

У детей, матери которых во время беременности подверглись диагностическим рентгенологическим исследованиям, выявлено повышение заболеваемости солидными раками, лейкозами и инфекционными заболеваниями, что косвенно свидетельствует о нарушении у них иммунитета [12]. В 1980-х годах в США и других западных «ядерных» странах у лиц, родившихся в 1945 – 1960 гг. (период широкомасштабных испытаний ядерного оружия в атмосфере) заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитом, таких как пневмония, септицемия, резко возросли [2]. Описан случай с девятилетней девочкой, у которой не функционировала щитовидная железа в результате лечения матери йодом-131 в ранние сроки беременности. У этой девочки было зарегистрировано 15 пневмоний, начиная со 2-го года жизни [6]. Показано, что у лиц, проживавших в бассейне реки Теча в детском возрасте и подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате сбросов жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк», была повышена смертность от инфекционных заболеваний [10]. Среди антенатально облученных потомков радиохимического завода ПО «Маяк», выявлено увеличение частоты болезней органов дыхания и инфекционных заболеваний в возрасте от 6 до 12 лет [19]. В этом же исследовании не установлено различий между детьми, подвергавшимися и не подвергавшимися внутриутробному облучению, по частоте злокачественных новообразований [19].

Изучен иммунный статус у детей, проживавших на загрязнённых радионуклидами территориях после аварии на Чернобыльской АС, у которых суммарная эквивалентная доза на тимус за период 1986 – 1996 гг., включая внутриутробный период, варьировала от 4,24 до 25,9 мЗв и на костный мозг (КМ) от 4,7 до 35,5 мЗв. В этой группе детей зарегистрирован активационный, депрессивный и недифференцируемый типы иммунологических расстройств с клиническими проявлениями аллергического и инфекционного синдромов иммунной недостаточности [13].

Были обследованы подростки, подвергшиеся облучению в период внутриутробного развития после аварии на Чернобыльской АС и продолжавшие проживать на радиоактивно-загрязненной территории. Пренатальное облучение этих детей было обусловлено воздействием изотопов ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr , постнатальное можно охарактеризовать как хроническое комбинированное облучение долгоживущими радионуклидами ^{137}Cs и ^{90}Sr . Расчетные индивидуальные дозы облучения *in utero* составили 1,3 – 9,2 мЗв. Средний возраст детей на момент обследования был $14,2 \pm 0,24$ лет. В этой группе лиц отмечалась тенденция к лимфопении; изменений со стороны субпопуляционного состава лимфоцитов не выявлено; установлено лишь увеличение числа лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии [20].

В исследовании лиц в возрасте 16 – 21 года, проживавших на загрязненных радионуклидами территориях после аварии на Чернобыльской АС, включая облученных внутриутробно, в Орловской области (средняя плотность загрязнения составила 51,5 кБк/км²), Калужской области (92,2 кБк/км²) и Брянской области (322 кБк/км²), показано снижение иммуноглобулинов класса А, нарушение аутопереносимости по активности аутоантител к кардиолипину. Выявлено, что содержание IgA в плазме крови у облученных *in utero* зависело от срока беременности матери на момент аварии; и наиболее часто снижение концентрации IgA наблюдали в тех случаях, когда облучение начиналось в первом триместре беременности [11].

В КМ подвздошной кости лиц с инкорпорированными продуктами деления урана (^{89}Sr , ^{90}Sr), поступившими в антенатальный и ранний постнатальный периоды (средняя поглощенная в КМ доза облучения – 500 ± 50 рад), выявлено умеренно выраженное гипопластическое состояние гемопоэза; очаговая пролиферация клеток гранулоцитопоза; а в ряде случаев – выраженная эозинофилия [18].

М.И. Зеленина обнаружила, что у подростков 14 – 17 лет (средняя поглощенная доза в скелете около 300 рад), подвергавшихся воздействию продуктов деления урана, главным образом ^{89}Sr и ^{90}Sr , в антенатальном периоде и в раннем детском возрасте, в отдаленном периоде после поступления в организм радиоактивных веществ (через 10 – 15 лет) изменения со стороны состояния аутофлоры кожи, бактерицидной активности кожи по отношению к кишечной палочке и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови отсутствуют [16].

Аналогичные исследования были проведены Л.П. Дегтяревой и Ш.Ш. Саткамбаевой. Обследованы подростки в возрасте 13 – 17 лет, подвергшиеся облучению в антенатальный и ранний постнатальный период. Облучение родителей носило подострый характер, было сочетанным, но основной вклад в дозу вносило внешнее γ -облучение (40 – 150 р). Вклад внутреннего облучения от радиоактивных изотопов в суммарную дозу облучения составлял около 1 бэр на скелет для взрослого человека (поглощенная доза в скелете детей неизвестна). Общее количество микробов на коже подростков находилось в пределах нормы. Но обсемененность кожи подростков по сравнению с контрольной группой (не облученные подростки) была выше. Бактерицидная способность кожи по отношению к кишечной палочке и фагоцитарная активность нейтрофилов не отличалась от контрольных значений показателей [15].

Результаты наблюдений за лицами, пережившими атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, свидетельствуют об изменении состояния иммунитета у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению: через 20 лет обнаружено нарушение выработки антител и пролиферативной активности Т-лимфоцитов [1]. В других работах показано, что у девятилетней девочки, подвергшейся облучению в результате лечения матери йодом-131 в ранние сроки беременности, показатели гуморального иммунитета и ответ лимфоцитов на антигены *in vitro* были в норме. Однако, выявлено отсутствие реакции на кожные тесты и первичная реакция на ревакцинацию осповакциной. Полученные данные могут свидетельствовать о первичном поражении лимфоцитов памяти при внутриутробном облучении [6].

В возрасте 40 – 45 лет у антенатально облученных потомков работников ПО «Маяк» зарегистрированы некоторые сдвиги в иммунном статусе, характеризующиеся снижением активности системы комплемента, увеличением содержания иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови и количества фагоцитирующих нейтрофилов. В структуре синдромов иммунной недостаточности преобладал аллергический и аутоиммунный синдром [14].

Исследованы 136 потомков работников ПО «Маяк» в возрасте 50 – 59 лет, подвергшихся внутриутробному облучению и 136 лиц контрольной группы, родившихся и проживающих в г. Озерске, чьи родители до рождения ребенка не работали на ПО «Маяк» и не подвергались профессиональному облучению. Среди облученных потомков женщины составили 70,6% (96 человек), мужчины – 29,4% (40 человек). Средняя доза общего внешнего гамма-облучения матерей в течение беременности находилась в пределах от 11,0 до 948,7 мГр и составляла в среднем $197,8 \pm 13,3$ мГр (медианная доза 150,9 мГр). В

исследуемой группе 86,8% лиц подвергались воздействию аэрозолей плутония. Изучено влияние облучения на цитокинный статус и компоненты системы комплемента. Установлено, что экспрессия C3, C5, C5A в сыворотке крови облученных потомков была статистически значимо ниже по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Содержание C5 статистически значимо снижалось с увеличением суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения матерей в период беременности. Экспрессия $IL1_\alpha$, $IL-4$, IFN_γ , и TNF_α в сыворотке крови облученных потомков была статистически значимо повышена. Выявлена статистически значимая прямая линейная зависимость экспрессии TNF_α потомков от суммарной дозы внешнего гамма-облучения матери в период беременности. Различий в содержании иммуноглобулинов M, G, A в сыворотке облученных внутриутробно лиц по сравнению с контрольной группой не выявлено [22].

Наиболее полно изучено состояние иммунитета у лиц, проживавших в бассейне реки Теча и подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате сбросов жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк». В отдаленном периоде наблюдения в этой группе лиц зарегистрированы разнообразные нарушения со стороны врожденного и адаптивного иммунитета. Исследования иммунного статуса у жителей прибрежных сёл реки Теча, антенатальный и ранний детский периоды развития которых пришлось на время максимальных радиоактивных сбросов, проводились в разные годы после начала облучения и позволили выявить многочисленные нарушения со стороны иммунной системы. В первые годы после облучения в этой группе лиц обнаружены признаки угнетения факторов врожденного иммунитета (снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови и слюны, уменьшение количества НК-клеток в крови, снижение уровня лизоцима в сыворотке крови) [10]. Спустя 15 – 18 лет, когда мощности доз внешнего и внутреннего облучения существенно снизились, отмечалась нормализация части показателей, характеризующих врожденное звено иммунитета, но одновременно с этим регистрировались нарушения со стороны клеточного звена адаптивного иммунитета: снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, многорецепторных и активированных Т-лимфоцитов, показателей реакции бласттрансформации лимфоцитов, признаки аутосенсibilизации и аллергизации организма [24]. Спустя 30 – 35 лет после начала облучения вышеуказанные изменения со стороны иммунной системы у антенатально облученных лиц сохранялись, а в результате корреляционного анализа обнаружены признаки дисбаланса иммунной системы в этой группе лиц [17]. У лиц в возрасте 30 – 37 лет, подвергшихся воздействию продуктов ядерного деления в антенатальном и раннем постнатальном периодах, через 30 – 35 лет после облучения не обнаружено отклонений в общем состоянии организма. Дозы на плод определялись как внешним γ -облучением организма матери, уровни которого в верховьях реки Теча достигали 1,0 – 1,5 Гр/год, так и поступлением в ее организм смеси радионуклидов с водой и продуктами питания. Уровни постнатального облучения КМ детей достигали 0,5 – 0,8 Гр/год. Контрольную группу составили лица, проживавшие в тех же населенных пунктах, но не подвергавшиеся облучению. У лиц в возрасте 30 – 37 лет, подвергшихся воздействию продуктов ядерного деления в антенатальном и раннем постнатальном периодах, через 30 – 35 лет после облучения выявлены изменения в иммунной системе, которые выражались в угнетении Т-звена иммунитета, что сопровождалось снижением содержания Т-лимфоцитов и их пролиферативной активности, и естественной цитотоксичности. В содержании В-лимфоцитов различий между исследуемой и контрольной группами не выявлено. Однако необходимо отметить, что значения иммунологических показателей в обеих группах, обследованных не выходили за пределы физиологических колебаний [9]. Важно отметить, что у лиц 1950 – 1954 гг. рождения, антенатальный период развития которых пришёлся на время максимального радиационного воздействия, средние значения показателей иммунитета соответствовали таковым у лиц более старшего возраста [23]. Эти данные могут свидетельствовать, во-первых, о большей радиочувствительности плода и детского организма, во-вторых, о возможности преждевременного старения иммунной системы, вызванного воздействием ионизирующего излучения [7]. Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить длительность сохранявшихся изменений иммунного статуса у лиц, облученных *in utero*, а также большую глубину иммунологических нарушений по сравнению с лицами, облученными в постнатальном периоде.

