

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ
КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Тезисы докладов участников Республиканской конференции
с международным участием, посвященной 80-летию
со дня рождения Т. С. Морозкиной

(Минск, 29 мая 2020 г.)

Под редакцией А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой



Минск БГМУ 2020

УДК 57(043.2)

ББК 28

Ф48

Редакционная коллегия: заведующий кафедрой биологической химии, д.м.н., профессор А. Д. Таганович; заведующий кафедрой общей химии, к.б.н., доцент В. В. Хрусталёв; к.б.н. Т. А. Хрусталёва; заведующий кафедрой медицинской и биологической физики, к.ф.-м.н., доцент М. В. Гольцев; заведующая кафедрой биоорганической химии, к.м.н., доцент О. Н. Ринейская; заведующий кафедрой биологии, к.б.н., доцент В. В. Давыдов; к.м.н., доцент А.В. Бутвиловский; к.м.н., доцент А. А. Астапов; м.м.н. В. В. Побойнев.

Физико-химическая биология как основа современной медицины : тезисы
Ф48 докладов участников Республиканской конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной (Минск, 29 мая 2020 г) / под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой. – Минск : БГМУ, 2020. – 250 с.

ISBN 978-985-21-0659-7.

Представленные результаты исследований относятся к области биологической химии, медицинской химии, медицинской и биологической физики, вычислительной биологии и биохимии, а также смежным вопросам медицины и фармации.

Предназначено для широкого круга научных работников.

УДК 57(043.2)

ББК 28

ISBN 978-985-21-0659-7

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2020

Профессор Морозкина Татьяна Сергеевна: пример преданности науке

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Татьяна Сергеевна Морозкина родилась в Щелково Московской области в семье военнослужащего. Окончила среднюю школу в городе Минске в 1958 году. С отличием закончила лечебный факультет Минского государственного медицинского института в 1963 году. Еще студенткой она начала заниматься научной работой в знаменитом студенческом научном кружке под руководством доцента кафедры общей химии В.А.Бандарина. Ее первые публикации и выступления на студенческих конференциях определили ведущее направление ее будущей научной деятельности – изучение биохимических процессов при злокачественных опухолях, разработка мер по профилактике и лечению опухолей.

Аспирантка кафедры биохимии Морозкина Татьяна Сергеевна за 3 года (1963-1966) выполнила кандидатскую диссертацию на тему: «Некоторые биохимические характеристики тканевого клеточного обмена на этапах канцерогенеза». В 1968 году успешно защитила диссертацию. Ей была присвоена степень кандидата биологических наук. С 1966 по 1980 год она работала ассистентом кафедры биохимии. Незаурядный, задорный характер Татьяны Сергеевны уже тогда проявился в ее незаурядной способности привлекать к студенческой научной работе студентов Минского медицинского института.

После защиты кандидатской диссертации Татьяна Сергеевна интенсивно продолжала изучать особенности энергетического обмена тканей организма и опухолевых клеток., исследовала системы антиоксидантной защиты организма. Большую роль в становлении Татьяны Сергеевны как ученого в области решения проблем онкологии сыграло ее знакомство с членом-корреспондентом АМН СССР профессором Шапотом В.С. – идейным вдохновителем ее докторской диссертации «Расстройство энергетического гомеостаза как отражение системного действия злокачественной опухоли», которую она успешно защитила в 1978 году. В 1980 году ей присвоили ученое звание доцента. С 1985 года она – профессор кафедры биохимии. Ученое звание профессора присвоено ей было в 1987 году.

Многие годы Татьяна Сергеевна сотрудничала с НИИ онкологии и медицинской радиологии. Ее целью было создать такие препараты, которые защищали бы нормальные клетки при облучении, химиотерапии и повреждали опухолевые. Способ радиозащиты неопухолевых

тканей при облучении больных раком ЖКТ был запатентован в РБ, Канаде и США. Антиоксидантный комплекс витаминов (АК), разработанный ею с сотрудниками кафедры, обладает способностью избирательно защищать от облучения здоровые ткани организма. Комплекс нашел широкое применение в клинической онкологической практике при проведении лучевой и химиотерапии у больных раком желудка, легких и тела матки. Высокий эффект АК обусловлен не только радиозащитным, но и радиотерапевтическим действием. Комплекс выпускается заводом «Белмедпрепараты» с 1997 года.

После аварии на ЧАЭС на кафедре биохимии под руководством Татьяны Сергеевны проводились работы по изучению влияния облучения на показатели антиоксидантной защиты. Эти исследования были изложены в работах «Эффективность совместного применения липо- и водорастворимых биоантиоксидантов», «Содержание каротинов и витаминов антиоксидантного действия в организме животных, находившихся на загрязненных радионуклидами территориях».

В период 1994-1995 г Татьяна Сергеевна руководила также научной группой ЦНИЛ МГМИ по проблеме «Изучение показателей радиорезистентности». На основании полученных данных создан новый комплекс витаминов для повышения радиорезистентности облученного организма. Этот способ был запатентован в Беларуси, а новый антиоксидантный комплекс «Резистон» начал выпускаться с 2005 года. Антиоксидантный комплекс «Новомин» разрешен к применению в РФ в качестве биодобавки. Широко применяется в стоматологии также комплекс витаминов и минералов «Дентовитус», разработанный профессором Морозкиной Т.С.

В 1996 году Татьяна Сергеевна была удостоена Государственной премии РБ в области науки и техники в составе творческого коллектива НИИ онкологии и медицинской радиологии за цикл работ «Разработка и результаты внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных способов дистанционной лучевой терапии онкологических больных».

Не счесть докладов и выступлений, сделанных ею на конференциях и симпозиумах самого различного уровня. Она – автор около 200 научных работ и 6 изобретений, осуществляла научное консультирование и руководила выполнением 3 докторских и 5 кандидатских диссертаций.

Татьяна Сергеевна – единственная женщина, которая была членом президиума ВАК РБ. Она была членом совета стоматологического факультета, двух специализированных советов по защите диссертаций; входила в состав редколлегии газеты «Советский медик» МГМИ.

Хорошо известны и памятли работы Морозкиной Т.С. в области разработки рационального питания здоровых людей и больных злокачественными заболеваниями. Она – автор монографии «Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях» (1988); «Питание в профилактике и лечении рака» (1992); брошюры «Питание на пользу и во вред» (1989).

Она является соавтором монографии «Болезни цивилизации», Москва, 2020. Эту монографию, вышедшую уже после ухода из жизни Татьяны Сергеевны, авторы посвятили ей.

Помимо научной деятельности Татьяна Сергеевна пользовалась необычайным уважением и любовью студентов Белорусского государственного медицинского университета как педагог. Выпускники Минского медицинского института, а затем – Белорусского государственного медицинского университета, выделяли на кафедре среди всех преподавателей, прежде всего, Татьяну Сергеевну. Следует отметить качество, которым обладала Татьяна Сергеевна, и которое не столь часто встречается у преподавателей высшей школы – талант заинтересовывать студентов-медиков в научных разработках, прививать им потребность в познании проблем практической медицины. Неиссякаемый оптимизм, энергичность, стремление к самосовершенствованию собирали вокруг нее преподавателей и студентов. И сейчас, через многие годы, они продолжают помнить ее, спрашивают о ней.

Таким образом, весь жизненный путь Морозкиной Т.С. был подчинен служению науке и воспитанию любви к науке у студентов, что является ярким примером преданности любимому делу.

Акишина Е.А.¹, Дикусар Е.А.¹, Веньян Ли³

Перспективы создания противоопухолевых препаратов на основе холесериновых производных цисплатина и трансплатина

¹ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²Гиринский медицинский университет, Гирин, Китай

Цисплатин и трансплатин обладают выраженными цитотоксическими, бактерицидными и мутагенными свойствами. В основе их биологических свойств лежит способность атомов платины этих соединений образовывать прочные координационные связи с ДНК опухолевых клеток (преимущественно, с двумя гуаниновыми основаниями), что приводит к их внутри- и межтяжевым сшивкам. Это служит причиной нарушения процессов репликации и транскрипции опухолевых клеток, что приводит к задержке клеточного цикла и апоптозу. Поэтому разработка новых малотоксичных препаратов противоопухолевого

действия занимает одно из центральных мест современной биофизики, молекулярной биологии, химии и медицины. Среди известных препаратов противоопухолевого действия особое место занимают препараты на основе металлических комплексов, наиболее известными из которых являются комплексы на основе платины [1-3]. В тоже время, комплексы на основе палладия обладают меньшей токсичностью [4].

Цель настоящей работы заключалась в разработке удобной методики синтеза холестериновых производных цисплатина и трансплатина. Объемные холестериновые фрагменты в качестве заместителей по аминокетам цисплатина и трансплатина были выбраны в результате предположения о возможности их абсорбции клеточными мембранами целевых опухолевых клеток, что должно снизить побочные токсические эффекты.

Материалы и методы исследования. Состав и строение полученных соединений были установлены на основании данных ИК-, масс-, ЯМР-спектров (^1H и ^{13}C), а также элементного анализа. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Концентрация исследуемых соединений составляла $c = 10^{-4}$ моль/л. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в CDCl_3 относительно остаточных сигналов растворителя [CDCl_3 , δH 7.26, δC 77.2 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования соединений 1, 2, 7-10 были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 50 мм; 1,8 мкм). Элементный анализ лигандов (1, 2, 7-10) выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7.

Результаты и обсуждение. Синтез производных холестерина был выполнен путем ацилирования холестерина гидрохлоридами хлорангидридов 3- и 4-аминобензойных кислот. Полученные аминобензоилхолестериновые сложные эфиры (1, 2) взаимодействуют с тетрахлорплатинатом калия с образованием замещенных холестеринсодержащих аналогов цисплатина (3,4) и трансплатина (5,6). Кроме того, соединения (1, 2) были подвергнуты конденсации с 4-формилбензойной кислотой, что привело к получению 3- и 4-(холестер-3-ил)оксикарбонилфениламинометилбензойных кислот (7, 8). Последние (7, 8) были восстановлены в мягких условиях в 3- и 4-(холестер-3-илоксикарбонил)фениламинометилбензойные кислоты (9, 10). Калиевые соли холестеринсодержащих карбоновых кислот (7-10) взаимо-

действуют с *цис*- и *транс*-диамминодихлорплатиной(II) с образованием холестеринсодержащих аналогов карбоплатина (11-18).

Заключение. Синтезированные (3-6, 11-18) соединения представляют собой мелкокристаллические вещества, они отправлены в Цзилиньский медицинский университет для биотестирования на противоопухолевую активность. В дальнейшем также будут синтезированы комплексы на основе палладия с соединениями 1,2, 7-10 в качестве лигандов и изучено их противоопухолевое действие.

Литература

1. Wilson, J. J. Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes / J. J. Wilson, S. J. Lippard // Chem Rev. – 2014. – Vol. 114, № 8. – P. 4470-4495.
2. Shamsuddin, S. Synthesis and characterization of a series of lipophilic cisplatin analogs with *cis*-1,4-diaminocyclohexane as nonleaving amine ligand / S. Shamsuddin, M.S. Ali, A.R. Khokhar // Journal of Coordination Chemistry. – 2000. – Vol. 49, № 4. – P. 291-299.
3. Bispidine Analogues of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin. Synthesis, Structures, and Cytotoxicity / H. Cui [et al.] // Inorg. Chem. – 2014. – Vol. 53, № 7. – P. 3371-3384.
4. Изучение противоопухолевой активности цисплатина и аллильных комплексов палладия с гетероароматическими лигандами на модели перевиваемой опухоли матки мышей / Е.Е. Антошина [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – С. 422-424.

Акишина Е.А.¹, Дикусар Е.А.¹, Степин С.Г.², Венъян Ли³

Перспективы создания противовирусных препаратов на основе адамантана

¹ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

³Гириинский медицинский университет, Гириин, Китай

Респираторные инфекции являются одними из лидеров по заболеваемости и смертности по всему миру. Непрерывная циркуляция вирусов гриппа и появление реассортантных штаммов животного происхождения представляют постоянную опасность. Реассортация – один из основных механизмов появления пандемических вирусов. Яркими примерами являются вирус A(H1N1)pdm09, представляющий собой продукт реассортации вирусов человека, свиньи и птиц, SARS-CoV, SARS-CoV-2, попавшие к человеку от летучих мышей. Одновременно с этим в последние годы отмечается распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным препаратам, что делает поиск новых лекарственных средств актуальной проблемой современной медицины.

Первыми эффективными противогриппозными препаратами были аминокпроизводные адамантанового карбоцикла «Ремантадин» и

«Амантадин». Ингибирующее действие этих соединений направлено на протон-проводящую функцию белка М2. Однако широкое использование препаратов адамантанового ряда в результате химического прессинга на вирус гриппа А привело к генетическим перестройкам, и вирус стал нечувствителен к их действию. Среди новых разработок противовирусных препаратов следует упомянуть гистидил-1-адамантаилэтиламин, который является модификацией молекулы римантадина и на этапе доклинических исследований показал достаточную противовирусную активность [1].

Некоторые из производных адамантана проявляют противоопухолевую активность, запуская процесс апоптоза раковых клеток. Противоопухолевая активность найдена среди адамантанзамещенных фосфорилированных нуклеозидов, а также сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты и некоторых нуклеотидов [2].

Цель настоящей работы заключалась в разработке удобной методики синтеза азометиновых производных ремантадина, 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-она, 4-аминоазобензола и гидроксibenзальдегидов, содержащих остаток 1-адамантанкарбоновой кислоты, ковалентно прикрепленной к различным положениям ароматического ядра бензальдегидов.

Материалы и методы исследования. Состав и строение полученных соединений были установлены на основании данных ИК-, масс-, ЯМР-спектров (^1H , ^{13}C), а также элементного анализа. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в CDCl_3 относительно остаточных сигналов растворителя [CDCl_3 , δH 7.26, δC 77.2 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 50 мм; 1,8 мкм). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7.

Результаты и обсуждение. Синтез азометинов, содержащих сложноэфирные группы, был проведен путем конденсации сложных эфиров **1-4** адамантановой кислоты и гидроксibenзальдегидов (*ванилина, изованилина, ваниляля и 4-гидроксibenзальдегида*) с 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-оном, 4-аминоазобензолом, ремантадином в среде абсолютного этанола при температуре кипения растворителя. В результате были получены азометины **5-16** (основания Шиффа) с препаративными выходами 75-85 %. Реакция завершалась за 1.5-2 ч,

протекала в мягких условиях, что способствовало сохранению лабильных сложноэфирных групп. Сложные эфиры 1-4 получали ацилированием соответствующих гидроксibenзальдегидов хлорангидридом 1-адамтанкарбоновой кислоты в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина.

Заключение. Синтезированные соединения представляют собой желтые или оранжевые мелкокристаллические вещества, они отправлены в Цзилиньский медицинский университет для биотестирования на противоопухолевую и антивирусную активность.

Литература

1. Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа А(H1N1)pdm09 (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*) / Т.М. Гараев [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т.65, № 1. – С. 16-20.
2. Багрий, Е.И. Адамтананы. Получение, свойства, применение / Е.И. Багрий. – М.: «Наука», 1989. – 257 с.

Акулич В.А., Захожий А.О., Патапович М.П.

Комплексные исследования волос матери и ребенка с нарушениями развития головного мозга методом спектрального анализа УО «Белорусская государственная академия связи», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Аутизм представляет собой расстройство, возникающее вследствие нарушения развития головного мозга, которое характеризуется выраженным всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, ограниченными интересами и повторяющимися действиями. Заметим, что до полного понимания истоков биохимических сбоев в работе организма еще далеко. Возможно, проведенная оценка количественных изменений содержания жизненно необходимых элементов за длительный промежуток времени поможет наметить пути коррекции основных направлений в лечении ребенка. Исследование микроэлементов в волосах дает возможность выявить наличие патологических процессов на предклинической стадии, что позволяет внести корректировку в профилактику заболевания.

Цель. Большой интерес представляют комплексные исследования волос матери и больного ребенка для выявления состояния обмена макро- и микроэлементов в организме и оценки психологического воздействия на такой обмен, причем для оценки динамики накопления металлов в организме необходима достоверная информация об их поступлении не только в настоящем, но и в прошлом. Следовательно, целью данной работы явился ретроспективный анализ изменения со-

держания ряда химических элементов в волосах больных детей и их матерей.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования выбраны волосы человека (матери и ребенка), которые являются удобным консервативным субстратом и надежно отражает процессы, связанные с метаболизмом элементов в организме.

Одним из наиболее быстро развивающихся направлений лазерной атомно-эмиссионной спектроскопии является двухимпульсная лазерная атомно-эмиссионная спектроскопия, в которой в качестве источника возбуждения эмиссионных спектров используются сдвоенные лазерные импульсы, сдвинутые друг относительно друга во времени. Данный метод позволяет значительно увеличить аналитический сигнал (по сравнению с использованием одноимпульсного излучения), и, как следствие, снизить погрешность анализа.

Для проведения ретроспективной оценки содержания ряда жизненно необходимых элементов в волосах использовался лазерный многоканальный атомно-эмиссионный спектрометр LSS-1. Работа данного спектрометра основана на анализе спектрального состава приповерхностной лазерной плазмы, возбуждаемой излучением двухимпульсного Nd:YAG-лазера с модуляцией добротности. При проведении экспериментов имеется возможность регулировать как энергию импульсов (от 10 до 80 мДж), так и временной интервал между ними (временной интервал между сдвоенными импульсами может изменяться от 0 до 100 мкс).

Результаты. В ходе проведенных исследований нами было определено количественное изменение содержания некоторых элементов по длине волос матерей и их детей с диагнозом «аутизм», для чего предварительно были разработаны стандартные образцы, адекватные анализируемым объектам.

Сопоставление событий в приведенном промежутке жизни матери и полученных нами результатов выявило полную корреляционную связь между психологическим состоянием матери и резким падением уровня жизненно необходимых элементов (кальция и магния) в ее организме. Такое резкое уменьшение концентрации данных элементов в какой-то мере вызывают адекватное изменение концентрации элементов и у ребенка. Необходимо отметить, что в данном случае нет необходимости определять точное содержание макро- и микроэлементов. Достаточно следить за изменениями интенсивностей их линий.

Выводы (заключение). Таким образом, разработанные методики ретроспективной оценки метаболизма элементов за длительный промежуток времени имеет смысл предложить как один из маркеров такого

заболевания как аутизм. Данный способ получения биоматериала не связан с взятием проб крови и может быть эффективно использован для диагностики здоровья детей, что поможет наметить пути коррекции основных направлений в лечении ребенка.

Акулич В.А., Малец М.А., Патапович М.П.

Определение общей концентрации макро- и микроэлементов в цельной крови человека методом атомно-эмиссионной спектроскопии со сдвоенными лазерными импульсами

УО «Белорусская государственная академия связи», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Совершенствование методов диагностики идет по пути получения новых характеристик получаемой информации. Новые подходы разработки методов позволяют получить дополнительную информацию, которая ранее была недоступна. Все элементы взаимосвязаны, отклонение от нормы одного из них может нарушать баланс сразу нескольких. Например, низкий уровень железа способствует избыточному накоплению токсичных металлов в центральной нервной системе, что во многом определяет патогенетическую структуру развития нейродегенерации и когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт. Поэтому, выявление недостатка в организме человека макро- и микроэлементов является капитальной проблемой биологии и медицины.

Цель. В научных исследованиях и практической медицине значительное внимание уделяется методам лабораторной диагностики, облегчающим постановку диагноза. При этом наиболее доступным и часто используемым методом является исследование состава биологических жидкостей. Следовательно, целью данного исследования стало определение общего содержания элементов в крови человека.

Материалы и методы исследования. Основным объектом данного исследования является кровь человека, так как может выступить в качестве достаточно консервативного информатора об элементном составе внутренней среды. Ее компоненты являются эффективно регулируемыми средами и наиболее часто используются в диагностических целях. В норме состав крови относительно постоянен, что объясняется наличием в организме мощных регулирующих механизмов. Все случайные колебания в составе крови в здоровом организме быстро выравниваются. При патологических процессах отмечаются более или менее резкие сдвиги химического состава крови.

Независимость процесса абляции от физико-химических свойств образца, а также существенное увеличение интенсивности спектральных

линий позволяет определять концентрацию компонентов с помощью сдвоенных лазерных импульсов в таких объектах, прямое количественное исследование которых другими методами невозможно.

Лазерный атомно-эмиссионный многоканальный спектрометр LSS-1, с помощью которого проводили исследования, дает возможность возбуждать спектры атомов с помощью как одиночных, так и сдвоенных лазерных импульсов. Изменяя параметры лазерного излучения, точно задавая место воздействия лазерного луча на поверхность, можно не только углубленно изучить процессы абляции различных биологических объектов, но и разработать аналитические методики их количественного анализа.

В ходе проведения эксперимента анализировали результат действия 10 последовательных сдвоенных лазерных импульсов на точку биообразца. Энергия каждого импульса равнялась 36 мДж, а межимпульсный интервал составил 7 мкс.

