

**«Практикующий врач»,
Италия (Рим, Флоренция), 6–13 сентября 2015 г.**

Медицинские науки

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
В РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ
СТАТИНАМИ**

Маль Г.С., Хамед А.А., Кувшинова Ю.А.

*Курский государственный медицинский
университет, Курск,
e-mail: kuwschinka1991@mail.ru*

Сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) – лидирующая причина смертности во всем мире. Учитывая, что метаболизм всех лекарственных средств в организме человека генетически детерминирован, то применение современных фармакогенетических тестов для подбора индивидуальной дозы гиполлипидемического препарата приобретает все большую актуальность для персонализированной медицины.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 118 больных ИБС с первичной изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) или сочетанной гиперлипидемией (ГЛП) в возрасте от 41 до 60 лет ($55,7 \pm 2,9$ и $56,2 \pm 3,2$), а также были проанализированы частоты генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 в груп-

пах больных ИБС, принимавших статины II и IV поколений.

Мы определили степень изменения всех показателей липидного спектра у больных, принимавших симвастатин (из них генотип CC имели 12 пациентов, CT – 17 пациентов, TT – 11 пациентов) и розувастатин (генотип CC имели 11 пациентов, CT – 19 пациентов, TT – 10 пациентов).

Снижение атерогенных фракций липопротеидов при фармакотерапии симвастатином было достоверно более выраженным у больных с генотипом TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 (снижение уровня общего холестерина на 30,9%) по сравнению с больными с генотипами CC и CT (снижение общего холестерина на 20,4% и 20,0% соответственно), что не удалось зарегистрировать при фармакотерапии розувастатином.

Полученные результаты описанной взаимосвязи генотипа по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 и гиполлипидемического эффекта у больных ИБС с различными типами ГЛП показали неоспоримый вклад знаний о генетической гетерогенности субпопуляции в целях индивидуализации фармакотерапии.

**«Производственные технологии»,
Италия (Рим, Флоренция), 6–13 сентября 2015 г.**

Технические науки

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
И АНАЛИЗ СВОЙСТВ МЕЛОВАННОЙ
БУМАГИ**

Пен Р.З., Чендылова Л.В., Шапиро И.Л.

*Сибирский государственный технологический
университет, Красноярск,
e-mail: robertpen@yandex.ru*

Высокоскоростное оборудование для типографской печати предъявляет повышенные требования к бумаге: она должна иметь идеально ровную поверхность, высокую белизну, лоск, обладать способностью хорошо впитывать типографские краски. Таким требованиям в большой степени отвечает бумага, обработанная нанесением на ее поверхность меловального покрытия. В состав меловальных суспензий (паст) входят, как правило, несколько видов пигментов и связующих. При анализе влияния состава суспензии на её свойства и характеристики мелованной бумаги нередко наблюдаются эффекты как синергизма, так и антагонизма. Теория взаимодействий между компонентами разработанна недостаточно, в практической деятельности

приходится в значительной степени опираться на эмпирическую информацию. Для решения оптимизационных задач по выбору состава меловальных суспензий в каждой конкретной технологической ситуации могут быть использованы математические модели, описывающие зависимость свойств суспензий от количественных соотношений их компонентов.

Исследованиям подвергали меловальную суспензию со следующим соотношением компонентов (по массе): пигменты 84%, связующие 14,4%, глицерин 0,7%, Na-полифосфат 0,9%. В качестве пигментов использовали каолин, тальк, мел и их смеси. Массовую долю каждого из пигментов в их смеси варьировали в диапазоне значений от 0 до 1 согласно симплекс-центроидному плану эксперимента (7 уровней) [1, 2]. В качестве связующих использовали Na-карбоксиметилцеллюлозу (далее – КМЦ), бутадиевстирольный латекс (БДС), поливинилацетатный латекс (ПВА) и их смеси, составы которых варьировали по аналогичному плану. Общий план эксперимента был получен в виде прямого произведения двух названных выше

планов (6 независимых переменных, 49 вариантов состава).

Измерения напряжений сдвига выполняли на ротационном вискозиметре Rheotest типа RV-2 с коаксиальными цилиндрами при концентрациях меловальной суспензии 22,3...45,0% (по массе сухого вещества, 4 уровня варьирования), температурах 15...35 °С (5 уровней) и градиентах скорости сдвига установившегося течения 1,5...1310 с⁻¹ (12 уровней).

Для сравнения бумагомодифицирующих свойств меловальные составы наносили на бумагу (однослойную обойную из бисульфитной ЦВВ) при концентрации 40% в один, два и три слоя с помощью лабораторного шаберного меловального устройства.