Комплексная оценка функционального состояния иммунной системы была проведена в период реализации отдаленных эффектов хронического облучения у лиц, облученных *in utero* в раннем детском возрасте. Исследуемую группу составили 38 жителей прибрежных сёл реки Теча 1950-х – 1960-х гг. рождения, период внутриутробного и раннего детского возраста которых пришёлся на время максимальных радиоактивных сбросов в реку Теча. В первую группу сравнения было включено 233 человека, родившихся до 1950 года, проживавших в тех же административных районах, что и лица

исследуемой группы, и облучавшихся исключительно в постнатальном периоде. Вторую группу сравнения составили 100 жителей тех же административных районов, что и облучённые, доза облучения которых не превышала допустимые пределы для населения России. Средний возраст лиц исследуемой группы составил $62,47 \pm 0,52$ (56 – 67) лет, лиц первой группы сравнения – $69,33 \pm 0,38$ (58 – 88) лет, второй группы сравнения – $58,84 \pm 0,27$ (50 – 64) лет. Среднее значение дозы облучения КМ для группы лиц, облучённых *in utero* в раннем детском возрасте, составило $0,71 \pm 0,09$ (0,07 – 1,87) Гр, для людей, облучённых в постнатальном периоде – $1,16 \pm 0,05$ (0,08 – 4,46) Гр, для представителей второй группы сравнения – $0,02 \pm 0,002$ (0,00 – 0,06) Гр. В результате проведенных исследований не выявлено статистически значимых отличий в показателях Т-звена адаптивного иммунитета между лицами всех изучаемых групп. У лиц, облучённых *in utero* в раннем детском возрасте, регистрировались более высокие уровни сывороточных IgA и IgG относительно лиц, подвергавшихся облучению только в постнатальном периоде онтогенеза. Со стороны врождённого звена иммунитета у антенатально облучённых людей были отмечены более высокие показатели числа моноцитов, Т-лимфоцитов с естественной киллерной активностью в крови, а также регистрировалось повышение лизосомальной активности моноцитов относительно группы, облучённых в постнатальном периоде. Вместе с тем, интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов у облучённых внутриутробно и в детском возрасте была статистически значимо ниже по сравнению с группой облучённых в постнатальном периоде. Не было отмечено статистически значимых отличий в показателях врождённого иммунитета между группой лиц, облучённых *in utero* в раннем детском возрасте и группой лиц того же возраста, дозы облучения которых не превышали установленных норм для населения России (вторая группа сравнения). Со стороны цитокинового профиля у лиц, облучённых *in utero* в детстве, регистрировались более высокие значения уровней ИЛ-1 α , ИНФа и ИНФу в сыворотке крови относительно представителей второй группы сравнения. У внутриутробно облучённых лиц также было отмечено статистически значимое повышение содержания КСФ-ГМ в сыворотке крови наряду с более низкими уровнями сывороточных ИЛ-1 β и ИЛ-2 относительно облучавшихся только в постнатальном периоде [8]. Таким образом, иммунологические исследования, проведённые спустя 60 – 65 лет после начала радиационного воздействия, показали, что со стороны иммунной системы у людей, подвергшихся радиационному воздействию во внутриутробном периоде развития и раннем детском возрасте, регистрировались изменения, отсутствовавшие в группе лиц, облучённых только в постнатальном периоде. Это согласуется с концепцией большей радиочувствительности тканей плода и детского организма [17]. Следует особо подчеркнуть стойкость данных изменений, поскольку с момента начала радиационного воздействия прошёл большой временной промежуток. Стойкость иммунологических изменений у облучённых *in utero* людей может быть связана с повреждением пула стволовых кроветворных клеток и клеток-предшественников в красном костном мозге в период максимального радиационного воздействия. Данные изменения носили разнонаправленный характер, что могло быть обусловлено влиянием факторов нерадиационной природы, таких как возраст, пол, наличие хронических соматических заболеваний, наличие вредных привычек и др. Также следует отметить, что выявленные изменения в системе иммунитета у людей, внутриутробное развитие которых пришлось на период максимальных радиоактивных сбросов, не были глубокими и не свидетельствовали о существенной иммуносупрессии. Минимальные отличия группы антенатально облучённых зарегистрированы относительно группы лиц, проживавших в сходных условиях, дозы облучения которых не превышали допустимых уровней для населения РФ [8].

Таким образом, обзор доступной литературы позволяет заключить, что данные о влиянии внутриутробного облучения на состояние иммунитета немногочисленны, не все исследования содержат комплексную оценку иммунного статуса и оценки связи изменений с дозами внутриутробного облучения, особенно при хроническом облучении, практически отсутствуют данные о характере зависимости доза-эффект и доза-время-эффект в различные периоды беременности при различных видах излучения с учетом нерадиационных факторов.

Список источников и литературы

1. Finch S.C. A review of immunological and infectious disease studies at ABCC-RERF. – Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1981. – 28 p.
2. Gould J.M., Sternglass E.J. Nuclear fallout, low birthweight, immune deficiency // Int. Health. Serv. – 1994. – Vol. 2. – No 24. – P. 311–335.

3. ICRP publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Ann. ICRP. – 2012. – Vol. 41. – No 1–2. – 332 p.
4. ICRP publication 84. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation // Ann ICRP. – 2000. – Vol. 30. – No 1. – P. 1–43.
5. Pecaut M.J., Nelson G.A., Gridley D.S. Dose and dose rate effects of whole-body gamma irradiation: I. Lymphocytes and lymphoid organs // In Vivo. – 2001. – Vol. 15 – No 3. – P. 195–208.
6. Rieger C.H., Eife R.F. Recurrent pneumonias following intrauterine irradiation of the thymus // MonatsschrKinderheilkd. – 1978. – Vol. 7. – No 126. – P. 445–447.
7. UNSCEAR 2006 Report. Effects of ionizing radiation: Volume 2. – New York: United Nations, 2009. – 334 pp.
8. Аклеев А.А. Особенности функционального состояния иммунной системы в отдалённом периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению *in utero* // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 2. – № 20. – С. 93–96.
9. Аклеев А.В., Дегтева М.О. Состояние иммунной системы в отдаленные сроки у людей, подвергшихся воздействию продуктов деления урана в антенатальном и раннем постнатальном периодах. Сообщение 1. Изменения основных иммунологических параметров // БРМ. – 1985. – №3. – С.96.
10. Аклеев А.В., Косенко М.М. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению // Иммунология. – 1991. – № 6. – С. 4–7.
11. Балева Л. С., Яковлева И. Н., Сипягина А. Е., Карахан Н. М., Карпеева Е. Е., В. М. Буянкин Е. Е., Сускова В. С. Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся действию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза радиационная биология. Радиоэкология, 2011, том 51, № 1, с. 7–19
12. Биологические эффекты пренатального облучения. Материалы Научного комитета ООН по воздействию атомной радиации. Тридцать четвертая сессия НКДАР ООН. – Вена, 1985. – С. 161–182.
13. Вдовенко В.Ю. Иммунный статус детей школьного возраста, облученных внутриутробно в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Врачебное дело. – 1999. – № 1. – С. 28–29.
14. Вологодская И.А., Окладникова Н.Д. Оценка иммунного статуса персонала ПО «Маяк» и их потомков (F1 и F2 поколение) // Гигиенические, дозиметрические и медико-биологические аспекты отдаленных эффектов хронического облучения: Труды и материалы Юбилейной научной конференции. – Озерск, 2003. – С. 82–83.
15. Дегтярева Л.П., Саткамбаева Ш.Ш. Некоторые показатели состояния здоровья детей, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации, и детей, родившихся от облученных родителей // БРМ. – 1972. – №2. – С. 139–144.
16. Зеленина М.И. О воздействии продуктов деления урана на детский организм // БРМ. – 1970. – №2. – С. 25.
17. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева – М.: ФУ Медбиоэкстрем при Минздраве РФ, 2001. – 530 с.
18. Мутовкина Н.Л., Кирюшкин В.И., Сарапульцев И.А. Состояние костного мозга в срезах трепанатов у лиц, подвергшихся воздействию продуктов деления урана в антенатальный и ранний постнатальный периоды // БРМ. – 1971. – №2. – С. 38–43.
19. Окладникова Н.Д., Курбатов А.В., Вологодская И.А., Дудченко Н.Н., Патрушева Н.В. Антенатальное облучение: результаты многолетнего клинического наблюдения // Монографический сборник статей «Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения»: Т. 1 / под ред. Л.С. Балевой и А.Д. Царегородова – М.: Медиа Сфера, 2001. – С. 117–119.
20. Пальоха Е. А., Саенко А. С., Леках И. В., Леонова О. Показатели иммунного статуса у лиц, облученных внутриутробно и в раннем детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС радиационная биология. Радиоэкология, 2010, том 50, № 2, с. 165–170.
21. Радиационная медицина / Под ред. Л.А. Ильина. – М.: АТ, 2004. – 992 с.

22. Рыбкина В.Л., Жунтова Г.В., Азизова Т.В. Компоненты системы комплемента, иммуноглобулины и цитокины у внутриутробно облученных лиц // Иммунология. – 2016. – Т. 37. – № 3. – С. 162–169.
23. Шведов В.Л., Аклеев А.В. Состояние иммунитета при хроническом поступлении в организм ⁹⁰Sr. Радиобиология стронция-90. – Челябинск, 2001. – 300 с.
24. Шубик В.М., Кирюшкин В.Н., Косенко М.М. Состояние иммунологической реактивности у подростков в отдаленный период после радиационного воздействия // БРМ. – 1971. – №2. – С. 49–54.
25. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Т. 37. – № 4. – С. 597-603.

СЕКЦИЯ №56.

БИОФИЗИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.02)

СЕКЦИЯ №57.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.03)

СЕКЦИЯ №58.

БИОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.04)

СЕКЦИЯ №59.

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ РАСТЕНИЙ(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.05)

СЕКЦИЯ №60.

**БИОТЕХНОЛОГИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ БИОНАНОТЕХНОЛОГИИ)
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.06)**

СЕКЦИЯ №61.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.07)

СЕКЦИЯ №62.

БИОИНЖЕНЕРИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.08)

СЕКЦИЯ №63.

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА
(СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.01.09)**

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.00)

СЕКЦИЯ № 64

БОТАНИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.01)

СЕКЦИЯ № 64.1.

ОБЩЕЕ ЗЕМЛЕДЕЛИЕ И РАСТЕНИЕВОДСТВО

ОБЛЕПИХА КРУШИНОВИДНАЯ (*HIPPORHAE RHAMNOIDES L.*) – ОСОБО ЦЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ

Зубик И. Н., Потапова А. В., Сорокопудов В. Н., Ермаков М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Российский государственный аграрный университет - МСХА имени К.А. Тимирязева
ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева
ФГБХН ГБС имени Н.В. Цицина РАН.