Для проведения исследования были приготовлены стандартные образцы. Далее, по градуировочным графикам, построенным в подобранных условиях работы лазера, были определены концентрации ряда микроэлементов. Разработанная методика использована для анализа крови пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы до и после лечения методом внутривенного лазерного облучения крови.

Результаты. У больных самым заметным является заниженное содержание наиболее важных для работы всего организма элементов (кальция и железа). Например, после лечения у одного из пациентов содержание кальция и железа в крови пришло в норму. При этом концентрация магния, меди и цинка стала недопустимо высокой. Такие же высокие концентрации микроэлементов (меди и цинка) наблюдаются у ряда больных с инсультом.

Выводы (заключение). Полученные результаты могут помочь уточнению медицинского диагноза, что будет способствовать дальнейшему правильному выбору необходимого лечения. При необходимости с целью повышения чувствительности и расширения возможностей практического использования предлагаемого метода следует проводить концентрирование растворов биообразцов путем многократного нанесения их на пористую поверхность.

Применение методов атомно-эмиссионной многоканальной спектрометрии в диагностике стрессовых ситуаций

УО «Белорусская государственная академия связи», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Стресс является состоянием напряжения, которое дает о себе знать под влиянием эмоциональных воздействий. Так организм реагирует на неблагоприятные признаки внешней среды. Сильные стрессы влияют на здоровье, снижают иммунитет. Очень значительна их роль в провокации многочисленных серьезных заболеваний.

Совершенствование методов диагностики идет по пути получения новых характеристик получаемой информации. Патологическое состояние организма тесно связано с изменениями содержания химических элементов в биологических жидкостях, органах и тканях, что приводит к отклонениям в обменных процессах и нейрофизиологических функциях, нарушениям внутриклеточных и системных механизмов адаптации. Следовательно, выявление нарушений баланса макро- и микроэлементов в организме человека за длительный период времени представляет собой новый подход в медицинской диагностике различных стрессовых ситуаций.

Цель. Особую пользу может принести анализ волос при изучении влияния на организм человека некоторых макро- и микроэлементов. Такое исследование дает возможность выявить наличие патологических процессов еще на начальной стадии, что позволяет внести соответствующую корректировку в профилактику заболевания. Поэтому, целью исследования стало определение элементного состава волос человека, подверженного стрессовому воздействию. Предполагалось сделать анализ более экономичным и экспрессным для расширения области практического применения методов в медицинской диагностике.

Материалы и методы исследования. Объектом данного исследования, который надежно отражает процессы, связанные с метаболизмом элементов в организме, были выбраны волосы человека. В них с течением времени происходит концентрирование макро- и микроэлементов.

Исследования проводили, используя лазерный атомно-эмиссионный многоканальный спектрометр LSS-1, который предназначен для качественного, полуколичественного и количественного определения состава твердых, жидких и газообразных материалов посредством анализа эмиссионных спектров плазмы, возбуждаемой излучением двухимпульсного Nd:YAG-лазера с активной модуляцией добротности

резонатора. Прибор позволяет определять более семидесяти химических элементов, проводить математическую обработку результатов анализа и получать микрофотографию поверхности образца. Возможность программно изменять параметры регистрации спектров позволяет находить оптимальные условия для определения концентрации элементов в каждом конкретном случае. Анализировали суммарный результаты действия 30 последовательных сдвоенных лазерных импульсов на точку образца волос. При этом энергия каждого импульса составляет 36 мДж, межимпульсный интервал — 8 мкс.

Возможность значительного увеличения интенсивности спектральных линий без существенного изменения степени деструкции образцов превращает двухимпульсную лазерную атомно-эмиссионную спектрометрию в преимущественный метод количественного анализа биоматериалов.

Результаты. В ходе исследования был определен изменение интенсивностей линий ряда жизненно необходимых элементов по длине волос человека. Следует отметить серьезное изменение в интенсивности спектральных линий кальция. Дальнейшее определение количественного состава волос показало резкое падение концентрации данного химического элемента в определенный момент времени, что, как выяснилось, было связано с серьезной стрессовой ситуацией, потребовавшей лечения в стационаре. Следовательно, в момент, когда добавляется мощный стрессовый фактор, организм человека может окончательно выйти из строя.

Выводы (заключение). Таким образом, проведенные комплексные исследования характеризуются высокой чувствительностью и позволяют делать выводы о состоянии организма. Возможность выявления наличия стрессов по анализу интенсивностей линий химических элементов по длине волос человека помогает находить причины существующего дисбаланса, целенаправленно подбирать биологически активные добавки, препараты, корректировать питание, вовремя оказывать психологическую помощь и избегать развития серьезных заболеваний.

Определение факта и времени резкого изменения содержания элементов может быть одним из маркеров при диагностике заболеваний и поможет наметить пути коррекции основных направлений при лечении.

Мутационное давление в гене пробелка эпидермального фактора роста человека

Белорусский государственный медицинский университет, Минск,
Республика Беларусь

Актуальность. Большинство агрессивных типов карцином (рак лёгкого, рак молочной железы, глиобластома) характеризуется аномальной активностью сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Для лечения такого рода карцином применяются два класса лекарственных средств, однако мутационные процессы, происходящие в опухолевых клетках, обуславливают неэффективность проводимой терапии. Оценка нуклеотидного состава гена пробелка эпидермального фактора роста необходима для разработки нового ингибитора РЭФР на основе нативной структуры продукта рассматриваемого гена.

Цель: определить и описать характер мутационного давления в гене пробелка эпидермального фактора роста (ЭФР) человека.

Материалы и методы исследования. Анализировалась нуклеотидная последовательность 201-го транскрипта гена пробелка ЭФР человека, размещённая в базе данных Ensembl (ENST00000265171.10). Значения показателей GC-состава и частот использования нуклеотидов в различных сайтах по всей длине гена пробелка ЭФР и для каждого из 24 экзонов были рассчитаны с помощью вычислительного алгоритма VVK Protective buffer (<http://chemres.bsmu.by/>).

Результаты. Ген пробелка ЭФР был разделён на три части для анализа его нуклеотидного состава: 1) участок, расположенный до нуклеотидной последовательности, кодирующей активный ЭФР (1–19 экзон); 2) непосредственно нуклеотидная последовательность, кодирующая активный ЭФР (20–21 экзон); 3) участок, расположенный за нуклеотидной последовательностью, кодирующей активный ЭФР (22–24 экзон). Общая GC- и 3GC-насыщенность гена пробелка ЭФР составляет 46,5% и 42,2%, соответственно. Коэффициент корреляции между общей GC-насыщенностью и 3GC-насыщенностью для каждого из 24 экзонов равен 0,83, что свидетельствует о наличии в гене слабого мутационного АТ-давления. При анализе каждой из трёх частей гена выяснилось, что для участка, соответствующего нуклеотидной последовательности, кодирующей активный ЭФР, и фрагмента после него характерны высокие значения GC-состава: GC-насыщенность данных частей составляет 50,9% и 55,1%, 3GC-насыщенность — 58,5% и 58,9%, соответственно. При расчёте данных показателей для каждого из 24 экзонов выяснилось, что максимальное значение GC-

насыщенности (61,9%) и максимальное значение 3GC-насыщенности (82,1%) приходится на 21 экзон, кодирующий фрагмент активного ЭФР. Высокие значения 3GC-насыщенности в данной области обусловлены преимущественно высокой частотой использования гуанина и цитозина в двукратно вырожденных сайтах (G2f3p и C2f3p), а также гуанина в четырёхкратно вырожденных сайтах (G4f) третьих положений кодонов. Максимальное значение G2f3p составляет 0,40, что приходится на 22 экзон гена; максимальные значения C2f3p и G4f составляют 0,48 и 0,45, соответственно, что приходится на 21 экзон гена. Высокая частота использования гуанина и цитозина в четырёхкратно вырожденных сайтах и в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов повышает вероятность того, что замена по направлению GC на AT будет синонимичной, таким образом создавая «защитный буфер» рассматриваемого участка. Помимо этого, по данным раздела Regulatory Build геномного атласа Ensembl, в области 20 экзона гена расположена промотор-фланкирующая область, в которой находятся GC-богатые сайты связывания факторов транскрипции (MEIS2, MEIS3, TGIF1, TGIF2, TGIF2LX, PKNOX1, PKNOX2).

Выводы. Для гена пробелка ЭФР характерно слабое мутационное АТ-давление. При его действии наиболее частым нуклеотидным заменам должны подвергаться гуанин и цитозин в третьих положениях кодонов. Однако для части гена, кодирующей непосредственно активный ЭФР, и участка после него характерна определённая «защищённость» от подобного рода замен в виде пика 3GC-насыщенности. Высокие значения GC-состава в 20-21 экзонах пробелка ЭФР, предположительно, связаны с наличием в этих участках GC-богатых сайтов связывания факторов транскрипции.

Andrusha A.B., Nelson D.

Challenge of misdiagnosing Dengue fever in the practice of a family doctor in Jamaica

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. On 3 January 2019, the International Health Regulations National Focal Point of Jamaica notified of an increase in dengue cases in Jamaica. Identification of problems associated with timely and correct diagnosis of Dengue fever will improve the management of patients by the family doctor, increase his awareness of this disease, and introduce new methods of diagnosis and prevention, thereby improving the prognosis of a patient with Dengue fever.

Objective was to analyze the causes of misdiagnosing and late diagnosis of Dengue Fever in Jamaica in the practice of a family doctor, to study the

factors that are associated with a poor prognosis for the patient with this disease.

Materials and methods. We performed a systematic analysis the prevalence, course and outcomes of Dengue fever. We studied suspected, presumed and confirmed dengue cases in 2018 and 2019 in Jamaica.

Results. There has been a reported epidemic of Dengue fever in Jamaica. In 2018, a total of 986 suspected and confirmed cases of dengue including 13 deaths have been reported. In most cases Dengue fever presented in nonspecific symptoms resembling any viral or bacterial infection. Mild forms of dengue can often be manifested as flu-like illness with symptoms such as high fever, severe headache, pain in the area behind the eyes, muscle and joint pain, nausea, vomiting, or a rash. Severe forms of Dengue Fever include dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome, which are characterized by severe abdominal pain, persistent vomiting, rapid breathing, bleeding gums, fatigue, anxiety and blood vomiting.

Detection of anti-dengue IgM using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was an affordable tool for the routine diagnosis of dengue. Since the end of 2018, the polymerase chain reaction (PCR) has been used to diagnose Dengue, which facilitated the correct diagnosis of the disease.

The mortality rate was below 1% with early diagnosis of this pathology and proper case management. In the late diagnosis and in the severe form of Dengue fever, patients did not receive appropriate treatment; therefore, the mortality rate in this category of patients was up to 20%.

Conclusions. Incorrect and untimely diagnosis of Dengue fever was due to a wide variety of nonspecific symptoms, resembling any viral or bacterial infection. In most cases, mild form of the diseases proceeded as a flu-like illness. The use of ELISA and PCR simplifies the diagnosis of Dengue fever, although PCR requires special laboratory equipment and equipment, as well as a thorough assessment of various protocols in the field. In the past, reagents for testing for dengue infection were not available, and most countries still rely on reference laboratories, which may be several miles or in another country. Virus isolation is time consuming and it can be a huge disadvantage. Although there is no specific treatment for Dengue fever, the mortality rate can be significantly lower with proper case management and timely diagnosis using serological tests.

Изучение рациона дойных коз

ФГБОУ УВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана», Казань, Российская Федерация

Актуальность. Для рентабельного ведения козоводства, необходимо при составлении рационов учитывать физиологическое состояние коз, направление продуктивности, пол, возраст, время года, особенности кормовой базы региона [1, 4]. Сбалансированное питание особенно важно для животных, в частности, козочек в период сукозности и лактации. Погрешности в кормлении козочек в наиболее важные физиологические периоды являются основной причиной снижения молочной продуктивности и рождения слабого потомства [2, 3]. В связи с недостаточным количеством литературных данных по оптимальным типам кормления, изучение рационов и влияние их на физиологическое состояние и продуктивность козочек является актуальным.

Цель – дать анализ рациона лактирующих коз.

Материалы и методы. Проведено исследование кормового рациона из базы хозяйства КФХ «Абдрахманов А.А.» Высокогорского района Республики Татарстан. Химический состав и питательную ценность концентрата из рациона лактирующих коз исследовали в ГБУ «Республиканская ветеринарная лаборатория» г. Казани.

Результаты. В состав рациона лактирующих коз входят грубые, сочные корма и концентраты. В зимний период козы получают сено, которое богато питательными веществами. Используют сено клеверотимофеечное с минимальной его дачей 0,5-0,6 кг. В качестве грубого корма применяют солому от 0,5 до 1,5 кг на голову. Из сочных кормов применяют сено люцерновое. По полученным результатам исследования гранулированного концентрата выявлено, что ЭКЕ - энергетическая кормовая единица – соответствовала 1,0, что соответствует 10 МДж обменной энергии. Содержание влаги ниже нормы на 27,1%, содержание сухого вещества больше на 3,7%. Сырой протеин в сухом веществе, представляющий собой сочетание всех азотсодержащих соединений корма, ниже нормы на 24,1%. Жиры необходимы животным не только как источник энергии, но и как вещество, в котором содержатся жирорастворимые витамины А, Д, Е, К. Содержание жиров было в пределах нормы и не имело отличий от нормы. Содержание сырой клетчатки было ниже нормы на 4,2%, а это один из важных компонентов питательных веществ, который микробы рубца переваривают преимущественно до уксусной кислоты. Содержание сырой золы в сухом веществе было в пределах нормы. Обнаружили, что содержание кальция и фосфора в сухом веществе

ниже нормы на 30,5% и 9,4%. Микро- и макроэлементы, которые служат составной частью отдельных гормонов, регулирующих обмен веществ и жизненные функции организма (кобальт, цинк и сера) были в пределах нормы. Содержание каротина, витамина Д₂ и Е, которые вместе с минеральными и другими биологически активными веществами являются обязательными эссенциальными, обеспечивают нормальное течение процессов жизнедеятельности организма, находились в пределах нормы.

Выводы. По результатам изучения рациона лактирующих коз можно заключить, что в связи с низким содержанием протеина и некоторых макро- и микроэлементов, рациональным будет предложить хозяйству для восполнения и предотвращения нарушений обмена веществ в качестве дополнительного источника энергии углеводно-витаминно-минеральные концентраты, биологически-активные вещества, премиксы и др.

Литература

1. Запорожцев, Е.Б. Разведение и содержание коз / Е.Б. Запорожцев // М.: Россельхозиздат, 1983. – 63 с.
2. Хайруллин, Д.Д. Изучение гематологических показателей крови коров при применении УВМК «Лизунца Солевит» / Д.Д. Хайруллин, Л.Р. Валиуллин, В.И. Егоров, А.П. Овсянников // Международный вестник ветеринарии. - 2017. №2. С. 55-59.
3. Хайруллин, Д.Д. Изучение действия углеводно-витаминно-минерального комплекса «Лизунец-Солевит» на дойных коровах / Д.Д. Хайруллин // Ветеринарный врач. - 2017. №4. С. 60-64.
4. Хайруллин, Д.Д. Изыскание средств лечения при нитратно-нитритном токсикозе животных: автореф. дис. канд. биол. наук: 16.00.04 / Д.Д. Хайруллин. – Казань. - 2008 – 28 с.

Баранов С.А., Шевляков В.В.

Метод получения белково-антигенного комплекса из пыли сухого казеина коровьего молока

РУП «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. При обосновании гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока, в частности пыли сухого казеина технического и пищевого, казеината натрия и казицита, сухих смесей на их основе, для экспериментального моделирования воздействия на организм и выявления их биологического действия, прежде всего аллергического и иммунотоксического, невозможно использование их нативных образцов, поскольку казеин водонерастворим, а казеинаты растворимы, но содержат сывороточные белки молока и лактозу. К тому же, рас-

творы казеинатов имеют насыщенный белый цвет, что не позволяет определять в них точное содержание белка методом Лоури, использовать их в диагностических иммунологических методах, основанных на фотоколориметрических и спектрометрических измерениях.

Поэтому для выполнения экспериментальных исследований необходимо получить из пыли казеиновых белков молока матрицу, отвечающую требованиям содержать в достаточно высокой концентрации водорастворимые белковые субстанции, быть бесцветной и прозрачной.

Целью настоящей работы являлась разработка метода получения из пыли казеина технического экстракта – бесцветного раствора с высокой концентрацией казеиновых белков.

Материалы и методы. Типичные образцы пыли сухого казеина технического (далее – СКТ), отобранные на производстве из фильтров и накопителей вытяжной механической вентиляции на этапах сушки и фасовки СКТ, предварительно подвергали измельчению и пастеризации.

В основе разрабатываемого метода заложена известная технология получения растворимых казеинатов и казецитов, базирующая на способности молекулы казеина замещать кислотную группу ($-\text{COOH}$) щелочными или щелочноземельными металлами с образованием водорастворимых солей.

Результаты исследования. При разработке метода эмперически подбирали оптимальные соотношения реагентов, условия и технологию проведения. Щелочной гидролиз пыли СКТ осуществляли следующим образом: на водяной бане с автоматической терморегуляцией нагревают до $60-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ смесь 1N раствора гидроксида натрия и стерильного физиологического раствора в соотношении $2:3$ (соответственно по 12 и 8 см^3 на 1 г пыли СКТ), вносят мелкими дозами навеску пыли СКТ при постоянном перемешивании, затем доводят температуру смеси до $70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре в течение $25-30$ мин при постоянном и интенсивном перемешивании.

Преципитация и растворение казеинового белка (раствор казеината натрия): после охлаждения доводят рН смеси до $7,2-7,4$ ед. концентрированной соляной кислотой, добавляя ее по каплям при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Смесь переливают в полимерные флаконы (в пропорциональном количестве) и отделяют остатки казеина центрифугированием при 8000 об./мин в течение 10 мин.

В полученном супернатанте – экстракте определяют содержание белка методом Лоури в модификации Шактерле-Поллак. Для построения

градуировки используют бычий сывороточный альбумин на физиологическом растворе. Предварительно полученный экстракт разводят в 1000 и 500 раз. Экстракты сохраняют при 18-22 °С без добавления консервантов.

Полученные данным методом экстракты-растворы содержат достаточно высокое содержание растворимого казеинового белка (в среднем 41,8 мг/см³ белка), прозрачны.

Заключение. Разработан метод, позволивший получить из пыли сухого казеина технического экстракты с высоким содержанием растворимого казеинового белка, что позволяет использовать их для экспериментального моделирования и токсикологических исследований, в качестве тест-аллергена в аллергодиагностике.

Басалай А.А., Полулях О.Е., Калиновская Е.И.

Изменение уровня програнулина в сыворотке крови крыс самцов линии Wistar с фетальным вальпроатным синдромом

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Фетальный вальпроатный синдром (ФВС), индуцированный у потомства крыс путем воздействия на них больших доз вальпроевой кислоты в пренатальный период, является экспериментальной моделью, широко используемой для изучения расстройств аутистического спектра (РАС) у людей. РАС представляют собой группу заболеваний, связанных с нарушением психоневрологического развития, для которых характерны нарушение социального взаимодействия и общения, стереотипное поведение, трудности адаптации. Этиология и механизмы формирования этих заболеваний на сегодняшний день остаются невыясненными. Важная роль в их патогенезе отводится иммунной дисфункции и хроническому воспалению в головном мозге. В исследованиях последних лет указывается на регуляторную роль в иммунных процессах белка програнулина. Програнулин (PRGN) представляет собой секреторный белок, синтезирующийся разными типами клеток как в центральной нервной системе (ЦНС), так и в периферических тканях. В ЦНС он продуцируется нейронами, астроцитами, микроглией и эндотелиальными клетками. Являясь фактором роста, он обладает нейротрофическим и нейропротективным действием, а также противовоспалительными свойствами. Ему отводится важная роль в регулировании активации микроглии в ответ на воспалительные стимулы.

Цель. Оценить характер изменения уровня PRGN в сыворотке крови крыс самцов линии Wistar с ФВС.

Материалы и методы исследования. Работа проводилась на крысах самцах линии Wistar, которые содержались в стандартных условиях (12/12 часовой цикл день/ночь, температура 22 ± 2 °С, влажность воздуха 60 – 65 %). Все эксперименты были выполнены с соблюдением правил биоэтики. Опытная группа «ФВС» состояла из 9 крыс самцов с индуцированным фетальным вальпроатным синдромом, чьи матери на 12,5 день беременности подверглись внутривентрикулярной инъекции натриевой соли вальпроевой кислоты (600 мг/кг), растворенной в физиологическом растворе (3,3 мл/кг). В группу «Контроль» вошло 9 крыс, чьи матери на 12,5 день беременности были подвергнуты инъекции растворителя. Уровень PRGN в сыворотке крови крыс на 90-й день жизни оценивали иммуноферментным методом на ИФА-анализаторе Chem Well (США) с использованием тест-системы «ELISA», используя коммерческие наборы FineTest (Китай). Статистическая обработка данных проведена с помощью ППП Statistica 7.0. Достоверность различий рассчитывали с помощью U-критерия Манна-Уитни, достоверным считали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. В результате проведенной работы было выявлено достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение уровня PRGN в сыворотке крови крыс из группы «ФВС» на 36 % относительно контроля. Так, в группе «ФВС» уровень PRGN Me [25 %; 75 %] в сыворотке крови составил 54,1 [53,0; 60,2] нг/мл, а группе «Контроль» – 39,7 [39,0; 44,8] нг/мл.