Свойства суспензии и мелованной бумаги характеризовали следующими показателями: Y_1 – эффективная вязкость меловальной суспензии, Па·с; Y_2 – индекс течения (степень аномальности течения); Y_3 – эффективная энергия активации течения суспензии, кДж/моль; Y_4 – условная вязкость суспензии, с; Y_5 – водоудерживающая способность суспензии; Y_6 – плотность мелованной бумаги, г/см³; Y_7 – масса наноса покрытия, г/м²; Y_8 – сопротивление бумаги разрыву; Y_9 – воздухопроницаемость мелованной бумаги, см³/мин; Y_{10} – смачиваемость покрытия, г/м²; Y_{11} – жесткость бумаги, единицы градуировки прибора.

Для анализа влияния состава меловальной суспензии на ее вязкость использовали величины эффективной вязкости, измеренные при градиенте скорости сдвига 243 с⁻¹. Индекс течения суспензии определяли по кривым течения. Условную вязкость измеряли с помощью вискозиметра ВЗ-4 и характеризовали продолжительностью вытекания 100 см³ суспензии через отверстие диаметром 4 мм. Эффективные энергии активации вязкого течения суспензий вычисляли по уравнению Аррениуса-Френкеля-Эйринга при фиксированных напряжениях сдвига. Для характеристики водоудерживающей способности дисперсионной фазы суспензию центрифугировали и вычисляли отношение высоты слоя оседimentированной дисперсионной фазы к общей высоте жидкости. Воздухопроницаемость мелованной бумаги измеряли на дензометре Шоппера марки ВП-2, смачиваемость – методом Кобба. Сопротивление бумаги разрыву определяли с помощью динамометра РМБ-30-2М, влияние состава суспензии на этот показатель характеризовали отношением прочности мелованной бумаги к прочности бумаги-основы. Измерение жесткости образцов (сопротивления полосок бумаги изгибу) выполняли на приборе У-1.

Зависимости каждого из показателей Y_1 ... Y_{11} от соотношения компонентов пигмента аппроксимировали уравнениями регрессии третьей степени специального вида (пакет программ Statgraphics Plus, блок Experimental Design) [2]:

$$\hat{Y} = \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ijk} x_i x_j x_k,$$

где $\hat{Y}$ – прогнозируемое уравнением значение выходного параметра; x – массовая доля компонента в смеси; i, j, k – текущие индексы (обозначения компонентов); b – коэффициенты регрессии.

Анализ результатов с использованием математических моделей показал, что зависимости всех выходных параметров $\hat{Y}$ от состава пигмента линейны и могут быть представлены аддитивной суммой свойств компонентов смеси – мела, талька, каолина. Отмечено повышенное водоудержание у суспензий с каолином. Присутствие мела в составе суспензий снижает водоудержание. Кроме того, введение каолина в состав меловальной суспензии значительно уменьшает воздухопроницаемость мелованной бумаги, тогда как мел и в несколько меньшей степени тальк способствуют воздухопроницаемости покрытия. Вклады взаимодействий первого и более высоких порядков в дисперсию изученных свойств во всех случаях оказались статистически незначимыми.

Аналогичным образом аппроксимировали зависимости показателей от соотношения компонентов связующего.

Состав связующего оказывает существенное влияние на реологические и бумагомодифицирующие свойства меловальных суспензий, в ряде случаев установлены эффекты взаимодействий между компонентами.

Дисперсионный анализ зависимости вязкости суспензии Y_1 и Y_4 от состава связующего выявил высокую статистическую значимость линейной части модели и двух эффектов взаимодействия первого порядка между компонентами БДС-КМЦ и БДС-ПВА. Отмечена низкая вязкость суспензий с бутадиенстирольным латексом. Эта особенность латекса БДС используется в процессах мелования для регулирования вязкости суспензий. Влияние соотношения компонентов смеси КМЦ и ПВА на вязкость суспензии аддитивно, а введение БДС сопровождается небольшим антагонистическим эффектом.

Вид поверхности отклика энергии активации течения Y_3 в общих чертах сходен с зависимостью вязкости суспензии от состава связующего, однако неожиданно сильным оказался эффект синергизма у смеси КМЦ-ПВА, тогда как вязкость суспензии слабо зависит от соотношения этих связующих.

Водоудерживающая способность Y_5 определяет поведение меловальной суспензии при нанесении на бумажный лист и влияет на качество покрытия. Дисперсионный анализ выявил статистически значимое влияние состава связующего на водоудержание. Все зависимости аддитивны, эффектов взаимодействия не наблюдается. Повышенное водоудержание проявляют суспензии с КМЦ.