Впервые это растение было упомянуто еще в трудах ученика Аристотеля Теофраста (371-286 г.г. до нашей эры), Диоскорида и Плиния. В 1850 году статский советник Российской империи С. Щукин рекомендовал использовать масло облепихи в качестве приправы. [1]

Краткая ботаническая характеристика вида, особенности

Облепиха крушиновидная (*H. rhamnoides L.*) Древовидный кустарник или дерево, достигающее в зависимости от происхождения и условий обитания высоты 0,7-12 м. Крона диаметром 1,5-3,5 м. Кора скелетных ветвей гладкая, серовато-зеленовато-коричневая или желтовато-бурая с множеством светлых чечевичек. Побеги оканчиваются колючкой разной длины и твердости. У некоторых форм присутствуют не только верхушечные, но и боковые колючки длиной до 5 см. листья простые, удлинненно - ланцетной формы, серебристо – зеленые, опушенные, на коротких черешках. Побеги сначала серебристые от покрытия чешуйками и звездчатыми волосками, затем ржаво – бурые. Длина колючек. 2 -7 см. Корневая система поверхностная, с азотфиксирующими образованиями (клубеньки). [13,14]

Облепиха – растение с разнополыми цветками, двудомное. Тычиночные цветки серебристо-бурые, собраны в короткие маленькие колоски 5 - 8 мм длиной и 4 - 6мм шириной, покрыты бурыми, иногда белыми чешуйками с четырьмя и восьмью членами андроеца, расположенными против листочков околоцветника и между ними. Тычинок четыре с продолговатыми пыльниками на коротких нитях. Пестичные цветки расположены по 2 – 5 шт. в пазухах веток и колючек (видоизменённые побеги), желтоватые, безлепестковые, сверху покрыты чешуйками. Пестик один, крайне редко могут встречаться обоеполые цветки. Мужские генеративные почки в 2 – 3 раза крупнее, чем женские, у них 5-8, иногда 10 чешуек разных размеров; у женских почек формируются две большие чешуи. Почки у облепихи открытые, простые и смешанные. Плодовые побеги отмирают к концу созревания плодов.[2,11]

Процесс формирования плодов облепихи крушиновидной имеет определённые особенности, связанные с тем, что в росте плода участвует гипантий, который плохо охватывает завязь и разрастается, так что плод становится похожим на костянку. Семя облепихи без эндосперма, запасы питательных веществ для питания будущего молодого растения накапливаются в крупных семядолях. Зародыш крупный, прямой, с утолщённым гипокотелем и двумя массивными семядолями, заполняющими весь объём семени. Кожура семени очень плотная и твёрдая, образующаяся из наружной оболочки семяпочки и состоит из 35 – 40 слоёв клеток. Из стенок завязи формируется семя, иногда называемое семенной камерой. Внешний показатель наступления созревания плода – приобретение плодом характерной для него окраски.[4]

Облепиха отличается высокими стабильными урожаями, которые в зависимости от почвенно-климатических условий колеблются от 5 до 15т.га

Размножается растение семенами, корневой порослью, отводками, одревесневшими и зелеными черенками, прививкой и в культуре in-vitro.[5]

Химический состав

Наиболее ценной частью растения облепихи являются плоды. Они содержат витамины С, В1, В2, Е, А, К провитамин А, а также биологически активные полифенолы, сахара, органические кислоты (яблочная, щавелевая, янтарная), пектины и дубильные вещества. Также одной из важнейших их составляющих являются каротиноиды. В плодах накапливается до 340 – 470 мг/100 г витамина С (в среднем 100- 200 мг/ 100 г.), содержится до 10,9 мг/100 г каротина, 8 -16 мг/100 г витамина Е, до 0,035 мг/100 г витамина В₁. [3]

По данным И. Д. Кароматова и М. К. Букаева плоды облепихи содержат в своём составе до 40% жирного масла, много провитамина А, сахара, провитамина Д, есть органические кислоты – яблочная, винная, никотиновая, витамины группы В, дубильные вещества, много белков. Содержание кальция в плодах – 0,88531,0057%. Также определены: калий, натрий, железо, фосфор, гиппофицереброзид, олеановая, дилсиновая, урсоловая, α- гидрокси-урсоловая, пальмитиновая кислоты, цирсиумальдегид, и др.

Также определены в плодах линолевая (34,2%), пальмитолеическая (21,37%), пальмитиновая (17,2%), олеическая (12,8%), линоленическая (5,37%), стеариновая (1,67 %) кислоты. [9]

В состав семян входят: жирное масло, белки, танин, витамины E, B1, B2, линолевая (42,36%), линоленивая (21,27%), олеическая (21,34%), пальмитиновая (6,54%), стерариновая (2,54%) кислоты, тритерпеноидные сапонины, флавоноидные гликозиды – гипофины, ациклические флавоноиды.[9]

Масло включает в себя линолеовую и линоленовую кислоты, токоферолы.[6]

В облиственных побегах облепихи содержатся стеринны, тритерпеновые спирты и кислоты, полипренолы и долихолы.[9]

Листья облепихи имеют в своём составе соли Sc, Ti, V, Cr, кверцетин-3-галактозид, 1-ферулоил- β -D-глюкопиранозид, изорамнетин-3-O-глюкозид, кверцетин 3-O- β -D-глюкопиранозид, кверцетин 3-O- β -D-глюкопираносил-7-O- α -L-рамнопиранозид, изорамнетин-3O-рутинозид, кемпферол, изорамнетин. Выявлено также наличие катехинов и токоферолов, флавоновых гликозидов гипофазеозидов.[2,9]

В коре содержится алкалоид гипофеин и индольные алкалоиды. В почках облепихи выявлены в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты. [6]

Свойства и применение в медицинской практике.

Облепиху издавна считают лекарственным растением. Со времен глубокой древности в странах Азии жители, в основном горных районов, употребляли в пищу не только кисловатые плоды облепихи, ценившиеся за высокое содержание витаминов, но и семена, корни, кору побегов и листья, содержащие в себе полезные вещества. [11]

Наличие в плодах сахаров, кислот, витаминов, масел и биологически активных веществ позволяет лечить ожоги, ссадины и язвы на слизистых оболочках внутренних органов, гипо- и авитоминозы. Экспериментальные исследования определили иммунопротективные свойства плодов облепихи при воздействии иммунодепрессивных токсических веществ. [7]

Масло, получаемое из мякоти плодов и семян облепихи, широко применяется в медицине и парфюмерно-косметической промышленности. Оно способствует заживлению ран, ожогов, экзем, язв, обморожений, утоляет боль. С его помощью лечат язвенные болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гемморой, гаймориты, язву роговицы глаз, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца. Это масло особенно ценно при лечении лучевых поражений. [3]

Сок плодов способен повышать антиоксидантные свойства скелетной мускулатуры, уровень тестостерона и гемоглобина крови, увеличивать физическую выносливость. Рядом исследований выявлено, что потребление облепихи помогает при адаптации к условиям высокогорья. [3]

Экстракты семян облепихи обладают выраженными антиоксидантными свойствами. Отвар применяют в качестве слабительного.[12]

Экстракты листьев облепихи способны предупреждать развитие высотной болезни, посредством ингибирования процесса перехода плазмы крови из сосудов легких в паренхиму. Современные исследования показали наличие иммуномодуляторных и адаптогенных свойств у экстрактов листьев облепихи. Также они обладают выраженной иммуностимулирующей активностью. Листья применяют для лечения подагры и ревматизма.

Установлены противораковые свойства коры облепихи, которые обусловлены наличием в ней алкалоида гипофаина. Настой коры – средство против дизентерии. [7,8]

Физиологически активные вещества, которые содержатся в листьях и коре облепихи, используют в производстве лекарственных препаратов общеукрепляющего и противоопухолевого действия [4]

Плоды облепихи, шрот, листья, благодаря биологически активным веществам отнесены к функциональным пищевым продуктам [8]

Агротехника.

Посадку и пересадку облепихи лучше производить преимущественно весной, особенно в условиях Нечерноземной полосы России. Для посадки нужно используют 2-3 летние саженцы. Растения облепихи рекомендовано высаживать на расстоянии не ближе 2 м друг от друга в ямы радиусом и глубиной 50x50 см. со слоем дренажа. В неё закладывается два ведра компоста, перегноя, с добавлением 1- 2 стаканов комплексного минерального удобрения При повышенной кислотности почвы (при pH 4,5 – 5,5) требуется внесение извести 200 – 300г на 1 м² Вливают в яму 2 – 3 ведра воды. Следует внимательно следить, чтобы не подсыхали корни саженцев.[4]

Органические удобрения рекомендуется вносить один раз в три года (перепревший навоз, компост, растительная земля) из расчета 3 – 4 кг на 1м². Не исключено и применение калийных удобрений. Несмотря

на то, что на корнях облепихи есть азотофиксирующие бактерии, ранней весной рекомендовано в небольших дозах вносить азот. Хорошо реагирует облепиха и на внекорневые подкормки мочевиной (20г на 10л воды) [10]

Почву под молодыми посадками облепихи необходимо систематически рыхлить не перекапывая. Обработку почвы следует проводить на глубину не более 5 – 7 см. На плодоносящих насаждениях почву содержат под задернением, траву неоднократно скашивают и оставляют на месте. В течение первых лет интенсивного роста облепихи у дерева формируют компактную невысокую крону с равномерно размещенными в пространстве скелетными ветвями. Растения формируют в форме куста или небольшого деревца со штамбом 30-50 см высотой. Регулярно вырезают поросль, если она не требуется для размножения. Культура очень светолюбива, хорошо растет на рыхлых почвах, не переносит заболачивания. [1]

Обрезка деревьев заключается в удалении сухих, больных, поврежденных и поломанных ветвей. С возрастом уменьшается однолетний прирост, а урожай прямо зависит от длины прироста, поэтому у растений старше 7 – 10 лет проводят омолаживающую обрезку на трехлетнюю древесину с оставлением боковой ветки. Обрезку проводят весной до распускания почек. [1]

Облепиха - очень морозостойкое растение, но в зимы с резкими оттепелями и сильным ветром наблюдается усыхание ветвей и подмерзание цветковых почек. Для лучшего сохранения растений зимой приствольные круги облепихи к осени при наступлении устойчивых холодов следует мульчировать перегноем, торфом, компостом, листовым опадом или другими материалами. [10]

Облепиха – кладезь пользы.

Список источников и литературы

1. Безуглова О. С./Справочник садовода./ Безуглова О. С., Гавриш В. Ф. Должков Д. С., Еремин Г.В, Еремин В. Т., Забродина С. Х. // Ростов н/Д изд –во Феникс, 2000 г.
2. Быкова Е. А. Характеристика сортов облепихи по ряду хозяйственно-биологических признаков в условиях Оренбургской области./Плодоводство//Нац акад. наук Беларуси, РУП
3. Витковский В. Л. Плодовые растения мира. СПб.:Изд-во «Лань», 2003.
4. Воробьева Г. М. Облепиха /Воробьева Г. М Изд 2-е, переработанное и дополненное. Бердс, «Мадел», 2004-184стр:ил Стр148-149, 150-151, 152
5. Воробьева Г.М. Размножение облепихи. //Садоводство и виноградарство, 1997 N 1
6. Головкин Б. Н. Биологически активные вещества растительного происхождения = Biologically active substances of plant origin : [Монография] : В 3. т. / Б.Н. Головкин, Р.Н. Руденская, И.А. Трофимова, А.И. Шретер] [Отв. ред. В.Ф. Семихов]; Рос. акад. наук. Гл. ботан. сад им. Н.В. Цицина. - М. : Наука, 2001-2002.
7. Гричко Г.Г. Облепиха –ценный источник биологически активных веществ. Г.Г. Гричко, Л.Д Чалай, Н.В. Дорофеева, В.Н. Подорожный/Вестник РАСХН №4, Июль-Август 2012
8. Дубровин И. И. Целительная облепиха: Алтай; 2006
9. Кароматов И. Д.Облепиха как адаптогенное, повышающее физическую силу лекарственное растение/ И. Д. Кароматов, М. К. Букаев //Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» №6 – июнь (23) 2018
10. Кондрашов В. Т. Новые и редкие, перспективные плодовые культуры : учебное пособие для студентов, обучающихся по направлению 110200 "Агрономия". В. Т. Кондрашов. - п. Персиановский : ДонГАУ, 2007.
11. Материалы Российской научно-практической конференции по облепихе, посвящённой 90 летию известного облепиховода А. С. Эйдельната/ сб.науч. трудов//Российская Академия естественных наук им. В. Н. Вернадского , Москва 2005 г.180 с.
12. Пантелеева Е. И. Оценка показателей качества плодов сортов и гибридов облепихи алтайской селекции. Веснн. Алт. гос. аграр. нн-та, 2018 г. №4.
13. Потапова А. В. Корреляционный анализ фенофаз и феноинтервалов у сортов Облепихи крушиновидной (*hippocryae rhamnoides l.*) в коллекции ГБС РАН им. Н.В. Цицина/ А.В. Потапова, А. В Исачкин, И. Н. Зубик, М. А. Ермаков // Вестник Курской ГСХА № 2 2019г
14. Труды по приклад. Ботанике, генетике и селекции. Всеррос. Ин-т генет. ресурсов растений им. Н. И. Вавилова. Санкт- Петербург, 2016 Т. 177. Вып 3.