Выводы. Таким образом, у крыс самцов с индуцированным фетальным вальпроатным синдромом наблюдается повышение уровня програнулина в сыворотке крови. Учитывая тот факт, что секреция програнулина увеличивается в ответ на активацию микроглии [1], изменение его уровня может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в мозге крыс с ФВС. Повышенный уровень изучаемого белка в данном случае можно рассматривать как проявление его противовоспалительных функций в рамках защитного механизма при воспалении.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований по проекту M19M-041.

Литература

Progranulin / A. Ryan [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – P. 118–125.

The properties of water in the RBC membranes according to dielectric measurement: effect of radiotherapy

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

The state of cells and their reaction in the stress load in diagnosis and treatment is expressed in a change in the ratio of free water and water bound in the macromolecules of the cell membranes [1-2]. This ratio affects the complex value of the permittivity, since in bound water the mechanical moment is determined by the mass of the macromolecule. The most informative such measurements will be in the frequency range, including the frequency of free water relaxation, which determines the relationship between bound and free water and involves measurements in the frequency range of relaxation of water molecules, i.e. near the frequency of 10 GHz [3-5].

In this paper, we consider the effect of radiotherapy X-ray (total focal dose 45-50 Gy), by microwave dielectrometry method ($f = 9.2$ GHz), on the state of water in membranes of cells on the models of red blood cells (RBC) of patients with lung cancer, breast cancer, stomach cancer and healthy donors. The temperature-dependent differences, in the distribution of absorbed energy in cells were experimentally determined. The generalized results made it possible to calculate the relative values of transmembrane potentials near the cell membrane with a layer of bound water in two molecules thick on the inner and outer surfaces of the cell membrane. Estimation of hydration energy of bound water predicted by the model calculations shows an increase in the number of bound water regions in contact with the membrane or inside the membrane of state of oncology, in accordance with the volume percentage of bound water, which leads to a spatial change in the average number of hydrogen bonds per water molecule.

The results presented suggest that the change in the dielectric parameters of the RBC is associated with an overall increase in the defect in membranes RBC of cancer patients. This effect is exacerbated by ambient temperature, probably due to the local, temperature-dependent transitions of the lipid components of the membranes.

References

1. L. V. Batyuk and N. N. Kizilova, Bulletin of V. Karazin Kharkiv National University, Series «Mathematical Modelling. Information Technology. Automated Control Systems», 43, 4-10 (2019).
2. L. Batyuk, N. Kizilova, V. Berest, Investigation of antiradiation and anticancer efficiency of nanodiamonds on rat erythrocytes. In: *Nanomaterials: Application & Properties*, 04NB23 (2017).
3. S. Takashima, Electrical properties of biopolymers and membranes. Bristol. (UK): Adam Hilger. 1-396 (1989).

4. S. Mashimo, J. Chem. Phys. 95, 6257-6260 (1991).
5. L. V. Batyuk and N. N. Kizilova, Book of Abstracts of the VIII Intern Con, Kyiv, 176-179 (2019).

Белая О.Н., Гузелевич И.А.

Медицинская физика как средство формирования метапредметной компетентности

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Формирование метапредметных компетенций студентов становятся существенным элементом медицинского образования по причине использования количественных показателей во всех основных направлениях медицины: диагностики, лечении, реабилитации и профилактики заболеваний; возникновение и протекание ряда заболеваний рассматриваются как процесс, происходящий на молекулярном уровне. Помимо этого, количественной оценке подлежит также и состояние окружающей среды (природные и производственные факторы, как в обычных, так и в чрезвычайных ситуациях). Прослеживается также тенденция к существенному возрастанию аппаратурных (инструментальных) методов диагностики и лечения, все большее количество диагностических и лечебных процедур удается формализовать.

Современные медицинские исследования невозможны без симбиоза биофизических знаний, медицины и фармакологии. В свете этого курс «Медицинская и биологическая физика» в медицинских вузах призван обеспечить формирование и последующее применение указанных компетенций, при этом в преподавании данного курса большое значение имеет методологическая направленность.

Курс медицинской и биологической физики базируется на школьном курсе физики, в связи с этим очень важны знания, полученные во время обучения в учреждениях общего среднего образования, касающиеся основных физических законов и физических понятий. При этом в преподавании курса большое значение имеет методологическая направленность, которая должна формировать у студентов логическое мышление и ряд специфических умений.

Одним из важнейших понятий физики является понятие «энергия», которое широко используется и в других естественных науках – химии, биологии. Формирование понятия «энергия» имеет важное значение для развития у студентов научного мировоззрения и для формирования биофизических компетенций. Однако, в методике изучения данного закона в медицинском вузе существуют недостатки, заключающиеся в том, что не раскрывается должным образом его роль в

науке и в технике, не осуществляется обобщение на заключительном этапе изучения физики.

В настоящее время систематический курс медицинской и биологической физики отличается высоким теоретическим уровнем. Возрастает роль теорий в обучении физике, а вместе с ними и роль фундаментальных законов, в частности закона сохранения и превращения энергии. При этом, наблюдается противоречие между необходимостью освещения вопросов энергообмена и методикой изучения этих вопросов, которая раскрывала бы сущностную сторону преобразований энергии в живом организме. В связи с этим возникает необходимость проанализировать роль закона сохранения и превращения энергии при обучении физике в курсе медицинской и биологической физики.

Решение данной проблемы будет способствовать повышению уровня знаний студентов по вопросам энергообмена организма человека с окружающей средой; осознание его сущности и применения в медицине; понимание роли закона сохранения и превращения энергии в биофизических процессах, происходящих в организме человека, изучаемых в курсе медицинской и биологической физики.

В медицинской и биологической физике в настоящее время много инноваций, что позволяет не только развить творческое мышление студентов медицинских специальностей, но и научить их быстро ориентироваться в решении новых проблем. Она способствует выявлению единства в многообразии биофизических явлений путем раскрытия взаимодействий, включая молекулярные, которые лежат в основе биологических процессов.

Задачи медицинской физики состоят в глубоком познании явлений жизни, что способствует улучшению качества подготовки специалистов, обучающихся в высших учебных заведениях медицинского профиля, а также обеспечению опережающего развития фундаментальных исследований. Все это позволит сформировать новый тип мышления, направленный на активные преобразования и формирование нового научного мировоззрения на основе процесса интеграции знаний, что в свою очередь является определяющим фактором при формировании метапредметных компетенций.

*Белкина И.О.¹, Коренева Е.М.¹, Смоленко Н.П.¹, Чистякова Э.Е.¹,
Величко Н.Ф.¹, Кустова С.П.¹, Клочков В.К.², Карпенко Н.А.²*

Применение наночастиц на основе оксидов редкоземельных элементов для коррекции репродуктивных расстройств, вызванных экспериментальным простатитом

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

²Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, Харьков, Украина

Хронический простатит занимает первое место по распространенности среди воспалительных заболеваний мужской половой сферы. Простатит диагностируется у 35-40 % мужчин, а его хроническая форма обнаруживается более чем у 90 % больных. Нарушение функции простаты неизбежно приводит к снижению репродуктивной функции. Несмотря на многообразие терапевтических средств, применяемых при лечении простатита, их эффективность остается недостаточной, что обуславливает актуальность поиска и создания новых простатопротекторов.

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных направлений является создание лекарственных средств с использованием веществ в наноформе. При этом изменение физических свойств наночастиц закономерно сопровождается появлением иных биологических эффектов и зависят от их состава, формы и размера. В последнее время все большее внимание исследователей привлекают наночастицы редкоземельных элементов, которые могут положительно влиять на репродуктивную функцию, также большой интерес вызывают антибактериальные свойства наночастиц серебра, что можно использовать при создании препаратов для лечения воспалительного процесса вследствие развития хронического простатита, а также с целью сохранения самого лекарственного средства от контаминации.

Таким образом, исследование возможности коррекции репродуктивных расстройств, развивающихся на фоне хронического простатита, является актуальным вопросом экспериментальной биологии и медицины.

Цель: определение эффективности применения наночастиц (НЧ) на основе оксидов редкоземельных элементов и серебра различной формы для коррекции репродуктивных расстройств, вызванных экспериментальным хроническим простатитом.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы половозрелые самцы крыс, у которых был смоделирован хронический простатит путем криотравмирования вентральной части предстатель-

ной железы. Контрольную группу составляли ложно оперированные животные. С целью коррекции экспериментального простатита НЧ на основе оксидов редкоземельных элементов и серебра (НЧ $\text{ReEuVO}_4 + \text{НЧ Ag}$ ($\text{Re}=\text{Y, Gd, La}$)) в форме сфер, зерен и стержней вводили per rectum начиная с 15 суток после операции на протяжении 2 недель в дозе 0,15 мг на крысу. У самцов определяли количество лейкоцитов в крови перед операцией, на 7, 14, и 28 сутки после нее. Животных выводили из эксперимента путем декапитации, проводили исследование состояния сперматогенеза, определяя концентрацию эпидидимальных спермиев, их подвижность и процент патологических форм. Статистическую оценку проводили с использованием критерия Q Дана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Развитие криотравматического простатита характеризовалось общей воспалительной реакцией, которая проявлялась лейкоцитозом на 7 и 14 сутки эксперимента и сопровождалась ухудшением всех показателей спермограммы, а именно: снижением общей концентрации сперматозоидов (на 44,3 %), концентрации морфологически нормальных сперматозоидов (на 48 %) и увеличением доли аномальных форм спермиев (практически в 3 раза).

Ректальное введение животным с простатитом НЧ ReEuVO_4 в форме стержней и зерен совместно с НЧ серебра привело к уменьшению выраженности воспалительной реакции, о чем свидетельствует снижение количества лейкоцитов в крови по сравнению с данными животных группы с патологией (на 23%; $p < 0,05$).

После курсового введения НЧ ReEuVO_4 в сочетании с НЧ серебра в форме сфер, зерен или стержней отмечено улучшение показателей спермограммы, причем наиболее эффективными показали себя НЧ в форме стержней, которые нормализовали все показатели спермограммы до уровня интактных животных.

Выводы. 1. Экспериментальный хронический простатит, вызванный криотравмированием вентральной части предстательной железы характеризуется общей воспалительной реакцией с лейкоцитозом и изменением параметров спермограммы. 2. Применение наночастиц на основе оксидов редкоземельных элементов совместно с НЧ серебра нормализует сперматогенез, а также способствует снижению выраженности общей воспалительной реакции.

Сравнительный анализ методов диагностики кариеса зубов у беременных женщин

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Ранняя диагностика кариеса зубов у беременных женщин позволит сократить количество осложнений кариозного процесса и улучшить стоматологическое здоровье не только женщин, но и их детей, увеличив своевременную санацию. Профилактические мероприятия в этот период имеют важное значение, поскольку могут предотвратить переход очагов деминерализации эмали в кариозные дефекты, требующие уже препарирования и пломбирования. Качественная диагностика у беременных женщин позволяет выявить кариес на ранних стадиях без лучевой нагрузки и провести своевременное лечение без использования анестезии. Анализ методов диагностики (основного и дополнительного) у беременных женщин в Республике Беларусь и сравнение полученных данных не проводились, что является актуальным вопросом для рассмотрения.

Цель: сравнить эффективность методов диагностики скрытого кариеса у беременных женщин.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе 2-ой кафедры терапевтической стоматологии БГМУ. Все пациентки обращались для планового осмотра при постановке на учет по беременности (8-12 недель). Проведен анализ результатов диагностики 80 зубов у 20 беременных женщин с использованием визуального осмотра и аппарата лазерной флуоресценции для диагностики кариозного процесса в период с 2017 по 2020 гг. В исследование включали беременных женщин с физиологическим течением беременности без общесоматических заболеваний.

Всем исследуемым проведена профессиональная гигиена полости рта и диагностика кариозного процесса с помощью основного метода (осмотр, высушивание, зондирование) и дополнительного метода исследования (аппарат лазерной флюоресценции).

Диагноз ставили на основании данных визуального осмотра с учетом основных (высушивания, зондирования) и дополнительных методов исследования. В исследовании участвовали зубы без наличия кариозной полости; с пигментированными фиссурами, без проникновения зонда в зону фиссур; с меловидными пятнами, с пигментированными пятнами.

Оценка эффективности методов проводилась в каждый триместр беременности (8-12 неделя, 14-26 неделя, 27-36 неделя). Статистический

анализ полученных данных проведен с помощью пакета прикладных программ программы MS Excel 2013 и MS Power BI.

Результаты и выводы. По данным визуального метода у обследованных пациенток, выявлено 47 (58,75%) здоровых зубов (код 0, форма № 043/y-10) и 33 зуба (41,25%) с кариозным процессом, но без кариозной полости (меловидное пятно при высушивании, шероховатость при зондировании, пигментация с очагом деминерализации) (код 1, форма № 043/y-10). Эти же зубы у данных пациентов обследовались дополнительным методом диагностики, а именно аппаратом лазерной флуоресценции DIAGNOdent pen 2190 (Kavo).

Установлено, что из обследуемых зубов, которые врач динамически наблюдает без постановки диагноза «кариес», 35% диагностируются как начальные очаги деминерализации и требуют дополнительных профилактических мер, 23,75% требуют малоинвазивного вмешательства.

Также установлено, что из обследуемых зубов, которым при визуальном осмотре поставлен диагноз «кариес» (код 1, форма № 043/y-10), с помощью аппарата лазерной флуоресценции, гипердиагностика проведена лишь в 2,5% случаев, что подтверждает клиническую эффективность использованного метода.

Заключение. Внедрение дополнительных методов диагностики скрытого кариеса зубов у беременных женщин позволит обеспечить доступную, своевременную и качественную стоматологическую помощь беременным женщинам, способствует более эффективному и быстрому лечению, тем самым значительно улучшая качество жизни пациенток, используя менее трудоемкие методы лечения.

Бутов Д.А.¹, Бутова Т.С.²

Особенности показателей оксида азота у больных мультирезистентным туберкулезом

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков,
Украина

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Харьков,
Украина

Актуальность. Туберкулез является глобальной проблемой человечества. Ежегодно диагностируются 10,4 миллиона новых случаев туберкулеза в мире, в результате чего умирают 1,2 миллиона человек от этой болезни в год. Появление резистентных форм туберкулеза угрожает усилиям по глобальной борьбе с этой болезнью во всем мире.

Одним из основных метаболитов-контроллеров в организме человека при туберкулезе является оксид азота (NO), который при инфициро-

вании микобактериями туберкулеза вызывает мобилизационные механизмы антимикобактериальной защиты. В последние годы большая роль в защите организма от туберкулезной инфекции уделяется именно NO и его метаболитам (нитриты, нитраты и др.). В клетках иммунной системы NO синтезируется под влиянием индуцибельной синтазы NO (iNOS), активность которой экспрессируется в этих клетках под влиянием различных повреждающих факторов.

Таким образом, целью данного исследования было изучить изменения показателей NO у больных с мультирезистентным туберкулезом.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением было обследовано 41 больной с мультирезистентным туберкулезом (1 группа) и 30 относительно здоровых доноров (2 группа) в возрасте от 20 до 70 лет. У всех больных при госпитализации был инфильтративный туберкулез легких. Динамика синтеза NO проводилась по содержанию в сыворотке крови его стабильных метаболитов и индуцибельной синтазы NO (iNOS). iNOS в нейтрофилах крови и уровень метаболитов NO (нитриты, нитраты) в сыворотке крови определялся в первые дни при поступлении в стационар и через 2 месяца после стандартной противотуберкулезной терапии, спектрофотометрическим методом.

Полученные результаты. В первой группе стандартной противотуберкулезной терапии iNOS – $296 \pm 8,16$ пмоль\мин\мгБ, нитриты – $6,82 \pm 0,22$ мкмоль/л, нитраты – $68,21 \pm 2,05$ мкмоль/л при сопоставлении со второй группой iNOS – $81,03 \pm 2,36$ пмоль\мин\мгБ, нитриты – $3,83 \pm 0,09$ мкмоль/л, нитраты – $37,98 \pm 1,30$ мкмоль/л показатели были достоверны ($p < 0,001$). После двух месяцев стандартной противотуберкулезной терапии в первой группе iNOS – $125,3 \pm 4,47$ пмоль\мин\мгБ, нитриты – $5,07 \pm 0,13$ мкмоль/л, нитраты – $49,38 \pm 1,30$ мкмоль/л, показатели были достоверны при сопоставлении до лечения и через 2 месяца между группой ($p < 0,001$).

Выводы. У больных мультирезистентным туберкулезом наблюдается достоверное повышение продукции NO, что приводит к накоплению в крови iNOS, нитритов и нитратов. С учетом данных литературы о прямом и косвенном бактерицидном действии NO на микобактерии туберкулеза, можно считать, что гиперсекреция NO у больных туберкулезом относится к системе начальной защитной реакции. Кроме того, концентрация NO может зависеть от прямого количества микобактерий туберкулеза в организме, что может служить диагностическим критерием оценки количественной инфекционной нагрузки на организм пациента. Стандартная противотуберкулезная терапия в течение 2 месяцев обеспечивает достоверное снижение метаболитов NO крови, в связи с умень-

шением количественного популяции микобактерий туберкулеза у больных мультирезистентным туберкулезом.

Бушкевич Н. В., Мещерякова К. А., Флюрик Е. А.

Продукты функционального питания на основе плодов голубики
УО «Белорусский государственный технологический университет»,
Минск, Республика Беларусь

В настоящее время, как за рубежом, так и в Республике Беларусь, важное внимание уделяется решению проблем, связанных с неполноценным и несбалансированным питанием населения. Поэтому одной из основных задач государственной политики является производство различных продуктов питания, обогащённых, например, биологически активными веществами (БАВ) растительного происхождения. То есть создание так называемых функциональных продуктов питания (ФПП) – обогащённых эссенциальными пищевыми веществами и микронутриентами [1]. ФПП нельзя отнести к лекарственным средствам, однако при их систематическом употреблении снижается риск возникновения некоторых заболеваний, а также замедляются процессы старения.

В частности, к функциональным продуктам питания относятся кондитерские изделия, которые дополнительно содержат пищевые волокна, ферменты, витамины и микроэлементы, а также специализированные чайные напитки и др. [2, 3].

Исследованиями, проведёнными на кафедре биотехнологии, было установлено, что к функциональным продуктам питания могут быть отнесены продукты питания, полученные на основе плодов и листьев голубики (*Vaccinium*).

В Беларуси плантации голубики с каждым годом увеличиваются. Это связано в первую очередь с полезными свойствами данной культуры, а, во-вторых, с её хорошим экономическим потенциалом.

Как известно, голубика богата различными ценными веществами, в частности, некоторые из них относятся к функциональным пищевым ингредиентам, для них выявлены и научно обоснованы полезные для сохранения и улучшения здоровья свойства, установлена суточная физиологическая потребность [2]. К таким веществам относятся: витамины (например, витамин Е), флавоноиды, антоцианы, протеины, минеральные вещества (например, кальций, магний, железо) и др.

В настоящее время на белорусском рынке представлено достаточно большое количество различного мармелада. Однако в ходе анализа его состава было отмечено, что достаточно большая его доля содержит сахар, различные химические консерванты. Поэтому на кафедре биотехнологии на основе плодов голубики был разработан мармелад же-

лейный формовой. В состав рецептур входят: ягодное пюре (голубика) и/или сок из плодов голубики, яблочное пюре, патока, желатин, регулятор кислотности лимонная кислота, пектин. Из рецептур для приготовления опытных образцов был полностью исключён сахар. Все компоненты, входящие в состав разработанного мармелада, оказывают только положительное влияние на организм человека. Так, пектин, входящий в состав мармелада, способствует выведению из организма тяжёлых металлов и опасных токсинов, предотвращая их накопление в тканях и органах. Пектин способствует выведению ксенобиотиков, анаболиков, продуктов метаболизма, радионуклидов, а также избыточной мочевины и холестерина. Он полезен при сахарном диабете, ожирении, нарушении углеводного и липидного обмена, бактериальных заболеваниях, атеросклерозе и заболеваниях поджелудочной железы, нормализует работу пищеварительной системы, снижает уровень холестерина в крови. Желатин оказывает благотворное воздействие на состояние кожи и волос [4].

Другим продуктом, разработанным на основе красных листьев голубики, стал фиточай. Были разработаны несколько рецептур фиточая, включающие: красные листья и плоды голубики, траву и шелуху гречихи, кожуру яблока, мяту перечную, цветки ромашки и листья крапивы. Кроме того, в настоящее время ведутся исследования по получению таблетированного фиточая на основе разработанных рецептур.