Установленные зависимости взаимосвязанных показателей массы наноса покрытия Y_7 бумажный лист и плотности мелованной бумаги Y_6 от состава связующего согласуются с априорной информацией. При шаберном способе мелования масса наноса обратно пропорциональна вязкости меловальной суспензии. Подвижная суспензия после нанесения быстро проникает в капиллярно-пористую структуру бумажного листа, тогда как вязкая суспензия задерживается на поверхности листа и удаляется шабером. Использование КМЦ и ПВА в качестве связующих позволяет получать бумагу с одинаково низкой массой наноса. Введение БДС в состав суспензии приводит к значительному увеличению массы наносимого покрытия. Зависимость величины наноса от соотношений БДС-ПВА и БДС-КМЦ в составе связующего аддитивна.

Мелование сопровождается увеличением сопротивления бумаги разрыву Y_8 из-за проникновения связующего в структуру с образованием дополнительных связей между волокнами. Дисперсионный анализ выявил аддитивную зависимость прочности бумаги от состава связующего. Наибольший прирост прочности (до 30 %) обеспечило использование БДС в качестве связующего, менее эффективными в этом отношении оказались КМЦ и ПВА (прирост прочности до 20 %).

Воздухопроницаемость бумаги Y_9 зависит, главным образом, от её пористости. Нанесение покрытия, естественно, снижает величину этого показателя. Суспензии, в составе которых велика доля КМЦ, образуют на поверхности бумаги пористые воздухопроницаемые пленки. Покрытия на основе ПВА, напротив, имеют наиболее плотную, сомкнутую структуру с низкой воздухопроницаемостью. Влияние на этот показатель эффектов взаимодействия между связующими выражено слабо.

Величина смачиваемости Y_{10} характеризует, в частности, способность поверхности бумаги воспринимать типографскую краску. Анализ влияния состава связующего на это свойство выявил высокую статистическую значимость линейной части модели и двух слабо выраженных эффектов взаимодействия первого порядка между компонентами КМЦ-БДС и БДС-ПВА. Высокой смачиваемостью характеризуются покрытия на основе КМЦ, что согласуется с априорной информацией. Введение латексов, особенно БДС, в состав связующего значительно снижает смачиваемость и повышает водостойкость покрытия.

Жесткость Y_{11} относится к числу важных свойств печатных видов бумаги. Мелование повышает жесткость. В обсуждаемом эксперименте наибольший прирост жесткости достигнут при использовании КМЦ или ПВА

в качестве связующего. Влияние состава связующего на жесткость нелинейно, смешивание КМЦ и ПВА сопровождается заметным антагонистическим эффектом.

Корреляционным анализом установлено существование связей различной величины и знака между большинством переменных. Это указывает на возможность объединения некоторых показателей в группы (кластеры), характеризующие одно и то же физическое свойство объекта, но измеренное разными способами. Кластерный анализ массива нормализованных значений переменных (пакет программ Statistica, v. 10, метод Ward's, метрика Squared Euclidean Distance) [3, 4] указал на возможность группировки переменных (свойств) в три кластера А, В и С по величине многомерной «геометрической близости» между ними. Кластер А объединил переменные Y_1 , Y_3 , Y_4 и Y_{11} , в кластер В вошли переменные Y_2 , Y_9 и Y_{10} , в кластер С – переменные Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 . Поскольку кластерный анализ не дает ни правил, ни статистических критериев оценки качества классификации, дополнительно выполнен дискриминантный анализ, в котором принадлежность переменных к одному из кластеров А, В или С выступала в качестве категориального (группирующего) свойства. Надежность классификации подтверждена 100 %-ным совпадением результатов группировки этими двумя методами.

В целом результаты кластеризации согласуются с существующими представлениями [5,6] о связях между технологическими факторами производства и свойствами бумаги. Классификационный анализ свойств 49 объектов наблюдений (образцов меловальной суспензии и мелованной бумаги) позволил произвести «свертку» 11-мерного пространства измеренных свойств объектов до 3-мерного пространства «кластерных свойств» этих объектов. Этот результат может быть полезен для обсуждения проблем квалитметрии при выборе параметров оптимизации и критериев оптимальности технологических процессов мелования.

Список литературы

1. Таблицы планов эксперимента для факторных и полиномиальных моделей / В.З. Бродский, Л.И. Бродский, Т.И. Голикова и др. – М.: Металлургия, 1982. – 752 с.
2. Пен Р.З. Планирование эксперимента в Statgraphics. Красноярск: Кларетинум, 2003. 246 с.
3. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности / С.А. Айвазян, В.М. Бухштабер, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.
4. Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы. – М.: Финансы и статистика, 2003. – 352 с.
5. Фляте Д.М. Свойства бумаги. – М.: Лесная промышленность, 1976. – 648 с.
6. Шапиро И.Л. Обработка и переработка бумаги и картона. – Красноярск: Красноярский писатель, 2012. – 202 с.