**СЕКЦИЯ №65.
ВИРУСОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.02)**

**СЕКЦИЯ №66.
МИКРОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.03)**

ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР МЕТОДА В ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Долганова Е.Д.

ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет», г. Курган

ПЦР метод (полимеразной цепной реакции) получил широкое распространение во многих сферах деятельности человека, прежде всего в клинической, криминалистической и судебной медицине, генной инженерии. В настоящее время ПЦР метод активно внедряется и в пищевую промышленность, используется как экспресс-метод получения результатов исследования продуктов питания и кормов для животных на санитарно-показательные, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы [4]. В настоящее время в сфере пищевой микробиологии утвержден список методов для подсчета как полезных показателей (количество аэробных колоний), так и гигиенических показателей (*Enterobacteriaceae*, *Escherichiacoli*, коагулазо-положительный *Staphylococcus*), а также для обнаружения четырех основных опасных для жизнедеятельности человека микроорганизмов (*Salmonellaspp.*, *Listeriamonocytogenes*, *E. coli* O157 и *Campylobacterspp.*) [5, 9].

Среди множества различных ПЦР методов, позволяющих проводить исследования с различной селективностью и точностью обнаружения исследуемых показателей особое внимание заслуживает метод ПЦР в режиме реального времени [6, 8]. Его активное внедрение в отрасль пищевой промышленности произошло, прежде всего, за счет отказа от электрофоретической детекции, как отдельного этапа исследования, что позволило полностью исключить контаминацию продуктами реакции, сократить трудозатраты и время анализа, снизить строгие требования к организации лабораторного процесса, разместив лабораторию ПЦР в одной комнате, практически «на одном столе». К основным достоинствам данного метода анализа относят: специфичность; универсальность (могут использоваться практически любые материалы); высокую чувствительность (возможность выявлять единичные копии ДНК); малый объем биологического материала (проведение анализа возможно в минимальном объеме пробы – до нескольких микролитров); высокую скорость получения результата анализа [3], при этом условия обработки продовольственного сырья не влияют на эффективность ПЦР-методов [2]. ПЦР в реальном времени позволяет провести полный анализ пробы в течение 20—60 мин и теоретически способен детектировать даже одну молекулу ДНК или РНК в пробе.

Помимо снижения трудозатрат и увеличения достоверности результатов, метод обладает целым рядом других важнейших преимуществ, таких как возможность количественной оценки степени обсемененности исходного материала, а также одновременную детекцию нескольких различных микроорганизмов в одном образце - например, параллельное определение содержания *Enterobacteriaceae* и *Salmonellaspp.* в образце пищевого продукта.

Метод ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) позволяет регистрировать накопление ДНК ПЦР в реальном времени с использованием флуоресценции и количественно оценить ДНК в образце. Для этой цели применяют флуоресцентные метки (флуорофоры) двух видов:

1) Интеркалирующие флуорофоры – соединения, которые встраиваются в любые двух цепочечные молекулы нуклеиновой кислоты и повышают интенсивность флуоресценции. Примерами таких красителей может служить SYBR Green или SYBR Gold.

2) Флуорофоры для меченья олигонуклеотидов – это соединения, интенсивность флуоресценции которых не зависит от связывания с ДНК и регулируется так называемыми гасителями (темновыми или флуоресцирующими). К настоящему времени разработано множество вариантов структуры, меченных парой флуорофор – гаситель олигонуклеотидов: линейные разрушаемые зонды (TaqMan), «Молекулярные маячки» (beacons), примыкающие пробы (Lightcycler).

Расчеты результатов ПЦР в реальном времени достаточно сложны и проводятся в автоматическом режиме с использованием компьютерных программ. Одной из программ для расчета относительного количества ДНК-мишени, находящейся в свободном доступе в сети Интернет, является REST2009. Расчеты основаны на связи интенсивности флуоресцентного сигнала с концентрацией ДНК в пробирке. Сравняют число циклов амплификации, необходимых для нарастания сигнала флуоресценции в образцах до одной и той же величины. Теоретически концентрация ампликонов при многократном повторении цикла должна возрастать экспоненциально и описывается формулой (1):

$$C_n = C_0 \times 2^n \quad (1)$$

где C_0 – исходное количество ДНК-мишени, C_n – концентрация ампликонов после «n» циклов. На практике, синтез ампликонов постепенно замедляется по мере истощения компонентов реакционной смеси. Накопление ДНК в ходе ПЦР описывают кривой и делят на четыре стадии: линейная фоновая фаза, стадия раннего экспоненциального роста количества ампликона, стадия линейного логарифмического роста, стадия выхода на плато. На стадии раннего экспоненциального роста эффективность амплификации максимальна в сравнении с другими стадиями. Накопление ДНК в ходе ПЦР описывается формулой (2):

$$C_n = C_0 \times (1 + E)^n \quad (2)$$

где C_n – количество продуктов реакции на цикле n; C_0 – изначальное количество исследуемой ДНК на первом цикле; E – эффективность амплификации. Значение E находится в пределах от 0 до 1, что соответствует удвоению исходного количества ДНК за цикл, а при $E = 0$ образование продукта не происходит. Для сравнения данных между образцами используют один из двух методов. В первом, для расчета величины «n» используют значение порогового цикла (C_t – от англ. thresholdcycle) – точки пересечения кривой накопления флуоресценции и одинаковой для всех образцов пороговой линии. Значение C_t определяется автоматически программным обеспечением к прибору или задается вручную в пределах стадии раннего экспоненциального роста накопления флуоресценции. Во втором, используют метод прямого сравнения графиков. Для определения величины «n» на кривой находят точку, положение которой отражает форму кривой (C_p – от англ. crossingpoint). Обычно рассчитывают максимумы первой и второй производных графиков накопления флуоресценции. Значение эффективности амплификации подбирается эмпирически путем последовательных разбавлений образца. Расчеты основаны на связи интенсивности флуоресцентного сигнала с концентрацией ДНК в пробирке.

Процедуру ПЦР-анализа пищевой продукции регламентирует ГОСТ Р ИСО/МЭК-17025 [1]. Внедрение в широкую практику методик ПЦР сформировало в 1988 году программу проверки квалификации в области пищевой микробиологии RAEMA (Réseaud'Analyses et d'Echanges en Microbiologie des Aliments). Это межлабораторное сравнение устанавливает умение выявлять *Salmonella* и *Listeria monocytogenes*, а также подсчет аэробных микроорганизмов, Enterobacteriaceae, кишечной палочки, бета-глюкуронидазы-позитивных бактерий *Escherichia coli*, анаэробных сульфитредуцирующих бактерий, *Clostridium perfringens*, коагулазоактивных бактерий, коагулазоактивных и коагулацциозных, коагулазоактивных и коагулазоактивных бактерий *L. monocytogenes*. Два раза в год участникам отправляются пробы по пять единиц для оценки их точности и достоверности при подсчете и обнаружении микроорганизмов. Внутренние программы обеспечения качества также способствуют более широкому использованию средств контроля качества [7].

Список литературы

1. ГОСТ Р 52833-2007 (ИСО 22174:2005). Микробиология пищевой продукции и кормов для животных, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения патогенных микроорганизмов. Общие требования и определения. – М., 2008. – 12 с.
2. Москвина Н.А., Голубцова Ю.В., Кригер О.В. Применение метода полимеразной цепной реакции для видовой идентификации продуктов переработки растительного сырья // Техника и технология пищевых производств. 2014. № 2 – С.126-129
3. Просеков А.Ю., Бабич О.О., Сухих С.А.. Современные методы исследования сырья и биотехнологической продукции / Кемерово, 2013. – 183 с.
4. Соколов Д.М., Соколов М.С. Ускоренные методы выявления бактерий рода *Salmonella* в пищевых продуктах и сырье // Вопросы питания, 2013. Т.82, №1. С.33-40
5. Технический регламент Таможенного союза "О безопасности пищевой продукции". ТР ТС 021/2011 Утвержден Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011г №880

6. A charcoal- and blood-free enrichment broth for isolation and PCR detection of *Campylobacter jejuna* and *Campylobacter coli* in chicken. /L.Y. Solis-Soto, S.Garcia, I.Wesley, N.Heredia //J Food Prot., 2011. vol.74. №2.- p.221-227.
7. Augustin J.C., Carlier V.Lessons from the organization of a proficiency testing program in food microbiology by interlaboratory comparison: analytical methods in use, impact of methods on bacterial counts and measurement uncertainty of bacterial counts. //Food Microbiol., 2006 Feb;23(1). p.1-38.
8. Enhanced enrichment and detection of thermotolerant *Campylobacter* species from water using the Portable Microbe Enrichment Unit and real-time PCR. / T.Pitkanen, J.Bracker, I.T.Miettinen, A.Heitto, J.Pesola, E.Hakalehto // Can J. Microbiol., 2009. vol.55. №7.- p.849-858.
9. Jasson V., Jacxsens L., Luning P., Rajkovic A., Uyttendaele M. Alternative microbial methods: An overview and selection criteria. //Food Microbiol., 2010 Sep;27(6) P.710-730. doi: 10.1016/j.fm.2010.04.008.

СЕКЦИЯ №67.

ЗООЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.04)

СЕКЦИЯ №68.

ЭНТОМОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.05)

СЕКЦИЯ №69.

ИХТИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.06)

СЕКЦИЯ №70.

ГЕНЕТИКА (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.07)

СЕКЦИЯ №71.

ЭКОЛОГИЯ (ПО ОТРАСЛЯМ) (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.08)

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ РЕКИ КУБАНЬ В ЧЕРТЕ Г. КРАСНОДАРА

Болотин С.Н. *, Мнацаканов Р.А. *

***ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»**

Город Краснодар - расположен город в центральной части Краснодарского края на правом берегу р. Кубань. Это крупный экономический и культурный центр Северного Кавказа и Южного федерального округа, центр историко-географической области Кубань. Краснодар – ведущий субъект экономики Краснодарского края. Занимает первое место по объему производства продукции и услуг. На долю МО г. Краснодар приходится более 30 % всего производства Краснодарского края [1].