Литература

1. Капрельянц, Л. В. Опрос как метод маркетинговых исследований / Л. В. Капрельянц, Г. А. Хомич // Харчова наука і технологія. – 2012. – №4(21). – С. 5–8.
2. Функциональные продукты питания [Электронный ресурс] / Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральная научная сельскохозяйственная библиотека». 1998. – Режим доступа: http://www.cnsnb.ru/news/vex_fpp.shtml. – Дата доступа: 01.01.2020.
3. Цыганков, В. Г. Задачи и перспективы разработки продуктов функционального питания // В. Г. Цыганков, З. В. Ловкис, И. Н. Стигаило, С. В. Симоненко. – Режим доступа: <http://www.bio.bsu.by/proceedings/articles/2009-4-1-60-67.pdf>. – Дата доступа: 01.01.2020.
4. Кузнецова, О. Ю. Разработка кондитерских мармеладных изделий функционального назначения / О. Ю. Кузнецова // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – С. 206–210.

Анализ изменения цвета зубов после непрямого покрытия пульпы различными препаратами минерал триоксид агрегата: эксперимент in vitro

¹10-я городская стоматологическая поликлиника, Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время МТА широко применяется в стоматологической практике (покрытие пульпы, пульпотомия, апексогенез, создание апикальной пробки, закрытие перфораций) благодаря хорошей биосовместимости, низкой растворимости, низкой цитотоксичности, способности выделять гидроксид кальция, удовлетворительной прочности на сжатие. Причиной изменения цвета зубов при применении белого МТА в настоящее время считается оксид висмута. Сам по себе, Bi_2O_3 имеет желтый цвет. В то же время, авторы связывают изменение цвета зубов после лечения препаратами МТА с наличием Bi_2O_3 , поскольку он распадается на темные кристаллы висмута и кислород при воздействии видимого и ультрафиолетового света. Установлено, что препараты «ProRoot МТА» («Dentsply», США), «Рутсил» («ГИАП», РБ), «CanalMTA» («Омегадент», РФ), имеют в своем составе висмут. В то же время, препараты «Рутдент» («Технодент», РФ), и «Триоксидент» («ВладМиВа», РФ) не содержат висмута в своем составе [11], в связи с чем научный интерес представляет оценка дисколорации зубов после непрямого покрытия пульпы препаратами минерал триоксид агрегата, зарегистрированными в Республике Беларусь, в эксперименте in vitro.

Цель: установить изменение цвета зубов после непрямого покрытия различными препаратами минерал триоксид агрегата (зарегистрированными в Республике Беларусь), в эксперименте in vitro.

Материал и методы. Исследование проведено на базе БГМУ в 2019 году. Очищены, отпрепарированы 60 экстрагированных резцов верхней и нижней челюсти с оральной стороны, проведена рандомизация выборки, составлено 6 групп по 10 зубов (в зависимости от материала непрямого покрытия пульпы + группа контроля).

Отпрепарированные зубы покрыты материалами МТА, запломбированы текучим композитным материалом эмалевого оттенка А2, помещены в физиологический раствор и в термостат (36,6°C) на 18 недель. Учитывались следующие параметры: L – яркость цвета, а – красно-зеленый параметр, b – желто-синий параметр.

Результаты. Установлено, что значение показателя «b» достоверно возросло во **всех** исследуемых группах, цвет зубов сместился в «желтую» сторону.

В группе «**ProRoot MTA**» нет достоверных различий в показателях параметров «L» и «a», несмотря на наличие висмута в составе препарата.

В группе «**Рутдент**» установлено достоверное снижение светлоты (L) зубов, в то же время по параметру «a» достоверных различий не установлено.

В группе «**CanalMTA**» установлено достоверное снижение показателя светлоты зубов, также достоверно снизился показатель «a» – цвет сместился в «зеленую» сторону цветового пространства.

Достоверных различий светлоты зубов спустя 18 недель в группе «**Триоксидент**» не установлено. Однако, показатель «a» в данной группе достоверно снизился.

В группе «**Рутсил**» установлено снижение как показателя «L», так и показателя «a» – цвет зубов в данной группе стал темнее и сместился в «зеленую» сторону цветового пространства.

Заключение. В исследовании изменения цвета зубов после непрямого покрытия пульпы препаратами минерал триоксид агрегата *in vitro* показатель «b» цветового пространства $L^*a^*b^*$ сместился в «желтую» сторону во всех исследуемых группах, в том числе, в группе контроля. При рассмотрении остальных параметров – «L» и «a» – достоверно наименьшее изменение цвета зубов произошло при использовании «Tulsa ProRoot White MTA» («Dentsply», США). В остальных группах (в том числе, в группе контроля) наблюдались достоверные изменения одного или двух показателей. Тем не менее, для подтверждения результатов необходимо проведение рандомизированного контролируемого исследования препаратов *in vivo*.

Галица В.В.

Биологические свойства эмульсий каприлово-каприкового триглицерида, содержащих секоизолярицирезинол дигликозид

Коммунальное заведение «Запорожский медицинский профессиональный колледж» Запорожского областного совета, Запорожье,

Украина

Достижения современной химико-фармацевтической науки и практики обуславливает все более широкий спектр применения эмульсионных систем, которые обладают характерными только для них коллоидно-химическими свойствами. Значительное количество эмульсий составляют обширную группу жидких лекарственных форм. Основ-

ными показателями качества эмульсий, применяемых в медицине и фармации, являются биодоступность и их стабильность при хранении (в частности, химическая, физическая, антибактериальная и противогрибковая).

Целью нашей работы было исследование биологических (антибактериальных) свойств прямых концентрированных эмульсий каприлово-каприкового триглицерида, содержащих в качестве нПАВ секоизоларицирезинол дигликозид с заменой в них водной фазы гидрозолями наночастиц алюминия, цинка, серебра и висмута.

Секоизоларицирезинол дигликозид был выделен из семян льна масличного (*L. usitatissimum*) по методике, разработанной в Centre de Valorisation des Glucides (г. Дюри, Франция), недиссоциирующий в растворах, ПАВ исключительно природного происхождения и обладающий высокой биологической активностью. Гидрозоли были получены классическими методами: алюминия и цинка – осаждением водным раствором аммиака с последующей пептизацией, серебра – реакцией серебряного зеркала, висмута – методом гидролиза. Полученные гидрозоли наночастиц были агрегативно и кинетически устойчивы в течение длительного времени (до 8 месяцев), сохраняли свои основные свойства (размер частиц, концентрация дисперсной фазы, интервал дзета-потенциала от 32 до 48 мВ и интервал рН агрегативной устойчивости 6,9–8,7).

Нашими исследованиями доказано, что соотношение концентраций нПАВ (секоизоларицирезинол дигликозида) к аПАВ (натрия изетионаткооилу) является 1 : 7, что дает возможность стабилизации 8,5% масляной фазы эмульсии. При этом водная фаза была заменена вышеуказанными гидрозолями наночастиц. Антибактериальную активность исследовали на следующих микроорганизмах: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*. Культуры высевались на питательные среды МПБ в стерилизованные чашки Петри. Далее диски фильтровальной бумаги (размером 2 см) пропитывали как гидрозолями наночастиц, так и эмульсиями, содержащими гидрозоли вместо водной фазы. Для каждой культуры исследование проводили в пятикратной повторности ($p < 0,05$). Все культуры находились в термостате при температуре 30 °С на протяжении 2 суток. Оценка антибактериальной активности заключалась в измерении ареола вокруг нанесенного пятна – чем он был больше, тем эффективней эмульсия подавляла микроорганизм. Наименьшая эффективность получена при подавлении *E. coli* в случае всех гидрозолей. Стоит уделить внимание тому, что активность эмульсий, содержащих вышеуказанные гидрозоли, зависит исключительно от природы наночастиц. Так, гидрозоли серебра и висмута сами по себе прояв-

ляют бактериостатическую и бактерицидную активность, а замещение ими водной фазы только усиливает данный эффект. Стоит также отметить, что полученные гидрозолы наночастиц имеют нейтральное – слабощелочное значение pH агрегативной устойчивости, что практически не влияет на устойчивость полученных эмульсий.

*Гладчук А.С.^{1,2}, Краснов К.А.¹, Гафт С.С.¹, Федотов А.Д.¹,
Александрова М.Л.¹, Рейнюк В.Л.¹, Суходолов Н.Г.^{2,3},
Подольская Е.П.^{1,3}*

Новый подход к анализу полипренолов с использованием МАЛДИ масс-спектрометрии

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ФГБУН Институт аналитического приборостроения Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Полиизопренолы – линейные изопреноидные спирты, длина которых варьируется от 5 до 30 изопреновых звеньев. Полиизопренолы, обнаруживаемые в клетках различных организмов, разделяют на две группы в зависимости от того, является ли связь в альфа-положении насыщенной (долихолы) или ненасыщенной (полипренолы). Полипренолы участвуют в биосинтезе полисахаридов, гликопротеидов, пептидогликанов в тканях фотосинтетических растений и бактериях. В клетках полипренолы чаще всего присутствуют в форме свободных спиртов, карбоксилатов или фосфатов. В литературе описан ряд фармакологических активностей полипренолов, среди которых можно выделить противовирусную, иммуномодулирующую, противоопухолевую, гипотензивную, гепатопротекторную и др. Таким образом, полипренолы являются перспективным классом биологически активных соединений и могут быть использованы для разработки новых лекарственных средств [1].

Для анализа полипренолов с различной степенью полимеризации успешно применяется сверхкритическая флюидная хроматография. На сегодняшний день основными подходами к количественному анализу полипренолов является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ-ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором и ОФ-ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием [2,3]. При этом, метод масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ-МС), отличающийся высокой чув-

ствительностью и экспрессностью, практически не используется для решения такого типа задач.

Ранее нами был предложен новый подход к анализу свободных жирных кислот (СЖК) методом МАЛДИ-МС, в основе которого лежит формирование мономолекулярных слоев, состоящих из бариевых солей СЖК, непосредственно на поверхности МАЛДИ мишени, когда СЖК, растворенные в гексане, наносятся непосредственно на водную каплю, содержащую ионы бария [4]. Нами было сделано предположение, что подобный подход может быть использован для анализа и других амфифильных соединений, растворимых в гексане, в том числе и непредельных одноатомных спиртов, к которым относятся полипренолы.

В качестве образца была выбрана смесь полипренолов "Экстракт клеточный пихты сибирской" (СТО 82638809-003-2016), полученная из хвои пихты сибирской согласно патенту RU 2420505 и содержащая не менее 90% полипренолов. Экстракт, растворенный в гексане, наносили на каплю, содержащую ацетат бария, высушивали, перерастворяли в 90% водном растворе ацетонитрила и анализировали методом МАЛДИ-МС (UltrafleXtreme, Bruker Daltonics). Несмотря на то, что одноатомные спирты, которые в соответствии с их химическими свойствами являются неионогенными поверхностно-активными веществами, не способны вступать в реакцию с ионами щелочных металлов, в масс-спектрах надежно детектировался ряд сигналов с разницей m/z 68 и соответствующих бариевым солям полипренолов, как по значению m/z , так и по изотопному распределению. Кроме того, в тандемных масс-спектрах данных ионов наблюдались характерные фрагменты, соответствующие последовательному отщеплению изопренового звена, что является дополнительным подтверждением принадлежности сигналов полипренолам. При анализе образцов, полученных в результате серии разбавлений исходного экстракта, было выявлено, что при помощи предложенного подхода полипренолы могут быть определены при концентрациях, составляющих 25 нг/мл и выше (в пересчете на мажорный компонент смеси).

Литература

1. Zhang, Q. et. al. *Fitoterapia*. 2015, 106: 184-193.
2. Gawarecka, K. et. al. *Methods Mol Biol*, 2014, 1153: 135-147.
3. Guan, Z. et. al. *Biochim Biohys Acta*. 2011, 1811(11): 800-806.
4. Podolskaya, E.P. et al. *Anal Chem*. 2019, 91 (2): 1636-1643.

Лактат крови в оценке и коррекции тканевой перфузии при лапароскопической холецистэктомии у больных острым калькулёзным холециститом

¹Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6, Симферополь, Российская Федерация

²Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Актуальность. Ишемические и реперфузионные повреждения, возникающие интраоперационно, являются одним из патогенетических звеньев развития послеоперационных осложнений у пациентов, оперируемых с применением лапароскопических технологий. Лактат является точным маркером кислородной недостаточности и его накопление в крови свидетельствует о недостаточной оксигенации тканей органов (Бао L. et. al., 2015; Park J.S. et. al., 2015).

Цель исследования: изучить взаимосвязь повышения уровня лактата крови у больных с острым калькулёзным холециститом (ОКХ) при проведении лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) с развитием послеоперационных кардиогенных осложнений.

Материалы и методы исследований. Проведен клиничко-лабораторный мониторинг результатов хирургического лечения 116 больных с ОКХ, которым была выполнена ЛХЭ в Симферопольской больнице скорой медицинской помощи №6 за период 2017-2019 гг. На основании простой рандомизации в зависимости от способа предоперационной подготовки, интраоперационной поддержки и ведения послеоперационного периода были сформированы, две репрезентативные группы пациентов. В группе сравнения (58 пациентов) проводилась традиционная предоперационная подготовка, интраоперационная поддержка и послеоперационное ведение. В основной группе (58 пациентов) дополнительно применялся предлагаемый метод профилактики и лечения гипоксических изменений при карбоксиперитонеуме (КП) сукцинатсодержащим препаратом меглюмина натрия сукцинат (Патент Украины №119602). Определение уровней лактата в венозной крови осуществляли на автоматическом анализаторе GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory, USA) до оперативного вмешательства, через 2 минуты после создания КП, через 30 минут от начала ЛХЭ и после десуфляции.

Результаты и выводы. При анализе уровней лактата у больных обеих групп во время ЛХЭ установлены умеренные изменения. Уровни лактата во всех измеряемых временных промежутках соответствовали

физиологической норме, при этом отмечалось его повышение после выполнения ЛХЭ относительно исходных: в группе сравнения с $1,27 \pm 0,03$ до $1,96 \pm 0,04$ mmol/L, против аналогичного повышения с $1,19 \pm 0,04$ до $1,59 \pm 0,05$ mmol/L у больных основной группы. При анализе осложнений при проведении ЛХЭ у больных обеих групп выявлены существенные различия. В группе сравнения кардиогенные осложнения наблюдались у 15 (25,86%) больных. Нарушения ритма сердца диагностированы в 2 (3,45%) случаях, асистолия у 1 (1,72%) больного, падение среднего артериального давления при ЛХЭ более чем на 20% от исходного у 2 (3,45%) пациентов и тахикардия более 120 уд. в 1 мин. в 3 (5,17%) случаях. У 1 (1,72%) больного с мерцательной аритмией зафиксирован эпизод фибрилляции предсердий. Еще у 1 (1,72%) больного при мониторинге на электрокардиографии зафиксированы признаки субэндокардиальной, у второго (1,72%) – субэпикардиальной ишемии, а у 2 (3,45%) больных – признаки трансмуральной ишемии миокарда. У 2 (3,45%) больных на фоне ишемической болезни сердца наблюдался приступ стенокардии. Во всех случаях купирование ишемии достигнуто применением нитратов. В основной группе кардиогенные осложнения наблюдались у 3 (6,82%) больных. Так у 1 (1,72%) больного при мониторинге электрокардиографии зафиксированы признаки трансмуральной ишемии миокарда, которые были купированы назначением нитратов и кардиометаболических препаратов. У 2 (3,45%) больных развился гипертонический криз на фоне существующей артериальной гипертензии. Применение антигипертензивных препаратов обеспечило снижение артериального давления до целевых значений. Таким образом предлагаемая фармакологическая коррекция гипоксических изменений при КП достоверно уменьшает количество кардиогенных осложнений, спровоцированных ишемическими расстройствами в 3,79 раза, с 25,86% у больных группы сравнения до 6,82% у пациентов основной группы, при этом оказывая протективное воздействие на содержание лактата в крови у пациентов основной группы, статистически значимо ($p < 0,05$) снижая его уровень после десуфляции. Повышение уровня лактата после ЛХЭ, может рассматриваться как прогностический критерий развития послеоперационных кардиогенных осложнений у больных ОКХ.

Проблемы и перспективы преподавания медицинской и биологической физики в БГМУ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Современный врач должен быть интеллектуальной личностью с хорошо развитым аналитическим мышлением, способным активно и грамотно осваивать новейшие методы диагностики и лечения, основанные на современных физических технологиях. К сожалению нынешние студенты-первокурсники имеют недостаточную школьную подготовку по физике и математике, недостаточно мотивированы и плохо видят роль дисциплины «медицинская и биологическая физика» в системе своих будущих знаний.

В системе образования сейчас идет поиск новых образовательных технологий, новых методик повышения качества образовательного процесса [1-3]. Уход от традиционного урока через использование в процессе обучения новых технологий позволяет устранить однообразие образовательной среды и монотонность учебного процесса, создаст условия для смены видов деятельности обучающихся.

Для повышения интереса студентов-медиков к изучению «медицинской и биологической физики» преподаватели показывают будущим врачам важность этой дисциплины на примерах из реальной медицинской практики [4]. Студентам предлагается сделать сообщения, освещающие физические принципы некоторых современных методик лечения и диагностики. Преподаватели предлагают наиболее подготовленным студентам исходные материалы по теме, в том числе сайты Интернета и затем курируют подготовку этого сообщения в форме самостоятельной работы студентов.

В образовательном аспекте, такой подход мотивирует процесс, побуждающий студентов к продуктивной познавательной деятельности и активному освоению предмета изучения. Это также формирует положительное отношение к предмету, сопровождается активностью студентов в учебном процессе, умением ставить перспективные цели, предвидеть результат, преодолевать трудности на пути достижения цели.

Литература

1. Ковалевская Л. //Высшая школа // 2018. №1. С. 41 - 46.
2. Захарова А.В., Поспелова Т.Б. //«Alma mater» Вестник Высшей школы // 2018. №3..С. 66 - 70.
3. Макаров А.В. /Инновационные образовательные системы в высшей школе: проблемы качественного развития. // Высшая школа // 2018. №2. С. 15-18.

4. Инсарова Н.И., Лещенко В.Г., Королик Е.В. и др. / Опыт использования клинических данных при изучении медицинской и биологической физики в БГМУ // Сборник материалов научно-методологического семинара «Фундаментальная наука и образовательная практика». 2019. С. 15-19.

Готько О.В., Прохорова В.И., Державец Л.А.

Прогностическая значимость определения уровня маркера HE4 для диагностики и мониторинга СА125-негативного рака яичников

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Главным недостатком применения карбогидратного антигена 125 (СА125), как единственного маркера для диагностики и мониторинга терапии рака яичников (РЯ), является низкая специфичность. Его гиперэкспрессия наблюдается при других локализациях, доброкачественных и неонкологических заболеваниях, а также при беременности. Кроме того, примерно 20-23% РЯ не экспрессируют СА125, а его чувствительность для диагностики ранних стадиях составляет 50-60%. Этим обусловлен поиск новых маркеров диагностики, оценки эффективности терапии и прогноза заболевания у таких пациенток, одним из которых является белок 4 эпидидимиса человека (HE4).

Цель: оценить информативность определения в крови маркера HE4 для диагностики, мониторинга и прогноза у пациенток с СА125-негативным РЯ.

Материал и методы. В основу работы положены данные 43 пациенток с впервые установленным диагнозом РЯ I-IV стадии. Критерием включения в исследование служил уровень СА125 до начала лечения <35 Е/мл (n=43). Диагноз заболевания устанавливался при клинико-инструментальном обследовании с обязательной морфологической верификацией и хирургическим стадированием согласно классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Всем пациенткам проведено хирургическое лечение и курсы адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) препаратами платины и производными таксанов. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Уровень маркеров в крови определяли до начала лечения и в динамике АПХТ. В группу сравнения вошли 64 клинически здоровых женщины в возрасте от 22 до 80 (48,9±14,8) лет без онкологической патологии, сопоставимые по возрасту с основной группой (p=0,220). Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ STATISTICA 12.0 и SPSS 22.

Результаты. Отмечены статистически значимые различия уровня НЕ4 в крови онкологических пациенток по сравнению с клинически здоровыми женщинами ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$). Медиана показателя в 2,2 раза превышала значения, наблюдаемые в контрольной группе. Анализ распределения пациенток в зависимости от стадии заболевания показал, что в 53,5% ($n=23$) случаев была диагностирована I стадия РЯ, в 27,9% ($n=12$) — II, в 14,0% ($n=6$) — III и в 4,7% ($n=2$) случаев IV — стадия РЯ. Значения маркера НЕ4, превышающие возрастные нормы, обнаружены у 15 (65,2%) пациенток с I стадией, у 11 (91,7%) пациенток со II стадией (91,7%) и в 100% случаев у пациенток с III-IV стадией РЯ.