В городе Краснодаре сосредоточены различные заводы, включая предприятия нефтеперерабатывающей промышленности, ТЭЦ, крупные автомагистрали, аэропорт и др., дающих высокую плотность разнообразных источников загрязнения, различных по характеру и содержанию вредных выбросов, степени их токсичности.

Гидрохимический состав р. Кубань в пределах города Краснодара формируется под влиянием естественных гидрохимических факторов, а также в значительной степени под влиянием сброса загрязненных и недостаточно очищенных сточных вод промышленных предприятий, объектов жилищно-коммунального хозяйства, ливневого стока с территории города. Наряду с этим причинами, способствующими загрязнению рек и водоемов, являются массовая застройка и не соблюдение режимов водоохранных зон водных объектов, размещение несанкционированных свалок.

Поэтому комплексная оценка экологического состояния реки Кубань является актуальной и приоритетной проблемой. Целью работы было проведение комплексной оценки экологического состояния р. Кубань в черте г. Краснодара на основе данных химических анализов воды за 2014-2018 гг.

Для комплексной оценки степени загрязненности использовали показатель «удельный комбинаторный индекс загрязненности воды (УКИЗВ)», определяемый согласно РД 52.24.643-2002 [2]. Эта методика позволяет однозначно скалярной величиной оценить загрязненность воды одновременно по широкому перечню ингредиентов и показателей качества воды, классифицировать воду по степени загрязненности, а также позволяет проводить сравнение степени загрязненности воды в различных створах и пунктах при условии различия программы наблюдений [3].

Методической основой комплексного способа является однозначная оценка степени загрязненности воды водного объекта по совокупности загрязняющих веществ:

- для любого водного объекта в точке отбора проб воды;
- за любой определенный промежуток времени;
- по любому набору гидрохимических показателей.

Принципиальную основу метода составляет интегральная оценка качества воды, по совокупности находящихся в ней загрязняющих веществ и частоты их обнаружения [4]: для каждого ингредиента на основе фактических концентраций рассчитывают значения кратности превышения ПДК – K_i , повторяемости случаев превышения H_i :

$$K_i = C_i / \text{ПДК}_i,$$
$$H_i = N_{\text{ПДК}_i} / N_i;$$

где C_i – концентрация в воде i -го ингредиента; ПДК_i – предельно допустимая концентрация i -го ингредиента для водоемов рыбохозяйственного назначения; $N_{\text{ПДК}_i}$ – число случаев превышения ПДК по i -му ингредиенту; N_i – общее число измерений i -го ингредиента.

По значению повторяемости H_i определяется характер загрязненности воды i -м ингредиентом по устойчивости загрязнения: единичная, неустойчивая, устойчивая или характерная и рассчитывается частный оценочный балл по повторяемости S_α , который может принимать значения от 1 до 4.

По значению кратности превышения ПДК K_i определяется уровень загрязненности воды i -м ингредиентом: низкий, средний, высокий или экстремально высокий и рассчитывается частный оценочный балл по кратности превышения S_β , также принимающий значения от 1 до 4.

Обобщенный оценочный балл S по каждому ингредиенту рассчитывается как произведение частных оценочных баллов по повторяемости случаев загрязненности и средней кратности превышения ПДК: $S = S_\alpha \cdot S_\beta$. УКИЗВ рассчитывается как отношение суммы общих оценочных баллов к числу учитываемых ингредиентов.

Для оценки состояния воды р. Кубань в районе г. Краснодара мы использовали обязательный перечень N_1 , включающий 15 загрязняющих веществ, наиболее характерных для большинства поверхностных вод всей территории Российской Федерации: растворенный в воде кислород; БПК₅; ХПК; фенолы; нефтепродукты; нитрит-ионы (NO_2^-); нитрат-ионы (NO_3^-); аммоний-ион (NH_4^+); железо общее; медь (Cu^{2+}); цинк (Zn^{2+}); никель (Ni^{2+}); марганец (Mn^{2+}); хлориды (Cl^-); сульфаты (SO_4^{2-}) [4].

В качестве норматива использовали предельно допустимые концентрации вредных веществ для воды рыбохозяйственных водоемов [5].

Аналізу подвергались пробы, отобранные в 3 створах: 242 км, нижний бьеф Краснодарского водохранилища – выше г. Краснодара по течению; 218 км, мост по ул. Тургенева – в центре города; 184 км, ниже сброса с ОСК-2 – за городом. Отбор проб и анализ проводился 4 раза в год в разное время года.

В таблице 1 приведены классификация характеристика состояния загрязненности воды р. Кубань на основании расчета УКИЗВ.

Среди загрязняющих веществ по степени и частоте превышения ПДК лидирующее и фактически определяющее значение в комплексной оценке качества воды занимают железо общее, марганец и медь. Это объясняется повышенным содержанием этих ингредиентов в притоках р. Кубань (реки Уруп, Белая, Пшиш, Псекупс, Б. Зеленчук, М. Зеленчук и Лаба) [6].

Таблица 1 – Классификация качества воды р. Кубань по УКИЗВ в 2014-2018 гг.

Место отбора проб	Класс, разряд и характеристика состояния загрязненности воды				
	2014	2015	2016	2017	2018
242 км, нижний бьеф Краснодарского вдхр.	4а грязная	4а грязная	4а грязная	3б очень загрязненная	3а загрязненная
218 км, мост по ул. Тургенева	4б грязная	4б грязная	4а грязная	3б очень загрязненная	3б очень загрязненная
184 км, ниже сброса с ОСК-2	4а грязная	4б грязная	4а грязная	4а грязная	4а грязная

Среднегодовое содержание азотов аммонийного, нитратного, СПАВ, сероводорода, нефтепродуктов, фенолов не превышало ПДК. Концентрация азота нитритного превышала ПДК в створе 184 км в 2014, 2015, 2018 гг. Повышенная концентрация азота нитритного за городом связана с расположением перед этим участком источников сточных вод, что указывает на прямое воздействие городских стоков на качество речной воды выше по течению.

Библиографический список

1. Администрация и городская Дума Краснодара [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://krd.ru>. Дата обращения – 15.11.2019
2. РД 52.24.643-2002 Методические указания. Метод комплексной оценки степени загрязненности поверхностных вод по гидрохимическим показателям. СПб., 2002. 21 с.
3. Качество поверхностных вод Российской Федерации. Ежегодник. 1997 год / Гидрохимический институт. СПб., 2000. 316 с.
4. Шитиков В.К., Розенберг Г.С., Зинченко Т.Д. Количественная гидроэкология: методы системной идентификации. Тольятти, 2003. 463 с.
5. Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения (с изменениями на 12 октября 2018 года). Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 13 декабря 2016 года N 552. М. 128 с.
6. Клименко О.А., Косолапов А.Е., Радько Г.И. Оценка пространственно-временных изменений качества воды в бассейне р. Кубань // Водное хозяйство России. 2007. Вып. 4. С. 38-54.

СЕКЦИЯ №72.

БИОГЕОХИМИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.09)

СЕКЦИЯ №73.

ГИДРОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.10)

СЕКЦИЯ №74.

ПАРАЗИТОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.11)

**СЕКЦИЯ №75.
МИКОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.12)**

**СЕКЦИЯ №76.
ПОЧВОВЕДЕНИЕ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.13)**

**СЕКЦИЯ №77.
БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.02.14)**

ФИЗИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.00)

**СЕКЦИЯ №78.
ФИЗИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.01)**

**СЕКЦИЯ №79.
АНТРОПОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.02)**

**СЕКЦИЯ №80.
ИММУНОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.03)**

**СЕКЦИЯ №81.
КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
03.03.04)**

**СЕКЦИЯ №82.
БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.05)**

**СЕКЦИЯ №83.
НЕЙРОБИОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 03.03.06)**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
ЛИНЕЙНЫХ И НЕЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ**

**Эрастов Е.Р., Кузьмина Д.М., Шарова В.А., Матясова О.М.,
Малиновкина А.А., Корнилова И.А.**

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Известно, что тревожно-депрессивные состояния возникают в ответ на воздействия стресса [3]. В настоящее время полностью доказана коморбидность тревоги и депрессии [2, 17, 20]. Однако склонность к возникновению подобных состояний носит выраженный индивидуальный характер. Различия в субъективной реакции животных на стресс настолько велики, что полученные после моделирования стресса показатели часто бывают связаны в большей степени не с самим стрессом, а с морфофункциональной организацией конкретного животного, с его психической конституцией. **Цель исследования** заключалась в выявлении особенностей и сравнительной характеристике поведенческих реакций линейных и нелинейных мышей, протестированных при помощи классических нейробиологических методик «Открытое поле» (ОП) и «Принудительное плавание» (ПП).

Материал и методы исследования. Работа проведена на 20 нелинейных белых мышах-самцах и 10 мышах-самцах линии C57BL/6, средний вес которых составил 25-30 г, часто используемых в

экспериментальных целях [14]. Все особи находились в стандартных условиях вивария и имели постоянный доступ к воде и пище. Время каждого теста составило 5 минут. Работа проводилась в соответствии с Директивой Европейского Сообщества 86 – 609 от 24 ноября 1986 г. Полученные результаты подвергались статистической обработке при помощи специально составленной компьютерной программы.

Тест ОП, применяемый в нейробиологии с 1934 года [15], позволяет выявить и проанализировать такие характеристики животного, как исследовательская активность (число и время выходов в центр, число и время стоек) [8], напряженность и тревожность (количество актов и общее время груминга) [11, 16, 18], эмоциональную лабильность или устойчивость (количество дефекаций) [4,7].

При анализе показателей как линейных, так и нелинейных мышей, свидетельствующих об исследовательской активности, обращает на себя внимание очень большой их разброс. Если выход в центр, относимый некоторыми исследователями к параметрам так называемой «горизонтальной двигательной активности» [1] в большей степени свидетельствует о «когнитивном голоде» животного, то количество стоек, «вертикальная двигательная активность» характеризует стеничность животного и его поиск новизны [10]. Если колебания числа выходов в центр поля у линейных и нелинейных мышей практически не отличались, то мыши линии C57BL/6 обнаружили значительно превалирующий разброс показателя времени нахождения в центре ОП (таб.1,2). Так, если у нелинейных мышей этот показатель не достигал и 38 с и, таким образом, максимум проведения времени в центре поля занял всего 12, 45% общего времени теста, то у линейных – 40, 76%.

Таблица 1

Минимальные и максимальные показатели числа поведенческих актов мышей в тесте ОП

№ жив.	Число выходов в центр		Число актов груминга		Число стоек		Число замираний		Число принохи-ваний		Число дефекаций	
	Ми н.	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Мак с.	М ин .	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.
Нелинейные мыши	0	18	1	13	8	49	0	5	12	42	0	10
Мыши линии C57BL/6	5	23	1	20	11	56	3	13	15	37	0	3

Интересно, что линейная мышь, обнаружившая максимальное время нахождения в центре поля, заняла третье место в группе по времени вертикальных стоек – 17, 04%. Таким образом, более половины времени теста пришлось на стенические реакции животного. Отмечены и другие мыши с высокими показателями времени вертикальных стоек. Так, животное 2 провело в положении вертикальной стойки 19,02% общего времени теста, животное 3 – 20,6 % времени, животное 7 – 14,5% времени. Это явно говорит о том, что линейные мыши более склонны к исследовательской деятельности. Об активной поведенческой стратегии в тесте ОП мышей линии C57BL/6 свидетельствуют и предыдущие исследования [13].