Анализ результатов динамического определения СА125 и НЕ4 проведен у 35 (81,4%) из 43 пациенток изучаемой группы и показал статистически значимое снижение уровня маркера НЕ4 в ходе проведения курсов АПХТ ($p_{\text{Friedman}} < 0,001$). После 3 курсов АПХТ уровень НЕ4 снизился до возрастной нормы у 31 (88,6%) из 35 пациенток. Из них прогрессирование диагностировано у 3 (9,7%) женщин, одна из которых умерла от основного заболевания. У остальных 28 (90,3%) пациенток прогрессирования заболевания не выявлено, медиана времени наблюдения составила более пяти лет. В то же время прогрессирование диагностировано у 4 (100%) пациенток, у которых после 3 курсов АПХТ уровень НЕ4 оставался выше возрастной нормы, 3 из 4 пациенток умерли от основного заболевания. Результаты исследования свидетельствуют о высокой степени взаимосвязи уровня НЕ4 как с распространенностью процесса, так и с эффективностью проводимого лечения.

Выводы. Таким образом, полученные данные указывают на возможность использования маркера НЕ4 для диагностики, мониторинга и прогноза у пациенток с СА125-негативным РЯ.

Григорьева Д.В.¹, Вахрушева Т.В.², Шамова Е.В.¹, Соколов А.В.^{2,3},
Панасенко О.М.², Лазарев В.Н.², Горудко И.В.¹

Эффекты модифицированных НОС1 антимикробных пептидов на нейтрофилы

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Антимикробные пептиды (АМП), синтезированные на основе биоинформатического анализа генома пиявки *Hirudo medicinalis*, могут оказывать влияние на функциональные ответы нейтрофилов, проявляя синергизм с иммунными реакциями нейтрофилов, либо подавляя их. В очагах воспаления АМП способны взаимодействовать с основными секреторными гранулярными белками нейтрофилов, что может приводить к изменению их свойств, например, вследствие модификации протеазами либо окислителями. Нами было изучено, как изменяются эффекты АМП после их модификации хлорноватистой кислотой (НОС1), генерируемой ферментом азурофильных гранул нейтрофилов – миелопероксидазой (МПО), на функциональные свойства нейтрофилов.

В работе использовали два вида АМП: KFVKVIWKSFL (P1) и RWRLVCFLCRRKKV (P2). Активацию НАДФН-оксидазы нейтрофилов оценивали флуоресцентным методом с использованием пероксидазы хрена и скополетина (длина волны возбуждения флуоресценции – 350 нм, регистрации – 460 нм). Дегрануляцию нейтрофилов оценивали методом иммуноферментного анализа по регистрации во внеклеточной среде лактоферрина и МПО.

Выявлено, что P1 сам по себе не влиял на активность НАДФН-оксидазы, однако праймировал fMLP-индуцированную продукцию H₂O₂ нейтрофилами. Добавление пептида P2 к нейтрофилам сопровождалось активацией их НАДФН-оксидазы и выходом из гранул лактоферрина и МПО. Модификация пептидов НОС1 в мольном соотношении 1:5 (5 молекул НОС1 на 1 молекулу АМП) сопровождалась их агрегацией. Добавление модифицированного P2 к нейтрофилам усиливало активацию НАДФН-оксидазы нейтрофилов, а модифицированный P1 приобретал способность активировать клетки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при воздействии на синтезированные АМП в очагах воспаления различных факторов, в том числе

активных форм кислорода и галогенов, их свойства могут изменяться, что необходимо учитывать при разработке на их основе лекарственных средств.

Работа поддержана грантами БРФФИ (Б20Р-215), РФФИ (20-515-00006) и МД-1901.2020.4.

Губич О.И., Бандык Я.А

Регуляция углеводного и липидного обмена препаратом клитории тройчатой (*Clitoria ternatea*) на модели экспериментальной гиперфагии

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Сегодня во всем мире наблюдается увеличение числа пациентов, страдающих ожирением, возникновение которого связано с повышением употребления высококалорийных и богатых жирами продуктов. Одной из причин этого является гиперфагия. Наблюдаемые при гиперфагии перестройки нейротрансмиттерной системы головного мозга, непосредственная связь с первичным алиментарным ожирением, широкое распространение и риск развития сопутствующих заболеваний требуют ее детального изучения и изыскания безопасных и эффективных средств терапии. Одним из перспективных вариантов является использование клитории тройчатой (*Clitoria ternatea* Linn.), спиртовые экстракты которой снижают содержание триацилглицеринов и общего холестерина (Gupta G.K., et.al., 2010). В традиционной медицине данное растение не используется, однако пользуется большим спросом среди любителей фитотерапии как натуральное средство, обладающее тонизирующим, иммуностимулирующим, антиоксидантным действием, улучшающее состояние сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. В связи с этим, оно подвергается всестороннему фармакологическому исследованию, уже позволившему подтвердить антиревматоидную, иммуномодуляторную, антиастматическую, противовоспалительную, антиоксидантную активность (Al-Snafi A.E., 2016). Способность клитории корректировать изменения углеводного и липидного обмена у крыс с экспериментальной гиперфагией прежде не изучалась.

Целью данной работы явилось изучение влияния отвара цветков клитории тройчатой на биохимические маркеры углеводного и липидного обмена лабораторных крыс на экспериментальной модели гиперфагии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах массой 180-200 г. Все эксперименты

выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными. В работе использовали коммерческий препарат *Clitoria ternatea* (ООО “TeaShop”, РФ), отвар которого (50 мг цветков/200 мл воды) предоставляли соответствующим группам животных вместо питьевой воды. Для создания модели гиперфагии использовалась «ресторанная диета», рекомендованная Институтом фармакологии (РФ). В качестве препаратов сравнения использовали аптечный препарат зеленого кофе (ООО “Фитобар”, РФ) и “Турбослим чай” (“Эвалар”, РФ), отвары которых готовили в соответствии с инструкциями и предоставляли лабораторным крысам вместо воды в течение 7 суток. Измерение величин основных биохимических маркеров проводили с помощью коммерческих наборов реагентов. Для статистических расчетов использовали пакет программ Stadia 6.0.

Результаты. Содержание животных на «ресторанной диете» в течение 7 суток привело к заметным изменениям важнейших биохимических маркеров углеводного и липидного обмена. Так, концентрация глюкозы в крови животных возросла на 48,5%, содержание пирувата увеличилось на 36,3% к контролю, концентрация холестерина – на 58,1%, триацилглицеринов – на 64,9%. Несбалансированное питание при ежедневном употреблении отвара клитории в течение 7 суток (среднее потребление – 12-15 мл на крысу) характеризовалось снижением нежелательного изменения анализируемых маркеров. Так, снижение содержания пирувата в данной серии эксперимента оказалось ниже показателей крыс, употреблявших высококалорийную пищу, на 66%, концентрации холестерина – на 73%, уменьшение концентрации глюкозы происходило до уровня, характерного для интактных животных.

Эффект исследуемого отвара был сопоставим с эффектом отвара зеленого кофе, рекомендуемого как природное средство для контроля и снижения веса, благодаря высокому содержанию хлорогеновой кислоты, обладающей, как известно, гипогликемическим и гипохолестеринемическим действием (Левицкий А.П., 2010). Более того, действие отвара клитории не сопровождалось относительным повышением в крови концентрации глюкозы, пирувата и триацилглицеринов, наблюдавшегося при использовании “Турбослим чай” вследствие мочегонного эффекта его компонентов.

Заключение. Отвар клитории тройчатой оказывает стабилизирующий эффект на углеводный обмен лабораторных крыс при индуцированной гиперфагии. Это может быть обусловлено наличием в составе данного растения дитерпенов, терпенов и гликозидов, способствующих повы-

шению проницаемости клеточных мембран для глюкозы, а также полисахаридов и пектинов, нормализующих липидный профиль крови.

Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Н., Маслов Н.В.

Радиационная гистохимия нуклеиновых кислот нейронов головного мозга

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.

Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Важнейшей радиационной мишенью клеток являются нуклеиновые кислоты. Большинство работ по исследованию радиационно-индуцированных изменений нуклеиновых кислот выполнено на клетках крови, но в последние годы появились работы и по другим соматическим клеткам, в частности нейронам головного мозга. Полученных данных пока недостаточно для интерпретации роли нуклеиновых кислот в радиационном поражении мозга.

Целью работы явилось исследование радиационно-индуцированных изменений нуклеиновых кислот нейронов головного мозга после гамма облучения в малых дозах.

В радиобиологическом эксперименте использовали 150 белых крыс весом 210 ± 10 г, облученных гамма квантами в суммарных дозах от 0,1 до 1,0 Гр и исследованных на всем пострadiационном периоде. Контрольных животных подвергали таким же манипуляциям только без облучения и исследовали в те же сроки что и экспериментальных. Материал (теменная кора больших полушарий и верхушка червя мозжечка) исследовали с помощью стандартных нейрогистологических и гистохимических методик. Для определения морфометрических показателей и содержания РНК в цитоплазме, а ДНК в ядрах нейронов использовали компьютерную программу «Image J» с последующим определением для полученных показателей средних значений и доверительных интервалов при уровне значимости 95%, а также математическим моделированием и определением их состояния в различные временные интервалы пострadiационного периода.

Проведенные исследования показали, что при малых радиационных воздействиях в нейронах головного мозга на всем пострadiационном периоде наблюдаются фазные изменения как цитоплазматической РНК, так и ядерной ДНК с тенденцией к снижению к окончанию эксперимента. Изменения ДНК в ядрах больше связаны с изменениями их морфометрических показателей, а изменения цитоплазматической РНК, видимо отражает физиологический статус нейронов (покой, возбуждение, торможение) и соответствующую при этом структурно-функциональную перестройку нервных клеток. Через 24 мес. постра-

диационного периода происходит гибель как экспериментальных, так и контрольных животных. Содержание цитоплазматической РНК и ядерной ДНК в нейронах значительно снижается во всех исследованных группах, но в большей степени у облученных животных. С помощью регрессионного анализа проведено математическое моделирование динамики изменений нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга на протяжении всего пострадиационного периода. Уравнение регрессии, описывающее радиационно-индуцированные изменения содержания ядерной ДНК в грушевидных нейронах мозжечка имеет вид: $ДНК=0,872-0,179x-1,994y+4,979y^2+0,149x^3-3,241y^3$, где x - доза облучения, y - время после облучения. Диагностическая значимость математической модели для динамики изменений содержания ядерной ДНК высокая ($R^2=0,74$), но связь аргументов средняя ($r=0,55$). Из уравнения регрессии видно, что изменение исследуемого показателя (содержание ядерной ДНК) зависит от дозы радиационного воздействия и времени пострадиационного периода, но большее влияние оказывает прошедшее после облучения время. Для содержания цитоплазматической РНК как в нейронах мозжечка, так и теменной коры, а также содержания ДНК в ядрах нейронов теменной коры уравнения регрессии не получены, так как их динамика изменений достоверно зависела только от одного аргумента. В нейронах мозжечка показатель содержания цитоплазматической РНК зависел от времени прошедшего после облучения, т.е. от возраста животных. В теменной коре содержание ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме нейронов больше зависело от дозы облучения, но возникающие изменения со временем репарируются. В то же время в отдельные сроки наблюдения изменения морфометрических показателей и содержания цитоплазматической РНК и ядерной ДНК в нейронах являются пограничными, когда уже не совсем норма, но еще и не патология. Вероятно, что при увеличении дозы облучения или действию сопутствующих вредных и опасных факторов среды изменения нуклеиновых кислот приобретут более выраженный и однонаправленный характер.

Таким образом, при всех изученных режимах облучения значимых радиационно-индуцированных изменений содержания и токсимии продуктов гистохимических реакций при выявлении нуклеиновых кислот в структурах нейронов головного мозга не выявлено. Однако в отдельные сроки наблюдения содержание нуклеиновых кислот в нейронах у облученных животных изменяется в большей степени, чем у животных возрастного контроля.

Оценка фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов при хронической обструктивной болезни легких

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Сегодня в мире насчитывается более 600 миллионов людей, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Цель исследования: исследовать процессы фагоцитоза и метаболической активности нейтрофилов в крови и нейтрофилов бронхоальвеолярных смывов (БАС).

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента с ХОБЛ, Гродненской университетской клиники. Фагоцитарные процессы в крови исследовали по методу Новикова Д.К. [1]. Материалом для исследования служили лейкоциты, полученные из гепаринизированной крови путем отстаивания в течение 45 минут при 37 °С. Оценивали поглотительную активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в реакции фагоцитоза с латексом, инактивированного нагреванием (использовали унифицированную методику с частицами латекса). Подсчитывали процент НГ, поглотивших микробные частицы — фагоцитарный индекс (ФИ); среднее число фагоцитированных объектов на один нейтрофил — фагоцитарное число (ФЧ). Продукцию нейтрофилами активных форм кислорода определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном (НСТ_{сп}) варианте с микроскопической оценкой результата. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение: В результате исследования были выявлены следующие изменения фагоцитарной активности нейтрофилов крови у пациентов с ХОБЛ: снижение ФИ на 17,9%, повышение ФЧ на 107%, исследование активности нейтрофилов в продукции активных форм кислорода показало, что у пациентов с ХОБЛ она снижена по сравнению со здоровыми лицами на 9%, по сравнению с референтными значениями ФАН крови по данным Новикова Д. К. [1]. В бронхоальвеолярных смывах статистически значимо различались показатели ФЧ нейтрофилов в крови и альвеолярных макрофагов в БАС: в 2,7 раза ФЧ в крови было выше ФЧ альвеолярных макрофагов бронхоальвеолярных смывов ($p < 0,04$). Исследование фагоцитарной активности макрофагов в БАС показало статистически достоверное снижение процессов фагоцитоза альвеолярными макрофагами ($p=0,04$) по отношению к фагоцитарной активности нейтрофилов кро-

ви у пациентов, о чем свидетельствует показатель фагоцитарного числа макрофагов в БАС (в 2,7 раза ФЧ в крови было выше ФЧ нейтрофилов бронхоальвеолярных смывов). Статистически значимо не различались показатели ФИ нейтрофилов в крови и альвеолярных макрофагов в БАС: в 2,4 раза ФИ нейтрофилов в крови был выше ФИ альвеолярных макрофагов бронхоальвеолярных смывов. Не было достоверности при различии параметров кислород-продуцирующей активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в крови и альвеолярных макрофагов в БАС (НСТ-тест): метаболическая активность альвеолярных макрофагов в БАС в 2,2 раза была больше, чем в крови, что свидетельствует об усилении метаболической АМ, что, вполне объяснимо активностью воспалительного процесса при обострении ХОБЛ.

Выводы. Таким образом, в крови нами было обнаружено снижение фагоцитарного индекса с повышением фагоцитарного числа, что указывает, с одной стороны, на снижение общей активации нейтрофилов, и, с другой стороны, на отсутствие дефекта в деятельности каждого отдельно взятого нейтрофила. В бронхоальвеолярных смывах мы наблюдали следующие изменения: фагоцитарная активность и фагоцитарное число альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярных смывах были снижены относительно таковых значений в крови, в то время, как метаболическая активность в БАС повышалась, что можно объяснить влиянием продуктов воспаления на экспрессию рецепторов нейтрофилов и снижением процессов распознавания и фагоцитоза антигенов в БАС. Последнее, безусловно, приводит к снижению местной резистентности и может привести к более затяжному течению периода обострения хронической обструктивной болезни легких.

Литература

1.Новиков, Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К.Новиков, В.И. Новикова. – М.: Витебский мединститут, 1996.

Дубонос А.Д.¹, Николаева О.Г.², Брень В.А.²

Кумариновые полифункциональные хемосенсоры для мониторинга токсичных анионов и катионов тяжелых металлов

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Хемосенсоры – это органические молекулы, позволяющие осуществлять экспресс-мониторинг жизненно важных или, наоборот, токсич-

ных для живых организмов катионов и анионов в биологических объектах, различных субстратах и лекарственных препаратах [1,2]. Они представляют собой реальную альтернативу дорогостоящим, нетранспортабельным атомно-абсорбционным, атомно-эмиссионным и рентгенофлуоресцентным спектрометрам. Важнейшая роль в этом плане принадлежит полифункциональным хемосенсорам, способным к определению нескольких видов катионов и анионов.

Цель работы. Создание производных кумарина, способных к эффективному детектированию *in situ* токсичных ионов благодаря образованию окрашенных комплексов, легко различимых невооруженным глазом.

Материалы и методы работы. Синтезированные соединения исследовали в растворах до и после добавления анионов в виде тетрабутиламмониевых солей (TBAX: X = F, Cl, Br, CN, SCN, AcO, NO₃, HSO₄, H₂PO₄) и катионов Na⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Hg²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Pb²⁺ в виде хлоридов. Сенсорная активность оценивалась методами электронной спектроскопии поглощения и флуоресцентного анализа.

Результаты. Синтезированы *бис*-ароилгидразоны нового 1,3-дигидрокси-6-оксо-6*H*-бензо[*c*]хромен-2,4-дикарбальдегида. Присутствующий в их структуре хромен-2-оновый фрагмент считается одним из наиболее универсальных каркасов для получения противовоспалительных, противовирусных средств и хемосенсорных систем [3,4].

Бис-ароилгидразоны обладают ESИPT флуоресценцией (Excited-State Intramolecular Proton Transfer) в области 497-502 нм с большой величиной Стоксова сдвига. Их взаимодействие с анионами приводит к появлению максимумов поглощения в видимой области спектра 420-480 нм в случае фторид-, ацетат- и цианид-анионов, тогда как остальные анионы оказывают незначительное влияние. Наиболее отчетливый сенсорный эффект с изменением окраски со светло-желтой на оранжево-красную наблюдается в присутствии ионов F⁻. Одновременно происходит батохромный сдвиг полосы испускания на 10-20 нм, сопровождающийся значительным уменьшением интенсивности эмиссии.

Добавление хлоридов металлов к растворам *бис*-ароилгидразонов вызывает образование уширенных максимумов поглощения при 390-440 нм с изменением окраски со светло-желтой на оранжевую в присутствии катионов никеля(II), кобальта(II) и цинка(II). При этом наблюдается практически полное тушение исходной флуоресценции, вызванное ингибированием ESИPT процесса вследствие замещения протонов групп ОН катионами металлов.

Выводы. Синтезированные *бис*-ароилгидразоны 1,3-дигидрокси-6-оксо-6*H*-бензо[с]хромен-2,4-дикарбальдегида представляют собой полифункциональные хемосенсоры и могут быть использованы для эффективного визуального и флуоресцентного анализа токсичных катионов и анионов в различных субстратах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в области научной деятельности, проект ЮФУ № БАЗА0110/20-1-05ИХ). А.Д. Дубоносов работал в рамках государственного задания ЮНЦ РАН № 01201354239.

Литература

1. Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications. / Eds. B. Wang, E.V. Anslyn. Hoboken: Wiley, 2011. 515 p.
2. Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. Enolimine-Ketoenamine Tautomerism for Chemosensing // Tautomerism: Concepts and Applications in Science and Technology / Ed. L. Antonov. Weinheim: Wiley-VCH, 2016. P. 229-252.
3. Hassan M.Z., Osman H., Ali M.A., Ahsan M.J. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 123. P. 236-255. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.07.056
4. Дубоносов А.Д., Николаева О.Г., Тихомирова К.С., Брень В.А. Фотохромные спиropyраны и хемосенсорные системы на основе кумарина // В кн. Кумарины: Химия и биологическая активность / Под ред. В.Г. Карцева. М.: ICSFP Press, 2019. С. 111-142.

Жаворонок И.П.¹, Ерофеева А.-М.В.¹, Семёник И.А.¹, Лисовская М.В.²
Влияние N-пальмитоил-5-аминолевулиновой кислоты и бутил-4-оксо-5-пальмитамидопентаноата на опухолевый рост карциномы Эрлиха у экспериментальных животных

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Введение. Химиотерапия на сегодняшний день является одним из основных способов воздействия на опухоль. Возникает необходимость поиска новых веществ, обладающих высоким цитостатическим эффектом. К веществам, обладающим таким действием относят 5-аминолевулиновую кислоту, новые производные которой, предположительно, способны обладать цитостатическими и цитотоксическими свойствами, а также вызывать меньшую степень интоксикации организма. Изучению противоопухолевого действия таких веществ и посвящена данная работа.

Цель исследования: изучить влияние N-пальмитоил-5-аминолевулиновой кислоты (PalALA) и бутил-4-оксо-5-пальмитамидопентаноата (бэPalALA) в липосомах с фосфатидилхоли-

ном (ФХ) на пролиферативную активность и фазы роста карциномы Эрлиха (АКЭ) различных форм тканевой организации.