Таблица 2

Минимальные и максимальные показатели времени поведенческих актов мышей в тесте ОП

	Время нахождения в центре, с		Общее время груминга, с		Общее время стойки, с		Общее время замирания, с		Общее время принохивания, с	
	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.
Нелинейные мыши	0	37,37	1,03	142,08	0	94,97	0	7,41	24,57	144,54
Мыши линии C57BL/6	4,82	122,29	1,63	35,69	11,69	69,81	1,31	11,34	21,31	186,87

Груминг, представляющий собой элементарную чистку тела, большинство нейробиологов трактует как форму собственно смещенной активности, уменьшающую психическое напряжение [6], поэтому именно груминг является косвенным показателем тревожности. По количеству актов груминга и общему времени его продолжения обнаружены очень большие колебания показателей как линейных, так и нелинейных мышей (таб. 1,2). Общее время замирания и число актов замирания, свидетельствующие об эмоциональности животного [9], в большей степени варьируют у линейных мышей.

Таблица 3

Характеристика поведенческих актов мышей в тесте «ПП»

№ животного	Общее время активного плавания, с		Общее время пассивного плавания (дрейфования), с		Общее время карабкания, с		Число дефекаций	
	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.	Мин.	Макс.
Нелинейные мыши	34,51	274,28	7	264,88	0,84	48,97	0	11
Мыши линии C57BL/6	47	110,5	65,5	198,5	32	131	2	6

Метод ПП, известный в нейробиологии как «Тест Порсолта», применяемый 1977 года [19], очень удобен для изучения динамики эмоционального состояния лабораторных животных, а также для определения изначального уровня тревожности [12]. Самым значимым показателем теста ПП является, безусловно, время пассивного плавания (дрейфования) [5]. Именно это время свидетельствует о состоянии отчаяния. Обращает на себя внимание больший разброс этого показателя в группе нелинейных мышей, у которых обнаружена также очень высокая отрицательная корреляционная связь между временем дрейфования и временем активного плавания (таб. 4). Таким образом, чем больше времени проводит животное в состоянии активного плавания, тем меньше оно дрейфует, а время карабкания, свидетельствующее о стенических проявлениях особи, никак на эту связь не влияет, поскольку занимает гораздо меньший промежуток времени по сравнению с этими актами. У мышей линии C57BL/6 общее время карабкания принимает гораздо большие значения, чем у нелинейных особей, что опять же свидетельствует об их активной поведенческой стратегии. В связи с этим моментом и отрицательная корреляционная связь между временем дрейфования и карабкания у линейных мышей достаточна сильна (таб.4).

Интересно, что количество дефекаций, обнаруженное в этом тесте, слабо коррелирует с таковым при проведении теста ОП, особенно у линейных мышей, что свидетельствует о том, что ОП и ПП для разных особей несут разную эмоциональную нагрузку. Большее количество дефекаций, выявленное у нелинейных мышей (таб.1, 3.) связано с большей эмоциональностью этих животных.

Таблица 4.

Показатели корреляционных взаимоотношений между показателями поведенческих актов

Показатели поведенческих актов		Коэффициент корреляции	
		Нелинейные мыши	Мыши линии C57BL/6
Время нахождения в центре	Число выходов в центр	0,27	0,78
Общее время груминга	Число актов груминга	0,29	0,48
Общее время стойки	Число стоек	0,88	0,90
Общее время замираний	Число замираний	0,87	0,82
Общее время принохиваний	Число принохиваний	0,40	0,69
Число выходов в центр	Число стоек	0,62	0,74
Общее время пассивного плавания (дрейфования)	Общее время карабкания	0,17	0,79
Общее время пассивного плавания (дрейфования)	Число дефекаций (ПП)	0,27	0,12
Число дефекаций (ОП)	Число дефекаций (ПП)	0,54	0,09
Общее время активного плавания	Общее время пассивного плавания (дрейфования)	- 0,94	- 0,61

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что мыши линии C57BL/6 обладают особой поведенческой стратегией, которую мы можем охарактеризовать как более активную и стеничную и, скорей всего, более подходят для изучения воздействия различных факторов суперсистемы, чем нелинейные белые мыши. Однако если ставить целью эксперимента прежде всего изучение индивидуальных реакций конкретных особей, а не влияние того или иного фактора внешней среды, то выбор нелинейных мышей может быть предпочтительнее – об этом свидетельствует выявленный нами очень большой разброс показателей.

Список литературы

1. *Апробация* метода оценки горизонтальной двигательной активности белых лабораторных крыс с помощью автоматизированной установки «Открытое поле» /И.А. Габай, Е.В. Мухачев, К.А. Михайлова и др.// Общество. Среда. Развитие (TerraHumana) . – 2011. - № 3 (20) . – С.223-226.
2. *Гасилина А.Н.* Особенности коморбидности тревожности и депрессии // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки. - 2011. - № 2. – С. 7-12.
3. *Дерхо М.А.,*Середа Т. И., Хижнева О. А. Особенности стресс-реакции организма мышей при комбинированном воздействии сульфата кадмия и вибрации // Евразийский союз ученых. – 2014. -№ 6-4 (6). - С. 101-103.
4. *Иммунологические* клеточно-молекулярные маркеры периферической крови молодых мышей линии а53т, генетически предрасположенных к болезни Паркинсона / *Г.Идова* , Е.Альперина, С.Жанаева и др. // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – С. 80-81.
5. *Ишакаева М.К.* Тест Порсолт (Porsolt) в современной физиологии и медицине // Научное и образовательное пространство: перспективы развития : материалы X Междунар. науч.–практ. конф. –Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2018. –С. 10–11.
6. *Калуев А.В.* Изучение тревожности у животных - вчера, сегодня, завтра / *Калуев А.В.* // Материалы 7-й междисциплинарной конференции по биологической психиатрии «Стресс и поведение», 26-28 февраля 2003. – Москва, 2003. - С. 144-147.
7. *Павлова И.В.,* Рысакова М.П. Проявление тревожности крыс Вистар при выработке условнорефлекторного страха // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. - 2015. – Т.65. - № 6. – С. 720.
8. *Поведение* животных в различных тестах / *Ш.К Бахтиярова, У.Н Капышева, Н.Т. Аблайханова* и др. // International Journal of Applied and Fundamental Research , - 2017. - №8. - P. 92 - 96.
9. *Подковкин В.Г.* *Иванов Д.Г.* Влияние краткосрочной изоляции на поведение крыс в тесте «открытое поле» *Успехи современного естествознания.* – 2009. – № 6 – С. 12-16.
10. *Розенфельд И. И.,* *Лобынцева Е.А.* Моделирование оксидативного и психоэмоционального стресса у крыс с влиянием производных пиримидина // *Медицина* . – 2018. – №2. – С. 94. - 105.
11. *Сравнительное* исследование параметров ориентировочного поведения и эмоциональности крыс в тесте «открытое поле» под влиянием оригинальных лекарственных форм афобазола / *Ю. А. Полковникова, Э. Ф. Степанова, О. С. Гудырев* и др. // Вестник Воронежского государственного Университета. Серия: Химия. Биология. Фармация - 2011, № 1. - С. 192- 195.
12. Тест Порсолта как лонгитюдный метод оценки динамики эмоционального состояния крыс в модели хронического непредсказуемого умеренного стресса / *А. В. Чайка, Е. В. Коношенко, Д. Р. Хусаинов* и др. // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. Том 4 (70), 2018. - № 2. - С. 133–147.
13. *Худякова Н.А.,* *Баженова Т.В.* Поведенческая активность линейных и нелинейных мышей разных цветовых вариаций в тесте «открытое поле» //Вестник Удмуртского университета. – 2012. - № 2. – С. 89-93.
14. *Behavioral* phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies/ *J.N. Crawley, J.K. Belknap, A. Collins et al.* // *Psychopharmacology.* - 1997. - Vol. 132. - №2. – P. 107–124.
15. *Hall C.S.* Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality // *Journal of Comparative Psychology.* - 1934. – V.18. – P. 385–403.

16. *Inhibition of self-grooming induced by sleep restriction in dam rats / G.N. Pires, T.A. Alvarenga, I.O. Maia et al. // Indian Journal of Medical Research 2012. - Vol. 136(6). - P. 1025–1055.*
17. *Interaction of depression and anxiety in the development of mixed anxiety. Depression disorder. Experimental studies of the mechanisms of comorbidity (review) / A.G. Galyamina, I.L. Kovalenko, D.A. Smagin et al. // Neuroscience and behavioral physiology. – 2017. – P. 1-15.*
18. *Jiang S.F., Gao Y.F. Effects of simulated weightlessness on emotional behavior in rats. // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. - 2013. - Vol. 41. - P. 6–10.*
19. *Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. //Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. - 1977. - Vol. 229. - P. - 327-36.*
20. *Seligman L.D., Ollendick Thomas H. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: an integrative review// Clinical child and family psychology review. -1998.- № 2. – P. 125-144.*

ГЕОГРАФИЯ

СЕКЦИЯ №84.

ФИЗИЧЕСКАЯ ГЕОГРАФИЯ И БИОГЕОГРАФИЯ, ГЕОГРАФИЯ ПОЧВ И ГЕОХИМИЯ ЛАНДШАФТОВ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 25.00.23)

СЕКЦИЯ №85.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ, СОЦИАЛЬНАЯ, ПОЛИТИЧЕСКАЯ И РЕКРЕАЦИОННАЯ ГЕОГРАФИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 25.00.24)

СЕКЦИЯ №86.

ГЕОМОРФОЛОГИЯ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕОГРАФИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 25.00.25)

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

СЕКЦИЯ №87.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

ПОТОКИ В ЦЕПОЧКЕ ЭНЕРГЕТИКИ: ГИДРО-ЭЛЕКТРОЭНЕРГИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Фролов В.А., Герасименко А.А.

Сибирский федеральный университет, г. Красноярск

Ключевые слова: потоки, виды энергии, материя-вещество и поле, топология - связи и узлы, информация.

Актуальность. В работе [1] упоминается 16 видов энергии, в [2] анализируется понятие энтропия. Ниже рассматриваются потоки четырёх видов энергии и энергоносителей в их различных состояниях «превращения» и/или «преобразования» в «цепочке энергетики», максимально приближенной по хронологии их действия. Отметим, что любое тело может одновременно обладать различными видами материи-энергии – потенциальной, кинетической [3] и инициировать различные физические поля – электрические, магнитное и др.

Цель исследования формулируется в следующем виде: «найти необходимое количество продукта -материи и полей, которые могут быть транспортированы существующими системами- энергоносителями с различными преобразованиями и превращениями, с заданными пропускными способностями и их кратчайший путь.... с минимальной стоимостью транспортировки энергоносителями в заданное время и

их топологии на данной территории». Топология сети позволяет увидеть всю ее структуру: разомкнутую, кольцевую, и др., сетевые устройства, входящие в сеть, и их связь между собой в очень укрупненном виде количества и качества в характерных точках.