Материалы и методы. Изучение противоопухолевого действия ФХ (9,9 мкМ/мл), PalALA (0,14 мг/мл), бэPalALA (0,426 мг/мл) проводили у мышей-самок линии Af (n=165) с асцитной и солидными формами АКЭ. Асцитную АКЭ моделировали путем введения в брюшную полость мышей-реципиентов 3×10^6 опухолевых клеток в объеме 0,2 мл 9% NaCl; солидную АКЭ – путём подкожной инъекции в межлопаточную область 6×10^6 опухолевых клеток в объеме 0,2 мл 9% NaCl. Клетки асцитной АКЭ извлекали из брюшной полости на 7-е, 10-е, 14-е, 17-е и 21-е сут и определяли их концентрацию в камере Горяева. Измерение размеров солидных опухолей АКЭ проводили с помощью штангенциркуля. Объем опухолей вычисляется по формуле: $V=(a \times b \times c) \pi/6$, где: a, b, c – линейные размеры опухоли в мм, V – объем опухоли в мм³. Значимость отличий оценивали с помощью непарного двухвыборочного теста Стьюдента. Вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Результаты. Активный рост опухолевых клеток и увеличение асцитного выпота в брюшную полость и формирование в межлопаточной области уплотнений и их увеличение в объемах отмечали с 7-х суток эксперимента. На терминальной стадии развития асцитной опухоли у животных наблюдали значительное увеличение размеров брюшной полости, что затрудняло передвижение, нарушало поведение, а на видимых слизистых отмечали появление изъязвлений. При переходе солидной опухоли в терминальную стадию отмечали некротические изменения с изъязвлениями на коже в области образования опухоли.

Изменения количества опухолевых клеток в транссудате в группах АКЭ+ФХ и АКЭ+бэPalALA имели схожую динамику, сравнимую со значениями у контрольной группы, а введение PalALA на 10-14-е сут оказывало статистически значимое снижение концентрации опухолевых клеток в асците.

Применение PalALA у животных с солидной АКЭ способствовало снижению скорости и объема прироста опухоли в сравнении с контролем, инъекции бэPalALA не вызывали подобных изменений.

Выводы. Установлено, что PalALA в липосомальной форме ингибирует пролиферацию опухолевых клеток асцитной АКЭ на стадии лог-фазы, что проявляется в статистически значимом снижении концентрации опухолевых клеток в асцитной жидкости, а также снижает скорость и объемы прироста солидных АКЭ. При применении бэPalALA в липосомах с ФХ отмечается тенденция к снижению количества опухолевых клеток в транссудате у экспериментальных животных с

асцитной АКЭ. У животных с солидной АКЭ достоверных и статистически значимых отличий исследуемых параметров после инъекций бэPalALA в сравнении с группами контроля не установлено. Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ по проекту M19M-042.

Журавлева Л.В., Пивоваров А.В.

Влияние уровня соматомедина ИФР-1 в крови на биохимические показатели состояния углеводного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков,
Украина

Актуальность. По данным клинических исследований, в группах пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наличие гипергликемии натощак зафиксировано у 25,7 % лиц, а при оценке показателя индекса НОМА-IR, признаки инсулинорезистентности имели 39,5 % обследованных, однако диагноз сахарный диабет (СД) 2 типа был установлен только у 28,8 % пациентов. Существует необходимость внедрения дополнительных маркеров для раннего выявления риска развития СД 2 типа у больных АГ, одним из таких лабораторных показателей может быть рассмотрен инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). ИФР-1 – соматомедин полипептидной природы, близкий по своим физиологическим свойствам к инсулину. Синтез ИФР-1 происходит в печени и непосредственно в тканях под влиянием соматотропного гормона. ИФР-1 имеет общие рецепторы и подобную химическую структуру с инсулином. Оценка влияния ИФР-1 на показатели углеводного обмена является актуальной научной проблемой.

Цель – изучить взаимосвязь между уровнем ИФР-1 и биохимическими показателями состояния углеводного обмена у больных с сочетанной патологией АГ и СД 2 типа.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели обследовано 120 человек, среди которых 60 пациентов с АГ, 40 больных с сочетанной патологией - АГ и СД 2 типа, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом и эндокринологическом отделениях Харьковской областной клинической больницы, и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. У всех участников исследования получено информированное согласие в письменном виде на проведение обследования. Каждому пациенту определяли концентрацию глюкозы крови натощак, уровни иммунореактивного инсулина, ИФР-1 и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови наборами реактивов DRG. При сравнении значений показателей в выделенных клини-

ческих группах применялся критерий Краскела-Уоллиса. Статистическая обработка результатов исследований включала методы корреляционного анализа и осуществлялась средствами MS Excel и StatSoft STATISTICA 10.0.

Результаты исследования. Среди всех обследованных было 72 мужчины и 48 женщин. В группе с изолированным течением АГ мужчин 37 человек, женщин – 23 человека, в группе АГ в сочетании с СД 2 типа – 23 мужчины и 17 женщин. После получения результатов лабораторных исследований проведен корреляционно-регрессионный анализ между показателями состояния углеводного обмена и уровнем ИФР-1 в крови обследованных каждой из выделенных групп. В группе с изолированным течением АГ ($n=60$) наблюдалась прямая средняя корреляционная связь между уровнем ИФР-1 и величиной индекса НОМА-IR ($r=0,5815$, $p<0,05$), уровнем иммунореактивного инсулина ($r=0,5931$, $p<0,05$) и показателем HbA1c ($r=0,2954$, $p<0,05$), слабая прямая корреляционная связь выявлена между уровнем ИФР-1 и уровнем глюкозы крови натощак ($r=0,0899$ $p<0,05$). В группе с сочетанным течением АГ и СД 2 типа ($n=40$) прямая сильная корреляционная взаимосвязь выявлена между уровнем ИФР-1 и показателем индекса НОМА-IR ($r=0,7292$ $p<0,05$), средний уровень зависимости установлен между количеством ИФР-1 и содержанием иммунореактивного инсулина в крови ($r=0,2974$, $p<0,05$) и HbA1c ($r=0,5387$, $p<0,05$). Статистическая значимость различий достоверна в каждой группе ($p<0,05$).

Выводы

1. Установлено влияние уровня соматомедина ИФР-1 в крови на биохимические показатели состояния углеводного обмена: прямая статистически значимая корреляционная связь между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR определена во всех выделенных группах, наибольшее значение коэффициента корреляции r оказалось в группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.
2. Полученные статистические результаты обосновывают возможность использования показателя уровня ИФР-1 в крови как маркера развития нарушений углеводного обмена у больных с АГ.
3. Применение показателя уровня соматомедина ИФР-1 в диагностике ранних нарушений углеводного обмена будет способствовать выявлению лиц с нарушениями толерантности к глюкозе на этапе предиабета и снижению заболеваемости сахарным диабетом 2 типа.

Спектрометрическое исследование высохших капель плазмы крови человека с различными расстройствами мозгового кровообращения

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Цереброваскулярные образования, включающие различные формы расстройств мозгового кровообращения, требуют поиска новых подходов к их профилактике и лечению. При поражениях головного мозга начинает действовать ряд внутри- и внеклеточных механизмов, происходят изменения нейронов с последующей их гибелью, что приводит к смерти клетки. Аневризмы сосудов головного мозга могут быть рассмотрены как медленно текущие ишемические повреждения мозга, что требует нейрохирургического вмешательства. Они бывают врожденными, однако в большинстве случаев развитие таких образований происходит в течение жизни.

Важная роль микроэлементов не вызывает сомнения в многообразных функциях организма в целом и каждой клетки в отдельности. Состояние организма тесно связано с изменениями содержания химических элементов в биологических материалах, что приводит к отклонениям в обменных процессах и нарушениям и системных механизмов адаптации.

Цель. Целью данной работы стали мониторинг и изучение концентрации эссенциальных элементов в образцах плазмы крови пациентов с аневризмой сосудов головного мозга для оценки характера протекания процесса и выработки своевременной стратегии лечебных и профилактических заболеваний.

Материалы и методы исследования. Для изучения морфологии и пространственного распределения химических элементов в высохшей капле плазмы крови объемом 10 мкл ее наносили на обезжиренную пластинку из оргстекла, высушивали при комнатной температуре в открытой системе в течение 90 минут.

Локальное пространственное распределение исследуемого эссенциального элемента по поверхности и слоям высохшей капли оценивали, используя лазерный атомно-эмиссионный многоканальный спектрометр LSS-1. Прибор позволяет определять более семидесяти химических элементов, проводить математическую обработку результатов анализа и получать микрофотографию поверхности образца. Анализ проводили по диаметру пробы в 12 точках поверхности.

Результаты. Анализировали образцы плазмы крови пациентов до операции, а также в течение 10 дней и спустя 1 год после нее. При

изучении морфологии высохших капель с аневризмой сосудов головного мозга были обнаружены довольно схожие структуры, причем после проведенных пациентам операций картины структурирования меняются незначительно. Структуры, характерные для здорового человека практически отсутствуют в морфологии капель плазмы крови пациентов, как до операции, так и после нее.

Анализ данных, полученных при количественном определении содержания микроэлементов, свидетельствуют о серьезных нарушениях минерального обмена. Наиболее заметные отклонения от нормы наблюдаются в показателе концентрации кальция и магния — микроэлементов, играющих самую значимую роль в развитии заболеваний головного мозга. Общим является то, что у всех пациентов независимо от типа кровоизлияния понижено содержание магния, значительно завышены концентрации алюминия, железа и кальция; концентрация меди близка к норме.

Выводы (заключение). Таким образом, определение содержания химических элементов в плазме крови пациентов с аневризмой сосудов головного мозга позволяет выявить особенности микроэлементных изменений в организме, что влечет за собой нарушение протекания многих биохимических и физиологических реакций при повреждении головного мозга. Показано достоверное превышение нормальных значений суммарного содержания алюминия, кальция и железа.

Определение резкого изменения содержания элементов может быть одним из маркеров при диагностике заболеваний и поможет наметить пути коррекции основных направлений при лечении. Дополнение лечения препаратами, уменьшающими риск гибели клетки, откроет новые возможности в предотвращении или уменьшении последствий заболеваний головного мозга.

Зиннатов Ф.Ф.¹, Зиннатова Ф.Ф.², Хайруллин Д.Д.¹

Зависимость содержания соматических клеток в молоке коров от сезона года и лактации

¹ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», Казань, Российская Федерация

²Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Российская Федерация

Актуальность. Молоко – это продукт секреции молочных желез млекопитающих. Одним из главных требований к молоку – это его безопасность и отсутствие факторов неблагоприятного влияния на здоровье человека. Особое место среди показателей безопасности молока –

сырья занимает содержание в нем соматических клеток. Соматические клетки – это отмершие клетки организма, органов, присутствующие в результате постоянного обновления эпителиальной ткани. До 90% их составляют эпителиальные клетки молочной железы, около 8% полиморфно-ядерные лимфоциты, лейкоциты и около 1% – макрофаги. Повышенное содержание соматических клеток в молоке влияет, с одной стороны, на безопасность за счет увеличения патогенных организмов, больных маститом (стрептококки, стафилококки, псевдомонады и др.), а с другой стороны, на качество за счет изменения физико-химического состава молока [2]. Молоко здоровых коров содержит до 300 тыс. соматических клеток в 1 мл. Когда вымя инфицировано, число патогенных клеток в молоке растет, и процентное соотношение клеток изменяется [1,4].

Цель исследования – определение количественного содержания соматических клеток в молоке коров и выявление возможных причин их повышения.

Материалы и методы исследования. Для исследования была отобрана группа коров СХПК ПЗ «им. Ленина» РТ, 1 лактации с периода прошлого года по настоящее время, лактация которых изучалась в зависимости от сезона года и месяца лактации. При помощи прибора «Клевер-2» определяли плотность, жир и белок молока. Количество соматических клеток определяли при помощи вискозиметра «Соматос-М».

Результаты исследований. Установлено, что у высокопродуктивных коров-первотелок наибольшее содержание соматических клеток характерно весной и зимой (641 тыс./см³ и 681,96 тыс./см³). Предполагается, что это связано с такими неблагоприятными факторами, как недостаточное обеспечение энергией, ухудшением качества кормов и их недостатком, с дефицитом клетчатки, что в последующем вызывает такие нарушения функционирования ЖКТ, обмена веществ, как кетоз и ацидоз. При недостаточном обеспечении макро- и микроэлементами, витаминами снижается сопротивляемость коров к различным заболеваниям. При длительном стойловом содержании и отсутствии или нерегулярности моциона возникают процессы ослабления общей резистентности организма. Снижение содержания соматических клеток в молоке коров наблюдается в летне-осенний период. Содержание соматических клеток в летний период не превышало 172,86 тыс./см³. Также выявлено, что 85% из общего числа подопытных животных (коров) подвержено заболеваниям вымени. При анализе причин возникновения такого большого количества животных, которые могут быть подвержены данному виду заболевания, было предположено, что

микроклимат внутри помещений коровника может вызывать обветривание вымени. Возможно, открытые окна, вентиляция, расположенные позади коров неправильно настроены или же неправильно подобраны режимы вентиляции в коровнике, кормления и содержания животных, периоды лактации. Из-за увеличения количества соматических клеток ухудшаются физико-химические показатели молока, что в свою очередь приводит к снижению качества молока и сортности. Экономический ущерб, наносимый от заболеваний коров, выбраковки и уменьшения количества молока, несёт убыток в хозяйство.

Заключение. Профилактика причин повышения количественного содержания соматических клеток в молоке позволит повысить качество молока, снизить затраты на ветеринарное обслуживание, увеличить надои, повысить уровень рентабельности молочного производства.

Литература

1. Зиннатова Ф. Ф. Взаимосвязь полиморфизма гена бета-лактоглобулина с молочной продуктивностью у коров и коров первотелок/Ф.Ф. Зиннатова, А.М. Алимов, Ф.Ф. Зиннатов//Ученые записки КГАВМ. -2012.-№211.-С. 206-209.
2. Тёпел А. Химия и физика молока / Пер. с немецкого под ред. канд. техн. наук, доц. С.А. Фильчаковой. — СПб.: Профессия, 2012. — С. 832.
3. Шакиров Ш.К. Животноводство: 200 вопросов и ответов / Ш.К. Шакиров, Ф.С. Гибадуллина, Н.Н. Хазипов [и др.]. – Казань: Центр инновационных технологий, 2014. – С. 161-167.
4. Хайруллин, Д.Д. Идентификация кормового антибиотика цинкбацитрацина методом ВЭЖХ. Хайруллин Д.Д., Галяутдинова Г.Г., Босяков В.И., Шангараев Н.Г., Егоров В.И. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2017. Т. 232. №4. С. 147-150.
5. Yakupov T.R. et al., Int. J. Res. Pharm. Sci.,11(1),290-293.

Зиннатов Ф.Ф.¹, Крупин Е.О.², Зиннатова Ф.Ф.², Белова А.Н.¹

Идентификация взаимосвязи гена пролактина (PRL) с молочной продуктивностью коров ПЦР-ПДРФ анализом

¹ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» Казань, Российская Федерация

²Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Российская Федерация.

Актуальность. Инновационные методы выявления генетического разнообразия животных на уровне ДНК позволяют использовать результаты исследований при составлении селекционно-племенных программ в племенных предприятиях для сохранения ценных комбинаций генов и улучшения имеющегося генофонда сельскохозяйственных животных. Мы наблюдаем с каждым годом, что мясная и молочная продукция пользуется огромным спросом. Далее возникает практическая значимость разработки, широкой апробации и внедрения ком-

плексной генетической оценки животных на основе ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) анализа. Это позволяет увеличить точность оценки племенной ценности животных и ускорить принятие селекционных решений. Все это увеличивает эффективность селекционно-племенной работы в молочном скотоводстве на 20-25% [1,2].

Цель - молекулярно-генетическое тестирование коров и анализ полиморфизма гена пролактина (PRL) - участвующего в дифференциации эпителиальных клеток молочной железы, лактации, регуляции синтеза молочных белков, и выявление взаимосвязи его с признаками молочной продуктивности.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись образцы ДНК крови коров, принадлежащих СХПК ПЗ «им. Ленина» Атнинского района Республики Татарстан, в количестве 109 голов. ДНК выделяли из лейкоцитов крови в количестве 100 мкл с использованием комплекта «ДНК-сорб-В». Для амплификации использовали следующие праймеры: 16PRL1: 5' - CGA-GTC-CTT-ATG-AGC-TTG-ATT-CTT- 3', 16PRL2: 5' - GCC-TTC-CAG-AAG-TCG-TTT-GTT-TTC- 3'. После амплификации расщепляли фрагменты с помощью эндонуклеазы рестрикции Rsa I. Гидролиз проводили при 37° в течение 16 часов. Детекцию осуществляли электрофоретическим разделением продуктов в 2,6% агарозном геле с добавлением 5 мкл 10% бромистого этидия при напряженности электрического поля в 15 В/см в течение 50 мин. Документировали в видеосистеме GelDoc (Bio-Rad, США). Идентификацию генотипов определяли по выявляемому полиморфизму последовательностей ДНК.

Результаты. В результате амплификации ДНК крови коров и последующего ПДРФ-анализа продуктов амплификации были получены специфические фрагменты гена PRL длиной 156 п.н., также выявлено два аллеля пролактина (А и В) и три генотипа – PRL^{AA}, PRL^{AB} и PRL^{BB}. Частота встречаемости генотипов гена пролактина оказалась следующей: генотип AA составил 72% (79 голов), генотип AB – 27% (29 голов), генотип BB – 1% (1 голова). Частота встречаемости аллеля А – 0,85, аллеля В – 0,14. С гомозиготным генотипом PRL^{BB} выявлена одна корова с удоем 7421 кг и имеет среднее содержание белка-3,07%, жира-3,66%. Генотип PRL^{AB} – удои коров данной группы составил в среднем 7029 кг., - 3,9% жира; с гомозиготным генотипом PRL^{AA} имеют удои 6996 кг молока и 3,89% жира соответственно. Содержание белка: PRL^{AA} –3,26%, PRL^{AB} –3,24%.

Заключение. Установили, что наилучшей белкомолочностью обладают коровы с гомозиготным генотипом PRL^{AA} - составляет 3,26%.

Животные, выявленные как наиболее ценные, могут быть использованы в дальнейших селекционно-племенных работах при подборе родительских пар, для получения потомства с наилучшими показателями белково-молочности.

Литература

1. Ахметов, Т. М. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена каппа-казеина (CSN3) и бета-лактоглобулина (LGB) с показателями молочной продуктивности коров / Т. М. Ахметов, Ф. Ф. Зиннатов, Ф. Ф. Зиннатова, А. Р. Шамсова // Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК: мат. Всероссийской науч.-практ. конф. - 2018. - С. 3-8.
2. Зиннатов, Ф.Ф. Взаимосвязь полиморфизма генов липидного обмена (LEP, TG5) с молочной продуктивностью крупного рогатого скота / Ф.Ф. Зиннатов, А.Р. Шамсова, Ф.Ф. Зиннатова, Т.М. Ахметов, А.Р. Сафиуллина // Ученые записки КГАВМ. Казань. - 2017. - Т. 231. - С. 72-76.
3. Зиннатова, Ф.Ф., Зиннатов, Ф.Ф. Молекулярно-генетическое тестирование быков-производителей различной породы по генам маркерам липидного обмена / Ф.Ф. Зиннатова, Ф.Ф. Зиннатов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 2014. - №2. - С. 124-126.
4. Хайруллин, Д.Д. Изучение гематологических показателей крови коров при применении УВМК «Лизунца Солевит». Хайруллин Д.Д., Валиуллин Л.Р., Егоров В.И., Овсянников А.П. Международный вестник ветеринарии. 2017. №2. С. 55-59.

*Зиннатов Ф.Ф.¹, Хайруллин Д.Д.¹, Зиннатова Ф.Ф.², Сафина Н.Ю.²,
Карпова А.С.¹*

ПЦР-ПДРФ анализ в идентификации взаимосвязи гена тиреоглобулина (TG5) с молочной продуктивностью КРС

¹ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», Казань, Российская Федерация

²Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Российская Федерация

Актуальность. Одной из основных задач в области молочного скотоводства является получение высокопродуктивных животных, молоко которых обладает оптимальными технологическими качествами. Совершенствование и внедрение методов молекулярной биологии в животноводческую практику позволяет ускорить процесс селекции животных. В связи с этим наряду с селекцией на увеличение уровня молочной продуктивности, особое внимание следует уделять качественным показателям молока, так как выход и качество молочных продуктов находится в прямой зависимости от количественного содержания в молоке жира и белка [1,2,5].

Цель – оценить показатели молочной продуктивности у коров с различными генотипами по гену тиреоглобулина (TG5), влияющим на липидный обмен и выход жира в коровьем молоке.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись образцы ДНК крови коров голштинской породы, в количестве 104 головы. Амплификацию фрагментов ДНК проводили в амплификаторе T100 ThermalCycler (BioRad, США). Праймер: TG5-F: 5'-GGG-GAT-GAC-TAC-GAG-TAT-GAC-TG-3', TG5-R: 5'-GTG-AAA-ATC-TTG-TGG-AGG-CTG-TA-3'. Далее расщепляли с помощью эндонуклеазы рестрикции BstXI2. Гидролиз проводили при 60° в течение 12 часов. Визуализацию фрагментов осуществляли электрофоретическим разделением продуктов рестрикции в агарозном геле в присутствии 5 мкл 10% бромистого этидия, результаты фиксировали и определяли с помощью видеодокументирующей системы GelDoc (BioRad, США).

Результаты. В результате амплификации ДНК крови коров в ПЦР и последующего анализа продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза были получены специфические фрагменты гена TG5 длиной 548 пар нуклеотидов. Выявлено два аллеля С и Т и три генотипа TG5^{TT}, TG5^{TC}, TG5^{CC}. Частота встречаемости генотипа ТТ - 7,7% (8 голов), генотипа ТС - 43,3% (45 голов), генотипа СС - 49% (51 голова). Частота встречаемости аллеля Т - 0,29, аллеля С - 0,7. Было показано, что наибольшим удоем обладают коровы, несущие генотип TG5^{TT} - удои составляет в среднем 7119,75 кг молока; коровы с генотипом TG5^{CC} имеют удои 6935,3 кг. Наименьший удои отмечается у коров с генотипом TG5^{TC} - 6527,2 кг. Наибольшее содержание жира наблюдается у коров с генотипом TG5^{TT} - 4,22%; на втором месте группа коров с генотипом TG5^{CC} - 4,02%; наименьшее содержание жира в молоке у коров с генотипом TG5^{TC} - 3,97%. Содержание белка в молоке следующее: коровы с генотипом TG5^{TT} - 3,24%, с генотипом TG5^{CC} - 3,18%, с генотипом TG5^{TC} - 3,17%. Коровы с генотипом TG5^{TT} превосходят гетерозиготных особей по содержанию жира в молоке на 0,25%. Содержание жира в их молоке составляет 4,22%, что приводит к увеличению выхода молочного жира.

Заключение. Экономически целесообразнее содержать коров с гомозиготным генотипом ТТ по гену тиреоглобулина, жирность выше, зачетный вес молока их будет выше фактического, и соответственно вырученная сумма с продажи молока коров данной группы больше.

Литература

1. Зиннатова, Ф.Ф., Зиннатов, Ф.Ф. Молекулярно-генетическое тестирование быков-производителей различной породы по генам маркерам липидного обмена / Ф.Ф. Зиннатова, Ф.Ф. Зиннатов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 2014. - №2. - С. 124-126.
2. Сафина, Н.Ю. Влияние полиморфизма генов пролактина и каппа-казеина на показатели молочной продуктивности коров-первотелок голштинской породы / Н.Ю. Сафина, А.Р. Сафиуллина, Ю.Р. Юльметьева, Ш.К. Шакиров, Ф.Ф. Зиннатова, Ф.Ф. Зинна-

- тов, Т.М. Ахметов//Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.- 2017.-№ 4.-С. 128-132.
3. Хайруллин, Д.Д. Изучение гематологических показателей крови коров при применении УВМК «Лизунца Солевит». Хайруллин Д.Д., Валиуллин Л.Р., Егоров В.И., Овсянников А.П. Международный вестник ветеринарии. 2017. №2. С. 55-59.
4. Хайруллин, Д.Д. Изучение действия углеводно-витаминно-минерального комплекса «Лизунец-Солевит» на дойных коровах. Хайруллин Д.Д. Ветеринарный врач. 2017. №4. С. 60-64.
5. Zinnatov, F.F. Studying the association of polymorphic variants of LEP, TG5, CSN3, LGB genes with signs of dairy productivity of cattle / F.F. Zinnatov, F.F. Zinnatova, A.H. Volkov, T.M. Akhmetov, A.M. Alimov, T.R. Yakupov, D.D. Hairullin, N.Yu. Safina // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. 2020. T. 11. №2. С.1428-1432.

*Зорина Т.Е.¹, Кравченко И.Е.¹, Ермилова Т.И.², Шман Т.В.²,
Белевцев М.В.², Зорин В.П.¹*

Разработка липосомальных сенсibilизаторов для фотодинамической терапии на основе этерифицированных производных хлорина e_6

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Боровляны,
Минская область, Беларусь

Введение. Результативность фотодинамической терапии (ФДТ) в решающей степени зависит от селективности накопления и характера распределения сенсibilизатора в клеточных и тканевых мишенях, поэтому поиск фотосенсibilизаторов (ФС) с оптимальными фотофизическими и фармакокинетическими характеристиками является основным направлением развития ФДТ. Нерастворимость в водных растворах этерифицированных производных хлорина e_6 (ПХл e_6), эффективных ФС для ФДТ, обуславливает необходимость использования для их введения в организм липосомальных форм (ЛФ). Вместе с тем использование ЛФ для введения ФС требует проведения дополнительных исследований, так как фотофизические и фармакокинетические характеристики препарата в этом случае зависят не только от свойств самого ФС, но и от структурных характеристик наноразмерных липидных везикул.

Цель работы. Создание и изучение стабильных липосомальных формы этерифицированных производных хлорина e_6 .

Материалы и методы. В работе использовались экструзионные липосомы, приготовленные по методу Бенгема, из димеристоилфосфатидилхолина, дипальмитоилфосфатидилхолина, а также пегилированные ЛФ с включенными ПХл e_6 - диметилловым и триметилловым эфирами хлорина e_6 (ДМЭ, ТМЭ соответственно).

Результаты. Показано, что молекулы ДМЭ и ТМЭ полностью локализованы в мембране ЛФ и располагаются в неполярном окружении углеводородной фазы в области концевых остатков жирнокислотных цепей фосфолипидов. Включение ПХл е₆ в состав липидных везикул не влияет на их фотодинамическую активность. Согласно полученным данным величины квантового выхода генерации синглетного кислорода (¹O₂) ДМЭ и ТМЭ в липосомах близки к аналогичным параметрам этих ФС в спиртовых растворах.

В опытах *in vitro* на культуральных клетках лейкемических линий показано, что использование ЛФ ПХл е₆ значительно снижает их темновую цитотоксичность, при этом сохраняется высокий цитотоксический эффект фотодинамического воздействия этерифицированных ПХл е₆. Введение ПХл е₆ в составе липосомальных форм обеспечивает высокую селективность окрашивания ряда опухолетрансформированных клеток в смешанных клеточных популяциях. Более высокий (в 3,5-5,2 раза) уровень накопления хлоринов в лейкозных клетках при остром миелолейкозе позволяет избирательно повреждать трансформированные клетки в краткосрочных культурах клеток костного мозга.

На экспериментальных животных методом интравитальной микроскопии проведено исследование нарушений кровообращения в сосудистой системе, сенсibilизированных Хл е₆ и его производными. Установлено, что фотозависимые изменения микроциркуляции обусловлены повреждением эндотелия сосудов. Показано, что физико-химические характеристики ФС, влияющие на процессы его распределения в крови, параметры связывания пигмента со стенками кровеносных сосудов, играют существенную роль в определении результативности фотосенсibilизированного воздействия на сосудистую систему тканей.

В экспериментах на животных с перевитой саркомой М1 установлено, что липосомальные формы ПХл е₆ могут успешно использоваться для фотосенсibilизированного повреждения солидных опухолей. Максимальная эффективность ФДТ с ДМЭ у крыс с саркомой М-1 была достигнута при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 1,25 мг/кг и сеансе облучения с плотностью энергии 300 Дж/см², проводимом через 3 ч после введения фотосенсibilизатора (процент полного излечения животных – 86 %) [1].

Отмечена высокая устойчивость ЛФ, нагруженных ПХл е₆. Показано отсутствие изменений их структурных и фотофизических свойств на протяжении хранения лиофилизированной ЛФ ДМЭ в течение 6 месяцев.

Литература

1. Каплан М.А., Зорин, В.П., Мальгина А.И., Каширцева И.В., Архипова Л.М. Оценка противоопухолевой эффективности применения диметилового эфира хлорина е6 при фотодинамической терапии// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №2. – С. 8-11.

Ильичева В.Н., Соколов Д.А., Насонова Н.А.

Изменение проницаемости различных в филогенетически различных зонах коры при синдромосходных состояниях

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Актуальность. С целью моделирования синдромосходных состояний с ионизирующим излучением использовали транквилизирующую дозу алкоголя. Изучение морфологической основы синдромосходных состояний позволит наиболее эффективно нивелировать последствия действующих факторов. Обеспечение гомеостаза в центральной нервной системе происходит благодаря гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ). Одним из компонентов которого является эндотелий сосудов мозга, играющий ведущую роль в патогенезе радиационного поражения.

Материал и методики исследования. Эксперимент спланирован и проведен в ГНИИИ военной медицины МО РФ (г. Москва) на 168 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г, в возрасте 2,5–3 месяца, разделенных в связи с условиями эксперимента на группы. Первую группу (радиационный контроль) формировали из необлученных животных. Следующая группа — общее облучение γ -квантами ^{60}Co (1,25 МэВ) доза 87,5 Гр, мощность дозы – 0,86 Гр/мин на установке «Хизотрон» (Чехия). Третьей группе (этанолового контроля) однократно внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Последней группе животных однократно внутрибрюшинно в асептических условиях инъекцировали 15%-ный раствор этилового спирта в дозе 2,25 г/кг. После воздействия изучаемых факторов животных выводили из эксперимента через 3 и 60 минут. При уходе за животными и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: рекомендациями комитета по экспериментальной работе с использованием животных при МЗ РФ, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Выбор структур мозга для изучения (гиппокамп и пирIFORMная зона древней коры) произведен не случайно, т.к. эти различные в филогенетическом отношении области – часть лимбической

системы мозга, отвечающей за память, нейрогенез, формирование эмоций и мотиваций. При выборе участков мозга использовались цитоархитектонические карты (Paxinos G., Watson C., 2004.). Изучение транспортной функции эндотелия сосудов проводилось на криостатных срезах после стабилизации мембран при температуре +4°C в смеси равных объемов ацетона и хлороформа. Для выявления активности щелочной фосфомоноэстеразы (ЩФ) использовали реакцию азосочетания с α -нафтилфосфатом и прочным синим РР.

Собственные данные. В ответ на воздействие ионизирующего излучения в гиппокампе и пириформной зоне древней коры формировался комплекс неспецифических изменений. Так, спустя 3 мин после воздействия экспериментального фактора в пириформной зоне древней коры наблюдалось повышение активности маркера проницаемости ГЭБ, а через 1 час — снижение по сравнению с уровнем контроля. Усиление активного транспорта через ГЭБ в старой коре, более выраженное в поле СА₁, было отмечено через 3 мин. Однако через 1 час исследуемый показатель в гиппокампе убывал. Диффузия продукта реакции за пределы микроциркуляторного русла, которая наблюдалась в этот период на микропрепаратах, может трактоваться как деструктивные изменения в стенках капилляров. Алкоголь в транквилизирующей дозе (2,25 г/кг) спустя 3 мин после введения вызывал в древней коре повышение активности щелочной фосфомоноэстеразы. Напротив, снижение активности исследуемого фермента спустя 60 мин в эндотелии капилляров палеокортекса, является индикатором ограничения транспортной функции ГЭБ.

Активность маркера проницаемости ГЭБ через 3 мин при действии алкоголя снижалась в гиппокампе (поля СА₁ и СА₃). Через 60-й мин. эксперимента при острой алкогольной интоксикации — увеличивалась по сравнению с предыдущим сроком, оставаясь, однако ниже исходного уровня в изучаемых полях старой коры, что соответствует ограничению механизмов активного транспорта веществ через ГЭБ.

Выводы. Таким образом, на основании проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о сходной динамике в ранние сроки изменений проницаемости ГЭБ. Однако, несмотря похожую динамику, степень выраженности изменений зависит от филогенетического возраста коры. В филогенетически молодых участках коры (гиппокамп) изменения появляются раньше, значительные и не компенсированы до конца срока наблюдения. В филогенетически старых зонах коры (пириформная зона древней коры) изменения не столь значительны и стремятся к уровню биологического контроля.

*Кадушкин А.Г.¹, Таганович А.Д.¹, Колесникова Т.С.¹,
Ходосовская Е.В.¹, Талабаева Э.И.², Пластинина А.В.²*

Супрессия провоспалительных цитокинов с использованием азитромицина и теофиллина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет». Минск, Республика Беларусь

²УЗ «Минский клинический консультационно-диагностический центр», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Воспалительный ответ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) относительно резистентен к действию глюкокортикоидов. В последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что азитромицин и теофиллин могут усиливать противовоспалительные эффекты кортикостероидов. В настоящем исследовании мы предположили, что эти лекарственные средства в сочетании с глюкокортикоидами имеют различную способность влиять на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации азитромицина и будесонида по сравнению с сочетанным действием теофиллина и будесонида в отношении супрессии провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови.

Материалы и методы исследования. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКК) выделяли из цельной крови у пациентов с ХОБЛ (n=6). Клетки инкубировали в присутствии или отсутствии будесонида (10 нМ), азитромицина (40 мг/л) и теофиллина (10 мкМ) в течение 1 часа до стимуляции фитогемагглютинином (ФГА, 10 мкг/мл) в течение 24 часов. Концентрацию интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ), в бесклеточных супернатантах определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Будесонид снижал секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13 мононуклеарными клетками периферической крови, стимулированными ФГА, но не оказывал влияния на секрецию ИЛ-17 и ФИММ. Азитромицин в комбинации с будесонидом ингибировал ФГА-индуцированный синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13 и ФИММ мононуклеарными клетками периферической крови. Кроме того, секреция ИЛ-5 при инкубации МКК в присутствии азитромицина и будесонида была существенно ниже, чем при инкубации МКК только с одним из этих препаратов. Теофиллин в сочетании с будесонидом подавлял

ФГА-индуцированную секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13. Статистически значимые отличия продукции цитокинов в присутствии двух различных комбинаций лекарственных средств (азитромицина/будесонида и теофиллина/будесонида) мононуклеарными клетками периферической крови отсутствовали.

Заключение. Две комбинации лекарственных средств (теофиллин/будесонид и азитромицин/будесонид) проявляют схожие противовоспалительные эффекты в отношении секреции цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови.

Карамзина Л.А.

Психоакустика: гендерность речевого тестирования

ГУ «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева Национальной Академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Слухо-речевая коммуникация обеспечивает человеку биологическую обратную связь с акустическим окружением. Знание биофизических изменений в целостной системе «слух-речь» имеет большое значение в вопросах прогнозирования динамики слухо-речевого ресурса.

Целью исследования было установление различий в разборчивости слов, произнесенных мужским и женским голосами.

Автором было проведено пилотное исследование разборчивости слов из таблиц для речевой аудиометрии (Гринберг Г.И., Зиндер Л.Р., 1957), записанных мужским и женским голосами.

Изменения в стандартной аудиометрической методике коснулись только дополнительного введения теста слов женским голосом. Для сохранения методического равновесия была использована одна и та же группа слов для обоих дикторов. Испытуемыми были 10 человек (возраст 25-35 лет) с нормальным слухом по данным тональной аудиометрии и 10 человек (возраст 50-60 лет) с порогами слуха, соответствующими физиологической норме для данной возрастной категории (пресбиакузис). Исследование тонального слуха было выполнено в конвенциональном диапазоне частот. Костно-воздушный интервал отсутствовал. Уровни порогов восприятия тональных сигналов оценивали по Международной классификации потерь слуха (ВОЗ, 1997). Все 20 испытуемых предъявляли единственную жалобу на затруднение в понимании речи, что ухудшало качество общения. Разборчивость слов оценивали по правильности повторения услышанного.

В результате пилотного исследования выявлена разница в разборчивости слов, произнесенных мужским и женским голосами. При прослушивании тестов с мужского голоса ошибок выявлено не было. Ошибки повторения были выявлены при прослушивании тестов с женского

голоса. Установлено, что полученное изменение диапазона разборчивости речи связано с разницей энергетических спектров мужского и женского голосов, и как следствие – ухудшению тембрального восприятия речи. По самоотчетам испытуемых обеих групп предъявление более коротких слов (в 2-3 слога) вызывало затруднение в распознавании, которое сопровождалось напряжением слухового внимания, что удлиняло время ответной реакции на услышанное слово.

К тому же, практика слухопротезирования показывает наличие диссонанса в разборчивости речи после подбора слухового аппарата по сравнению с данными разборчивости речи на аудиограмме, что не оправдывает ожиданий не только пользователя слухового аппарата, но и самих реабилитологов. По мнению автора такая ситуация формируется именно за счет произнесения слов мужским и женским голосами, а именно: в аудиометрическом кабинете проговаривание тестов с носителя через аудиометр осуществляется мужским голосом, акуметрия – женским голосом, в сурдокабинете общение с пациентом ведет сурдопедагог-женщина. Наличие частотного зазора и доставляет дискомфорт пациенту вплоть до отказа от слухового аппарата в последующем, поскольку нарушена основная функция слуха – обеспечение биологической обратной связи со звуковым окружением. К сожалению, смена модели слухового аппарата, также как и улучшение громкостных характеристик слушания, не дает эффекта в достижении разборчивости речи нужного уровня. При этом ухудшается социальная коммуникативная адекватность человека. На сегодняшний день эти вопросы остаются открытыми.

Карнюшко О.А., Кот В.Р., Зиматкин С.М.

Становление энергетического аппарата в клетках Пуркинье мозжечка крыс в постнатальном онтогенезе

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении нейронов энергией. Они образуют АТФ путем окислительного фосфорилирования. Во внутреннюю мембрану митохондрий встроено пять комплексов дыхательной цепи. Компонентом комплекса II митохондриальной дыхательной цепи и маркером митохондрий является сукцинатдегидрогеназа (СДГ). Фермент, ответственный за последний этап митохондриального окислительного фосфорилирования – АТФ-синтаза (комплекс V).

Клетки Пуркинье (КП) являются одними из нейронов коры мозжечка, которые образуются пренатально. Процесс дальнейшего их развития

связан с миграцией предшественников, дифференцировкой КП, аксоно- и дендритогенезом и установлением синапсов. Морфогенетические процессы в созревающих КП, а также поддержание трансмембранного потенциала, синтез медиаторов и синаптическая передача в зрелых КП, требуют большого количества энергии АТФ. Нарушения функционирования митохондрий в КП может стать причиной дисфункции мозжечка, что определяет важность изучения их развития в постнатальном онтогенезе.

Цель исследования – изучить развитие энергетического аппарата в клетках Пуркинье мозжечка крыс в постнатальном онтогенезе (2-45-е сутки).

Материалы и методы. Исследование выполнено на 52 беспородных белых крысах разного возраста: 2-, 7-, 15-е сутки после рождения (ранний постнатальный период) и 45-е сутки (пубертатный период). Для иммуногистохимического исследования брали участки коры мозжечка и фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде, изготавливали парафиновые срезы, в которых с помощью первичных моноклональных мышинных антител Anti-АТР5А определяли иммунореактивность АТФ-синтазы в цитоплазме КП. Для гистохимического исследования кусочки мозжечка замораживали в жидком азоте. Для изучения окислительного метаболизма нейронов в криостатных срезах выявляли активность оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса: сукцинатдегидрогеназы (СДГ); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Для электронно-микроскопического исследования фиксировали в тетраоксиде осмия. Изучение структуры митохондрий в КП и их морфометрию проводили на ультратонких срезах. Полученные цифровые значения обрабатывались методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни).

Результаты. При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что у крыс в постнатальном онтогенезе со вторых по 45-е сутки после рождения, по мере дифференцировки КП, волнообразно изменяется количество митохондрий на единицу площади цитоплазмы. Так, на вторые сутки постнатального онтогенеза у крыс количество митохондрий наибольшее, затем их количество снижается к 7-м суткам, увеличивается к 15-м суткам и к 45-м суткам их количество снижается, становясь в два раза меньше, чем у двухсуточных крыс. При этом со 2-х по 45-е сутки прогрессивно увеличиваются размеры митохондрий, изменяется форма на более удлиненную (45-е сутки), в 1,5 раза увеличивается длина их крист.

Гистохимическое исследование показало, что активность СДГ в клетках Пуркинье крысы имеет различия в разные возрастные периоды.

На вторые сутки она минимальна, наиболее интенсивный рост активности фермента был обнаружен в раннем постнатальном периоде (к седьмым суткам). Напротив, активность ЛДГ снижалась в цитоплазме КП мозжечка крыс со вторых по 45-е сутки после рождения.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что у двухсуточных крыс в КП выявляется лишь низкая иммунореактивность маркёра митохондрий АТФ-синтазы в узком ободке цитоплазме вокруг ядра. Со вторых по 15-е сутки происходит увеличение содержания и равномерное распределение АТФ-синтазы в цитоплазме КП. К 45-м суткам иммунореактивность АТФ-синтазы в цитоплазме перикарионов и, особенно, в дендритах КП снижалась.

Вывод. Развитие энергетического аппарата КП происходит в раннем постнатальном онтогенезе, что сопровождается изменением количества, размеров, формы митохондрий, длины их крист и в цитоплазме увеличением активности маркерного фермента митохондрий сукцинатдегидрогеназы и содержания фермента синтеза АТФ – АТФ-синтазы.

Кельцеева О.А.^{1,2}, Сергиенко А.Д.¹, Ильюшонок С.К.²,

Горбунов А.Ю.³, Мурадымов М.З.¹, Краснов Н.В.¹, Подольская Е.П.^{2,1}

Модификация МАЛДИ-мишени оксидами металлов для проведения пробоподготовки перед масс-спектрометрическим анализом

¹Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Анализ биологических веществ требует использования высокочувствительных аналитических методов. Часто не только низкая концентрация аналита, но и малое количество образца, доступное для анализа, является ограничивающим фактором. МАЛДИ-масс-спектрометрия показывает выдающуюся чувствительность, однако, возможности метода упираются в трудности с объединением его с процессом подготовки пробы.