1. Содержание работы: Объекты исследования: материя, поля энергетика и информация. Предметы исследования: потоки энергии и информации. Профильные требования к предметам энергетика рекомендуется привести также по её нескольким факторам: 1– «состоянию» (режим работы); 2– «топологии» (расположение) объекта; 3– «временных» факторов; 4– «нормативной базы» и т.д.

Виды исследования: термины, потоки-связи, преобразования и аналитическое отражение превращений.

Исходные данные: водные и электрические потоки ресурсов, например, в Сибири две цепочки: 1-я цепочка – оз. Байкал, р. Ангара, Богучанская ГЭС и 2-я цепочка – р. Енисей, Красноярская ГЭС и Саяно-Шушенская ГЭС.

2. Историческая справка. Общие сведения из истории развития науки приведены в [4]:

– в 1644 г. Декарт в «Вопросах философии для формирования закона сохранения движения» дает следующую форму движения: «во вселенной всегда сохраняется одно и тоже количество движения»;

– в 1845 г. Р.Майер по вопросам сохранения и превращении энергии в своей работе «Органическое движение в связи с обменом веществ» доказал, что каждая форма движения при определенных условиях способна и вынуждена превращаться в любую другую форму движения в определенных количественных отношениях (установленных суждением особенностям).»;

– в 1854 г. Р. Клаузевиц ввел понятия об; S-энтропия, T-абсолютная температура физического тела и Q-количество сохраняемого тепла [2].

3. Термины: 3.1. Общие.

Преобразование: 1) замена одного объекта аналогичным объектом, получаемого из первого по определенным правилам [5]; 2) связано с событиями связанными с сохранением энергоносителя: кинетическая энергия движения воды в реке и ее потенциальная энергия, соответствующая высоте нахождения реки в потенциальную энергию верхнего бьефа ГЭС с потерями на торможение потока, испарениями, водозаборами населением и т.д. [3].

Превращения – связаны с событиями изменения энергоносителя, например, а) поступательное движение воды по трубопроводу на входе в гидротурбину, затем б) в механическую энергию вращения ротора генератора и в) в электрическую энергию на выходе из генератора, которая затем, переходит в трансформаторы, ЛЭП и в тепловую, например, на крупных объектах – алюминиевых заводах.

3.2. Отраслевые.

Материя. Виды материи-вещество (твердое, жидкое, газообразное и плазма) и поле (гравитационное, электрическое, магнитное). Электромагнитное поле представляет собой особый вид материи, оказывающий силовое воздействие на заряженные частицы и определяется как совокупность переменных взаимосвязанных и влияющих друг на друга электрических и магнитных частиц [6].

Атрибуты материи: пространство, время; материальные вещи - протяженность, вес, цвет и поля: непрерывное распределение в пространстве (электромагнитная волна в вакууме) и может проявлять дискретную структуру (фотоны) [7].

Энтропия [2] – количественная мера неопределённости, непредсказуемости, беспорядка и хаоса, дезорганизации вероятностных систем является всеобщей.

3. Потоки, т.е. взаимосвязи и узлы-точки. Схема потоков различного назначения в общем виде приведена в приложении 1 [8]. На рисунке в приложении 1 приведены только три из основных потоков, например, в управлении сибирского региона: энергетика- красным цветом, водные ресурсы- синим цветом и экономика - зеленым цветом.

Крупные ГЭС, установленные на перечисленных реках, являются характерными «точками»-в них происходят преобразования и превращения энергии. В этих точках в верхнем бьефа (ВБ) водохранилищ, накапливается вода с потенциальной энергией. Затем вода с кинетической поступательной энергией и механической вращательными энергией подается в турбины и вращает ротор генератора, в котором и создаются электрические потоки и вырабатывается электромагнитное поле в металлической обмотке статора и вырабатывается электрический ток.

Общие сведения по водным ресурсам приведены в таблице 1 (по данным Интернет).

Таблица 1. Общие сведения по водным ресурсам.

	Наименование	Высота над морем	Оз. Байкал,				ГЭС на реке Енисей	
			Длина км	Ширина км	Площадь км ²	Объем км ³	Сработка	Расход м ³ /сек
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Оз. Байкал - р. Ангара	456-457	636	79,5	31, 722	23000. тыс ³	1 м	1800
2	Исток р. Енисей	612,5	---	----	----	----	-	19 800

Потенциальная энергия тела в поле тяготения Земли вблизи поверхности приближенно выражается формулой: $E_{\{p\}} = mgh$.

где m — масса тела, $g=9,81 \text{ м/с}^2$ — ускорение свободного падения, h – высота положения центра масс тела над произвольно выбранным нулевым уровнем.

Поле тяготения, связанное с землей, в ряде случаев определяется как параметр «высота над уровнем моря (Н.У.М.)».

В России имеются две системы учета Н.У.М. – «балтийская» и «тихоокеанская». По преданиям «балтийская» система отмечена уровнем воды в балтийском море на берегу острова Кронштадт, где Петр I проводил время со своими друзьями. Место фиксации «тихоокеанской системы», в СМИ пока не отмечено.[9],

Кинетическая энергия тела массой m , движущегося со скоростью \bar{v} равна работе, которую должна совершить сила, приложенная к покоящемуся телу, чтобы сообщить ему эту скорость:

$$A = (mv^2 / 2) = E_k$$

Физическая величина, равная половине произведения массы тела на квадрат его скорости, называется **кинетической энергией** тела. Кинетическая энергия – это работа, энергия движения. Работу силы можно также записать как $A = Fs$, где F – сила, а s – протяженность перемещения тела[10]

Кинетическая энергия вращательного движения — энергия тела, связанная с его вращением. Такой энергией, например, обладает вода гидроагрегата ГЭС.

1 Вариант. Кинетическая энергия вращающегося тела [11].

Рассмотрим твердое тело, вращающееся с угловой скоростью ω вокруг неподвижной оси. Кинетическая энергия вращающегося тела складывается из кинетических энергий отдельных материальных точек, составляющих это тело:

1

$$K = \sum k_i = \dots \omega^2 \sum mr_i^2$$

2

Сумма в правой части этого соотношения $I = \sum mr_i^2$ представляет собой момент инерции тела относительно оси вращения. Таким образом, кинетическая энергия тела, вращающегося вокруг неподвижной оси, равна

$$I\omega^2$$

$$K = \dots$$

2

2 вариант. Мощность на валу гидротурбины (кВт) определяется[12], как

$$N_T = 9,81 Q_T H_T \eta_T$$

где Q_T — расход воды через гидротурбину, м³/с; H_T — напор турбины, м; η_T — коэффициент полезного действия (КПД) турбины.

Напор турбины равен:

$$H_T = \nabla VB - \nabla HB - \Delta h = H_T - \Delta h$$

где ∇VB , ∇HB — отметки уровня воды соответственно в верхнем и нижнем бьефе, м; H_T — геометрический напор; Δh — потери напора в водоподводящем тракте, м.

3 вариант. Мощность электроэнергии связана с силой тока и напряжения формулами мощности трехфазной сети

$$S = \sqrt{3} UI$$

Полная, активная и реактивная мощности связаны между собой соотношениями

$$N = S \cos \varphi \quad Q = S \sin \varphi \quad \text{и} \quad Q = N \operatorname{tg} \varphi$$

4. Потоки информации и документов.

4.1 Информатика.

Информация и документы. Основное назначение документа-фиксация, закрепление информации в удобном для контроля ее количества и качества, хранения, передачи, обработки, распространения для дальнейшего использования и удаления по регламентированным срокам ее жизни или другим причинам.

Потоки информации в энергетике существуют в двух группах (компоненты и потоки -связи) и трех основных составляющих: ядро, оболочка и орбита.

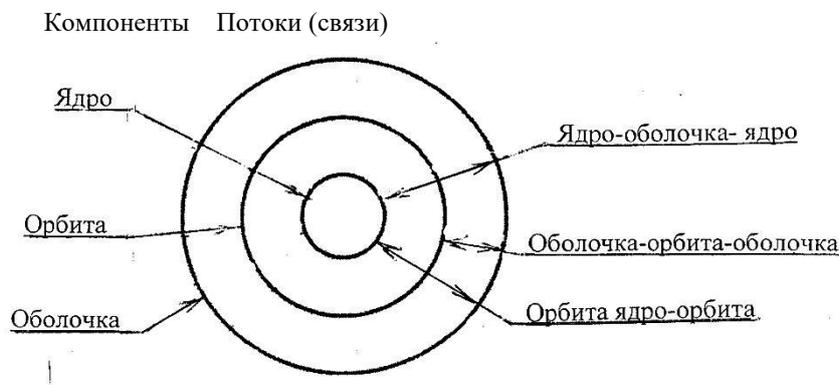


Рис. 1. Структура верхних уровней прикладного мета-языка (документальной лингвистики) компоненты: ядро, оболочка и орбита и взаимосвязи между ними [13].

Ядро — язык нормативно-правовых и нормативно-технических документов (НПД и НТД) федерального, внутреннего, отраслевого прикладного значения. [13].

Оболочка- язык межотраслевого общения в объеме взаимоотношения с поставщиками ресурсов и получателями конечной продукции данной отрасли, например, энергетиков.

Орбита- в состав орбиты входят отраслевые прикладные научные, научно-технические, учебные и научно-популярные издания.

Об информации. Анализ информации может быть произведен в нескольких аспектах [14]: Например, синтаксический (или материально-энергетический, знаковый, технологический) — с точки зрения способа, техники передачи информации (или по качеству информации) может быть в следующих видах: закрепленная информация — информация занесенная на носитель; слабо закрепленная информация — информация, находящаяся в биологической памяти персонала и незакрепленная информация - информация, находящаяся в канале передачи в момент передачи от ее источника к ее потребителю, [15]. В технических приложениях, в частности в математических моделях и методах, реализуемых на ЭВМ термин «информация» применяется в узком смысле — как конкретные количественные сведения или данные.

В информационных разделах НТД о взаимосвязях необходимо указывать основные параметры:

- 1—способ взаимосвязи — передает или принимает;
- 2— характер взаимосвязи — утверждает, согласовывает, принимает к исполнению, отчитывается и т. д.;
- 3— сроки взаимосвязи — в каких числах месяца, года и т.д.;
- 4—периодичность взаимосвязи — раз в месяц, квартал, год или по мере необходимости.
- 5— количественная и качественная обработки данных.

Критическая масса информации – объем информации по количеству и качеству необходимый и достаточный для принятия оптимального решения (наилучшего по рассматриваемому критерию) в соответствии с поставленной задачей (целью).

4.2. Связи Способ (состав) отображения причинно-следственных связей, предложенный в [16], для диагностики оперативной ситуации персоналом блочной ТЭЦ по форме сохранится, но его содержание следующее:

кроме описания “состояния” (режима) объекта

$$DX_i = Q_{ij} * X_i + C_o$$

необходимо добавить описание “топологии” (расположения) объекта

$$D_i = P_{ij} * Y_i + Q_o$$

а также добавить описание “временных связей” объекта

$$Z_i = T_{ij} * Z_i + Z_o,$$

где Q – коэффициент связи по режиму, P – коэффициент связи по топологии,

T – коэффициент связи по времени.

4.3. Устройства каналов связи. В схему простого канала ВЧ связи по линии электропередачи между двумя смежными подстанциями: входят: а) ВЧ заградитель; б) конденсатор связи; в) фильтр присоединения; г) ВЧ кабель; д) устройства стыковки каналов связи с исполнительной силовой аппаратурой управления. Более подробно данные устройства должны рассматриваться отдельно.

4.4. Беркович Е.Н. [17] приводит связи информации и энтропией: Обработка дискретной информации по ее количеству

m

$$H = - \sum_{k=1} P_k \log_2 P_k,$$

k=1

где P_k- вероятность того или иного состояния изучаемого явления.

При необходимости проводится обработка дискретной информации для оценки энтропии системы

m

$$H = - k \sum_{k=1} P_{ок} \ln P_{ок} ,$$

где k-1,38*10⁶ эрг/град – постоянная Больцмана; P_{ок} – число элементарных микроскопических состояний i-й системы.

И далее он пишет [17] о том, что «Если энтропия-мера беспорядочности, то информация-мера упорядочения системы, свидетельство установки ее в одно из наименее вероятных состояний». Это может относиться и к упорядоченности информации при оптимизации потоков в энергетике.

Обобщение информации о взаимосвязи потоков и потерь электроэнергии с параметрами схемы и электрического режима в решении задач анализа множества режимов, оптимального функционирования и развития электроэнергетических систем на основе применения детерминированных и вероятностных методов представлено в [18,19].

Выводы

1. В цепочке потоков и узлов могут быть простые с преобразованием какого-то любого одного вида энергии: а) силовая часть-водохранилище, плотина, трубопровод, гидротурбина, гидрогенератор, силовые трансформаторы на одном объекте; б) управляющая часть, вторичные и информационные машины и механизмы; и доминантные (сложные) узлы с превращением одновременно двух и более видов энергии в группе объектов-плотина-трубопровод, гидротурбина, генератор, силовой трансформатор, режимах работы, управление ими и информатики.

Устройство и эксплуатация доминантных (сложных) узлов требует принципиального повышения квалификации кадров энергетиков.

2. Наличие связей энергетике, их топология обеспечивает главную необходимость и возможность выполнения энергетических задач, их информационного обеспечения и обслуживающего персонала. 3. Пространство и время – необходимо для дальнейшего анализа профессионалов и любителей рассматриваемых выше проблем. Возможно, что упорядоченность информации приведёт к оптимизации потоков в энергетике.

Профильные требования о потоках энергетике и, соответственно, информации, рекомендуется провести по нескольким факторам:

1– «топологии» (расположение) объекта;

- 2– «состоянию» (режим работы);
- 3– «временных» факторов;
- 4– «климата» на рекомендуемой территории;
- 5– «нормативной» базы;
- 6 – «жизненного цикла» этапов и т.д.

Приложение 1. Укрупненная схема потоков (связей) сибирского региона

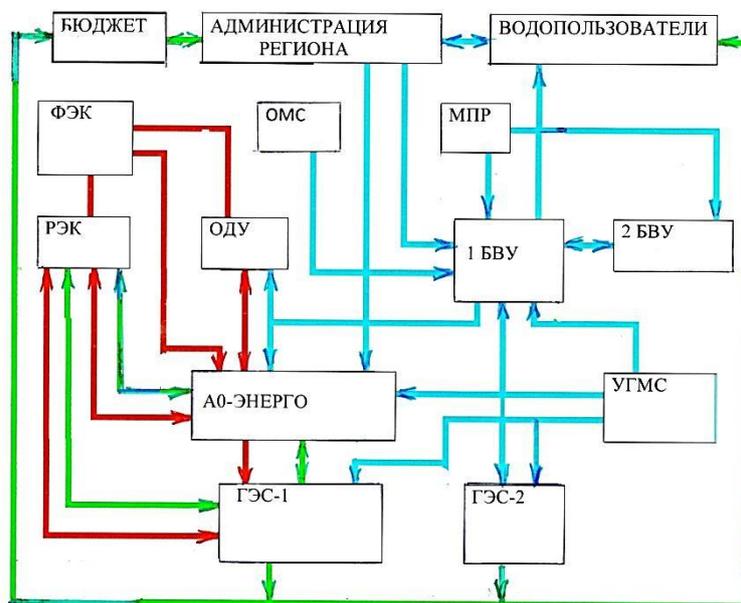


Рис 1. Укрупненная схема потоков (связей) сибирского региона [8] без потребителей электроэнергии.

Красный цвет-энергетические, зеленый цвет - технико-экономические, синий цвет-водные связи.

Аббревиатуры: ОМС- органы местного самоуправления; ФЭК-(РЭК) федеральная (региональная) энергетическая комиссия; - МПР-министерство природных ресурсов; -ОДУ-объединенное диспетчерское управление; АО-энерго-акционерное объединенное энергосистема; 1БВУ(2БВУ)- Бассейновые водные управления' УГМС- управление гидрометеослужбы; ГЭС-гидроэлектростанции.

Список литературы

1. Алексеев Г.Н. Энергоэнтропика (Наука и техника.) – М.: Знание, 1983–192 с.
2. Седов Е.А. Одна формула и весь мир. Книга об энтропии.(Наука и прогресс). -- М.: Знание, 1990. – 176 с.
3. Фролов В.А. Стафиевская В.В., Велентеенко А.М. Преобразования и превращения в энергетике /Электроэнергия: от получения и распределения до эффективного использования: материалы ВНТК/ Нац. Иссл. Томский политехн. ун-т. Томск: Изд. Томк. Политехн.ун-та, 2008. с.34-36.
4. Пугачев Е.М. Научные и технические открытия «Закона сохранения и превращения энергии»/Ученые записки Старо-Оскольского Гос. Пединститута. Вып 1.-1957, с.3– 20.
5. Советский энциклопедический словарь.-М.:Советскаяэнц., 1985.-1600 с.
6. Воробьев Г.С. Теория электромагнитного поля и основы техники СВЧ: учебное пособие / Соколов С.В., Писаренко Л.Д., Журба В.О. – Сумы: Изд-во СумГУ, 2010. – 420 с.
7. Атрибуты материи [http://www/market-jornal/com.voprosiupravlenia/1.html]
8. Фролов В.А. Связи и информационный отбор в интегрированных техноценозах. Электрика. 2010. № 4 с 40 – 45.
9. Потенциальная энергия <https://ru.wikipedia.org/wiki/#>
10. Кинетическая энергия поступательного потока <http://energetika.in.ua/ru/books / book-3/part-2/section-2/2-1>
11. Кинетическая энергия вращающегося тела.https://ido.tsu.ru/schools/physmat/ data/ res/ mehanika/ uchpos/text/4_4.html

12. Современная электроэнергетика <http://www.energocon.com/pages/id1413.html>
13. Фролов В.А. Модели структур прикладного языка, документы и записи в энергетике/. Актуальные вопросы психологии и педагогики в современных условиях//Сборник трудов между НТК № 3 г. Санкт-Петербург, 2016 с. 73-76
14. Информационный отбор в техноценозах. Каналы передачи и критическая масса информации./Фролов В.А. ИИ Сибирск. Фед. Ун-т- Красноярск, 2010- 38 с. Библиограф. назв. – Рус. Деп в ВИНТИ 27.10.10 № 628- В2010 .
15. Математика и кибернетика в экономике. Словарь-справочник. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Экономика, 1975. – 700 с.
16. Магазаник Я. М. Дидактические и инженерно-психологические основы обучения операторским специальностям в теплоэнергетике. М.: Энергоатомиздат, 1988. – 248 с.
17. Беркович Е.Н. Реактивная мощность как информационное понятие. Электричество, 1996. №2, с. 51– 58. –
18. Герасименко А.А., Федин В.Т. Передача и распределение электрической энергии Учебное пособие. Ростов-н/Д.: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2006. - 720 с. (Серия «Высшее образование»).
19. Shulgin I. V. Modified Stochastic Estimation of Load Dependent Energy Losses in Electric Distribution Network / I. V. Shulgin, A. A. Gerasimenko, Su Quan Zhou / International Journal of Electrical Power & Energy Systems, Vol. 43, Issue 1, December 2012, pp. 325–332 (JEPPE1673, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142061512000890). (индексировано в *Web of Science* и *Scopus*).

ГЕОЛОГИЯ

СЕКЦИЯ №88.

РАЗВИТИЕ ГЕОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ НА 2020 ГОД

Январь 2020г.

VII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы естественных и математических наук в современных условиях развития страны», г. Санкт-Петербург

Прием статей для публикации: до 1 января 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 февраля 2020 г.

Февраль 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы естественных и математических наук в России и за рубежом», г. Новосибирск

Прием статей для публикации: до 1 февраля 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 марта 2020 г.

Март 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современных математических и естественных наук», г. Екатеринбург

Прием статей для публикации: до 1 марта 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 апреля 2020 г.

Апрель 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы и достижения в естественных и математических науках», г. Самара

Прием статей для публикации: до 1 апреля 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 мая 2020 г.

Май 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы и перспективы развития математических и естественных наук», г. Омск

Прием статей для публикации: до 1 мая 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 июня 2020 г.

Июнь 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы математических и естественных наук в мире», г. Казань

Прием статей для публикации: до 1 июня 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 июля 2020 г.

Июль 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция «О вопросах и проблемах современных математических и естественных наук», г. Челябинск

Прием статей для публикации: до 1 июля 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 августа 2020 г.

Август 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция **«Информационные технологии естественных и математических наук»**, г. Ростов-на-Дону

Прием статей для публикации: до 1 августа 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 сентября 2020 г.

Сентябрь 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция **«Естественные и математические науки в современном мире»**, г. Уфа

Прием статей для публикации: до 1 сентября 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 октября 2020 г.

Октябрь 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция **«Основные проблемы естественных и математических наук»**, г. Волгоград

Прием статей для публикации: до 1 октября 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 ноября 2020 г.

Ноябрь 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция **«Естественные и математические науки: вопросы и тенденции развития»**, г. Красноярск

Прием статей для публикации: до 1 ноября 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 декабря 2020 г.

Декабрь 2020 г.

VII Международная научно-практическая конференция **«Перспективы развития современных математических и естественных наук»**, г. Воронеж

Прием статей для публикации: до 1 декабря 2020 г.

Дата издания и рассылки сборника об итогах конференции: до 1 января 2021 г.

С более подробной информацией о международных научно-практических конференциях можно ознакомиться на официальном сайте Инновационного центра развития образования и науки www.izron.ru (раздел «Естественные и математические науки»).

ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
INNOVATIVE DEVELOPMENT CENTER OF EDUCATION AND SCIENCE



**Актуальные вопросы современных
математических и естественных наук**

Выпуск VII

**Сборник научных трудов по итогам
международной научно-практической конференции
(11 марта 2020г.)**

г. Екатеринбург

2020 г.

Печатается в авторской редакции
Компьютерная верстка авторская

Издатель Инновационный центр развития образования и науки (ИЦРОН),
603086, г. Нижний Новгород, ул. Мурашкинская, д. 7.

Подписано в печать 10.03.2020.
Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 4,9.
Тираж 250 экз. Заказ № 037.

Отпечатано по заказу ИЦРОН в ООО «Ареал»
603000, г. Нижний Новгород, ул. Студеная, д. 58.