На сегодняшний день предложены несколько подходов к созданию «лаборатории на мишени», которые позволили бы проводить пробоподготовку образца непосредственно на поверхности мишени-носителя образцов для масс-спектрометрического анализа (МАЛДИ мишень). Так, поверхность мишени модифицируют различными структурами, позволяющими экстрагировать целевые соединения и

удалять примеси. В первую очередь сюда относят аффинное концентрирование аналитов для целей фосфопротеомики и аддуктомики.

Способы модификации поверхности весьма разнообразны, а в основу активной поверхности могут входить и сорбенты для металл-аффинной хроматографии (МАХ).

В нашей работе предложен метод модифицирования поверхности МАЛДИ-мишени металл-аффинными сорбентами на основе оксидов металлов в ходе бескапельного электрораспыления при атмосферном давлении в нормальных условиях. Способ прост в исполнении, не требует применения высоких температур и полимеров.

Суспензия сорбента в растворе для электрораспыления (50% водный раствор ацетонитрила с добавкой муравьиной кислоты до 0,1%) поступает через металлический капилляр, к которому подается напряжение от 4000 до 4800 В. Напротив торца капилляра в качестве противоиэлектрода расположена МАЛДИ-мишень. В ходе электрораспыления коллоидного раствора образуется конус жидкости, из вершины мениска которого происходит полевая десорбция заряженных частиц сорбента. Таким способом на МАЛДИ мишени были сформированы пятна металл-аффинных сорбентов на основе оксида меди (II) и оксида никеля. Полученные пятна представляют собой достаточно тонкий слой частиц, устойчивый к механическому воздействию и растворителям, используемым для МАХ.

На МАЛДИ мишени, модифицированной сорбентами, провели пробоподготовку образца гидролизата глобина человека, содержащего аддукты метаболита диклофенака. На пятно сорбента наносили 3 мкл буфера для сорбции (0,1% водный раствор ТФУ), в каплю буфера добавляли 1 мкл образца гидролизата, выдерживали 20 минут. Затем каплю удаляли и промывали пятно буфером для сорбции. Далее на пятно сорбента нанесли 5 мкл 70% водного раствора ацетонитрила и 1 мкл МАЛДИ матрицы (α -циано-4-гидроксикоричная кислота). После высушивания мишень помещали в масс-спектрометр и с пятна сорбента записывали масс-спектр. После металл-аффинного анализа в спектрах детектируются и идентифицируются сигналы, соответствующие аддуктам пептидов глобина человека с метаболитом диклофенака. При этом при удалении супернатанта и на стадии отмывки поверхности пятна сорбента происходит удаление примесей и нецелевых соединений, достигается эффект концентрирования и повышения чувствительности детекции.

Таким образом, с использованием метода электрораспыления была проведена модификация поверхности мишени для МАЛДИ-масс-спектрометрии сорбентами на основе оксидов меди и никеля. На пят-

нах сорбентов была проведена металл-аффинная экстракция, которая позволила детектировать и идентифицировать аддукт метаболита диклофенака с глобином человека в образце гидролизата.

Ковганко Н.Н.¹, Ковганко В.Н.², Слабко И.Н.¹, Дорошук Д.С.²

Спектральная идентификация замещенных 4-фторарилдигидропиримидинов, обладающих микобактерицидной активностью

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный технологический университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Интерес к замещенным дигидропиримидином обусловлен тем, что для веществ данного ряда обнаружили широкий спектр биологического действия. Согласно литературным данным среди веществ данного класса найдены соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, противотуберкулезную, противогрибковую, антигипертензивную и антиаритмическую активности [1, 2].

Цель – спектральная идентификация замещенных 4-фторарилдигидропиримидинов, обладающих микобактерицидной активностью.

Материалы и методы. Соединения ряда 4-фторарил-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-онов и 4-фторарил-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-онов. Спектры ЯМР 2-5% растворов в дейтерированных растворителях регистрировали на приборе Bruker Avance-500 (рабочая частота 500.13 МГц для ядер ¹H и 125.75 МГц для ядер ¹³C). Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта.

Результаты. Для доказательства строения синтезированных дигидропиримидинов использованы УФ, ИК и ЯМР спектры. В ИК спектрах всех синтезированных соединений присутствуют полосы колебаний связей С=О в области 1730-1640 см⁻¹ и N-H в области 3370-3060 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов: карбэтоксигруппы, фторарильного заместителя, групп 6-Me или 6-Ph, двух NH групп и 4-CH группы. Например, 6-метильным группам соответствуют трехпротонные синглеты при δ 2.40 м.д. Протонам группы 4-CH соответствуют дублеты в слабом поле при δ 5.35-5.75 м.д. В свою очередь два уширенных синглета соответствуют протонам NH-групп. В спектрах ЯМР ¹³C синтезированных 6-метилдигидропиримидинов присутствует сигнал углерода 6-

метильной группы при δ 17.79-18.26 м.д. Для спектров ЯМР ^{13}C всех синтезированных соединений характерно присутствие сигналов углерода группы 4-СН при δ 50.07-55.13 м.д., а также двух сигналов углеродов этоксигруппы при δ 13.69-14.40 м.д. (CH_3) и δ 59.63-60.18 м.д. (OCH_2).

Выводы. Спектральные данные позволяют однозначно доказать строение синтезированных фторсодержащих дигидропиримидинов. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества с антимикобактериальными свойствами.

Литература

1. S.S. Sandhu, J.S. Sandhu. // *Arkivoc.* – Vol. 2012, № 1. – P. 66-133.
2. C.O. Kappe. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1043-1052.

Козлов Н.Г., Жихарко Ю.Д., Басалаева Л.И.

Синтез новых диметил 3,3,11,11-тетраметил-1,9-диоксо-8,16-диарил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]акридин-2,10-дикарбоксилатов

ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Анализ научной литературы показал, что разработка методов получения поликонденсированных азаетероциклов, имеющих в своей структуре кетогруппу в открытой или циклической цепи, является одним из основных направлений тонкого органического синтеза биологически активных веществ. Постоянно возрастающая потребность в новых материалах определяет необходимость разработки новых, эффективных, селективных методов направленного синтеза аналогов известных биологически активных азотсодержащих производных акридина.

Известно, что основания Шиффа являются весьма удобными синтонами для синтеза сложных гетероциклических соединений. В подавляющем большинстве случаев в реакцию вводят основания Шиффа полученные из первичных моноаминов. Использование в качестве исходного вещества для синтеза азогетероциклов оснований Шиффа полученных из ароматических диаминов обеспечит выход к новым полядерным азотсодержащим гетероциклам. В этом случае вторая аминогруппа может не только активировать реакцию за счет ярко выраженного электронодонорного эффекта, но и участвовать в конденсации, обеспечивая выход к новым полядерным азотсодержащим гетероциклам. Для подтверждения данного предположения нами использован ряд синтезированных ранее симметричных ($\text{N}^1\text{E}, \text{N}^5\text{E}$)- N^1, N^5 -ди-*R*-бензилиденнафталин-1,5-диаминов, которые далее ис-

пользовали в реакции конденсации с метил 2,2-диметил-4,6-диоксоциклогексанкарбоксилатом.

Целью данной работы является синтез новых диметил 3,3,11,11-тетраметил-1,9-диоксо-8,16-диарил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]акридин-2,10-дикарбоксилатов, имеющих заместители, наличие которых в молекуле обуславливает биологическую активность и интенсивную флуоресценцию. Конденсацию проводили в бутаноле-1 при кратковременном кипячении без катализатора. В результате реакции образуются с выходом 24-72% продукты взаимодействия одной молекулы основания Шиффа с двумя молекулами β -дикетона.

Предположительно реакция протекает в несколько стадий через ряд промежуточных соединений. На первой стадии енольная форма метил 2,2-диметил-4,6-диоксоциклогексанкарбоксилата вступает в реакцию Манниха с диазометином, вследствие чего образуется промежуточное соединение, которое претерпевает перегруппировку Гофмана – Марциуса, приводя к соединению. Последнее в свою очередь вступает в процесс внутримолекулярной конденсации и образует циклическое соединение, которое взаимодействует со вторым эквивалентом метил 2,2-диметил-4,6-диоксоциклогексанкарбоксилата. В результате образуется промежуточное соединение, которое также претерпевает перегруппировку Гофмана – Марциуса с последующей внутримолекулярной конденсацией, что и приводит к образованию конечных продуктов реакции - диметил 3,3,11,11-тетраметил-1,9-диоксо-8,16-диарил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]акридин-2,10-дикарбоксилатов.

Строение полученных соединений установлены на основании данных ЯМР ^1H и ИК спектроскопии. В ИК спектрах карбоксилатов характеристичными являются полосы поглощения средней интенсивности валентных колебаний карбоксильной группы при $1745\text{--}1730\text{см}^{-1}$, а также две сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп при 1600 см^{-1} и 1585см^{-1} . Группа N–H дает поглощение в области $3410\text{--}3240\text{ см}^{-1}$ для валентных и $1520\text{--}1505\text{ см}^{-1}$ для деформационных колебаний.

В спектрах ЯМР ^1H производных присутствуют два синглета в области 9.30 м.д. и 9.30 м.д., относящиеся к протонам двух NH-групп. Мультиплет в области 7.30–7.40 м.д. следует приписать протонам при $\text{C}^{7:15}$ нафталинового ядра, протоны, связанные с $\text{C}^{6:14}$ проявляются в виде дублета при 8.00 м.д. Синглет в области 5.14 м.д. соответствует протонам при $\text{C}^{8:16}$. Протоны карбоксильной группы выходят в виде синглетного пика при 3.55 м.д. Синглет при 3.37 м.д. относится к про-

тонам при $C^{2,10}$ Два сигнала в виде дублетов со значениями химсдвига 2.69 м.д. и 2.77 м.д. принадлежат протонам при $C^{4,12}$ соответственно. Протоны четырех метильных групп соединений проявляются в спектрах в виде двух синглетов с интегральной интенсивностью 6H в сильном поле при 1.08 м.д. и 1.05 м.д. соответственно, либо в виде синглета с интегральной интенсивностью 12H при 1.02 м.д.

Образующиеся в результате реакции ранее не описанные гетероциклические соединения представляют практический интерес как аналоги алкалоидов, ингибиторов ферментов, бактерицидных препаратов и антибиотиков.

Козьма А.А., Голуб Н.П., Голуб Е.О.

Применение модели Сокольского для расчета теплоемкости протеиногенных аминокислот и их солей с катионами металлов

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Ужгород, Украина

Актуальность. Модель Сокольского Ю.М. основана на взаимосвязи теплоемкости кристаллических веществ с волновыми числами валентных колебаний их химических связей. Эта модель характеризуется значительной универсальностью, ведь охватывает как неорганические, так и органические вещества [1]. Однако, границы ее применимости для протеиногенных аминокислот и их солей остаются малоизученными.

Цель работы – оценка применимости модели Сокольского для расчета теплоемкости кристаллических протеиногенных аминокислот и их солей с металлическими катионами.

Материалы и методы исследования. В работе использовалась модель Сокольского Ю.М. [1], основанная на расчетах эффективного числа осцилляторов в кристаллах сложных химических веществ [1, 2].

Результаты и выводы. На первом этапе выполнения работы анализировали возможность применения модели Сокольского Ю.М. для определения теплоемкости кристаллических протеиногенных аминокислот. Рассчитанные по методике [1] величины теплоемкости для двадцати α -аминокислот сравнивали с экспериментальными данными из [3]. В результате установлено, что наименьшие отличия расчета от эксперимента наблюдаются для глицина (0,76 %), аланина (6,29 %), лейцина (9,43 %) и лизина (3,55 %). Для остальных ациклических аминокислот различия между расчетом и экспериментом превышают 10 %. Также отметим, что при переходе к циклическим аминокислотам отклонения резко увеличиваются и становятся выше 30 %. Очевидно, для структур с циклическими объединениями атомов модель Сокольского требует усовершенствования.

Из [2] следует, что наилучшее согласие расчета теплоемкости с экспериментом наблюдается для неорганических солей щелочных и щелочноземельных металлов. Для таких соединений соответствующие отличия находятся в интервале 0,57–3,16 %. Как известно из [1], метод Сокольского применим не только к неорганическим, но и к органическим кристаллическим веществам. Поэтому, в данном случае, можно ожидать наивысшую точность в прогнозировании свойств именно для солей глицина, аланина, лейцина и лизина с катионами щелочных и щелочноземельных металлов. В качестве примеров приведем расчетные величины теплоемкости для некоторых из них. Так, для натрий глицината H_2NCH_2COONa и натрий аланината $CH_3CH(NH_2)COONa$ получены значения 122,5 и 152,5 Дж/(моль×К), а для барий глицината $(H_2NCH_2COO)_2Ba$ и барий аланината $(CH_3CH(NH_2)COO)_2Ba$ – соответственно 245,0 и 305,0 Дж/(моль×К). Экспериментальная теплоемкость этих веществ нам неизвестна. Однако из изложенного выше вытекает, что для рассмотренных солей натрия и бария отклонения расчетных значений от экспериментальных вероятно будут находиться в интервале 1–6 %.

Таким образом, применение модели Сокольского для некоторых протеиногенных аминокислот дает хорошее согласие расчетной теплоемкости с экспериментальной. Есть основания полагать, что рассмотренный подход вполне применим и для их солей с металлическими катионами. Использование метода Сокольского для других аминокислот и их солей требует оптимизации соответствующей модели.

Литература

1. Сокольский Ю.М. Числа осцилляторов в кристаллах сложных химических веществ. *Журнал физической химии*. 1982, 56(3), 722–724.
2. Козьма А.А. Про хвильові числа валентних коливачів хімічних зв'язків метал-оксиген у неорганічних солях із оксоаніонами. *Наук. вісник Ужгородського у-ту. Серія «Хімія»*. 2015, 1(33), 18–21.
3. Мревлишвили Г.М. Низкотемпературная калориметрия биологических макромолекул. *Успехи физических наук*. 1979, 128(2), 273–312.

Кордюкова Л.В.¹, Побойнев В.В.², Хрусталёв В.В.², Хрусталёва Т.А.³

Дисульфидные связи в пептиде W114

¹НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ, Москва, Российская Федерация

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

³ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Подмембранный домен гемагглютинина вируса гриппа во многом остаётся на данный момент «terra incognita»: вторичная структура его неизвестна, а о характере его взаимодействий с другими вирусными белками можно только предполагать. Точно известно, что три остатка цистеина из этого домена образуют тиоэфирные связи с молекулами жирных кислот. В качестве модели подмембранного домена можно использовать синтетический пептид с аналогичной аминокислотной последовательностью, но со свободными сульфгидрильными группами. На адекватность такой модели в экспериментах *in vitro* могут повлиять дисульфидные связи. В случае их формирования придётся признать, что более близкой к реальности моделью для дальнейших экспериментов должен быть пептид с модифицированными («закрытыми») –SH группами.

Цель исследования – проверка гипотезы о том, что синтетический пептид, соответствующий подмембранному домену гемагглютинина вируса гриппа, в буферном растворе образует межмолекулярные дисульфидные связи.

Материалы и методы. В качестве материала использован пептид W114 с аминокислотной последовательностью: H₂N-WMCSNGSLQCRICI-COOH, соответствующего подмембранному домену гемагглютинина вируса гриппа H1N1, вызвавшего пандемию в 2009 году. Пептид растворяли в 0,01М фосфатном буфере при pH=7,4 и при pH=5,0. Спектры флюоресценции триптофана в присутствии и в отсутствии восстанавливающего агента (добавляли 20 мкл 0,1М ТСЕР – трис-2-карбоксиэтилфосфина – на 1 мл раствора) регистрировали в режиме снятия спектра с шагом в 1 нм на приборе SOLAR CM2203. Спектры записывали при нагревании от 22°C до 50°C, в диапазоне от 300 до 400 нм, по три спектра для каждой температуры, с шагом в 1°C, длина волны возбуждения флюоресценции – 280 нм. Оценивали изменения в интенсивности флюоресценции на максимуме, а также соотношение интенсивности флюоресценции на максимуме (в районе 360 нм) и в точке второго пика (в районе 330 нм).

Результаты. Добавление восстанавливающего агента к раствору пептида W114 существенно влияет на интенсивность температурного тушения флюоресценции. Так интенсивность флюоресценции пептида W114 в 0,01М фосфатном буфере с рН=7,4 при нагревании от 22°C до 50°C снизилась до 21,5% от исходной, а в присутствии восстанавливающего агента – до уровня 46,2% от исходной. При рН=5,0 получены сходные результаты: без восстанавливающего агента интенсивность флюоресценции снизилась до 7,7% от исходной, а с восстановленными дисульфидными связями – только до 36,4%.

Во всех опытах отмечено повышение отношения максимума флюоресценции в районе 360 нм к её интенсивности в районе второго максимума (около 330 нм) по мере нагревания. Однако для пептида с дисульфидными связями этот прирост не столь высок: от 1,20 до 1,26 при рН=7,4; от 0,98 до 1,05 при рН=5,0. После восстановления дисульфидных связей разница становится несколько более существенной: от 1,32 до 1,49 при рН=7,4; от 1,10 до 1,19 при рН=5,0. Нельзя не отметить, что восстановление дисульфидных связей приводит к некоторому повышению интенсивности флюоресценции при 360 нм. При рН=7,4 интенсивность флюоресценции при 360 нм выше, чем при рН=5,0, вне зависимости от наличия дисульфидных связей.

Можно предположить, что восстановление дисульфидных связей является причиной снижения стабильности олигомеров пептида: остатки триптофана становятся более экспонированными водному окружению, связи между отдельными молекулами пептида легче разрываются по мере нагревания. Более того, при определённой температуре (45°C при рН=7,4; 30°C при рН=5,0) интенсивность флюоресценции пептида W114 с восстановленными дисульфидными связями выходит на своеобразное «плато»: интенсивность её снижения по мере нагревания резко замедляется. Подобные «температурные остановки» отсутствуют на графиках снижения интенсивности флюоресценции для пептида W114 с дисульфидными связями как при рН=7,4, так и при рН=5,0.

Выводы. Между молекулами пептида W114 в растворе действительно образуются дисульфидные связи. Остатки триптофана находятся вблизи тушителя флюоресценции – карбоксильной группы соседнего пептида. При восстановлении дисульфидных связей олигомеры легче диссоциируют, что снижает влияние карбоксильных групп на интенсивность флюоресценции.

Метод флуоресцентного зондирования в оценке функционального состояния основных транспортных систем плазмы крови пациентов с различными формами лейкомии

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.
Минск, Республика Беларусь

Целью данной работы является использование метода флуоресцентного зондирования для анализа связывающей способности основных транспортных систем плазмы крови – сывороточного альбумина человека (ЧСА), липопротеинов (ЛП), α -1-кислого гликопротеина (АГП) - больных с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и хроническим миелолейкозом (ХМЛ), в комплекс лечебных мероприятий которым включены высокодозная химиотерапия (ВХТ) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В работе были исследованы образцы плазмы крови здоровых доноров и больных с ОМЛ и ХМЛ на разных стадиях заболевания. В качестве консерванта плазмы крови был использован гепарин. Спектры зондовой флуоресценции регистрировались на спектрофлуориметре SFL-1211A. В работе использовался набор флуоресцентных зондов: анионный – 1-анилинонафталин-8-сульфонат (АНС), который в плазме крови взаимодействует с ЧСА; катионный – Хинальдиновый красный (ХК) взаимодействует с АГП; нейтральный – Нильский красный (НК) распределяется между ЧСА и ЛП в нефракционированной плазме крови.

В процессе изучения спектров флуоресценции зонда АНС в плазме крови пациентов с ОМЛ установлено, что проведение им ВХТ приводит к увеличению связывающей способности альбумина по отношению к зонду АНС в сравнении с данными, полученными до проведения этого лечения. При это концентрация альбумина у больных ОМЛ остается практически неизменной. Надо отметить, что особенно значительное увеличение связывающей способности альбумина к анионным лигандам в плазме крови больных с ОМЛ наблюдается на второй день ВТХ, именно на 2-ые сутки ВХТ принимается большое количество лекарственных препаратов, которые можно рассматривать как гидрофобные лиганды. Широко известно, что ассоциация различных лигандов, в том числе и лекарственных препаратов, с альбумином может вызвать изменения конформации молекулы белка с выходом на поверхность дополнительных активных центров связывания. Следует отметить, что на вторые сутки у больных ОМЛ также происходит увеличение отношения интенсивности флуоресценции липопротеин-

связанного зонда НК к альбумин - связанному зонду НК, характеризующее связывающую способность липопротеинов (I_{554}) и альбумина (I_{592}) к нейтральным лигандам. Поскольку для больных с ОМЛ концентрация альбумина практически остается в норме, то увеличение значения I_{554}/I_{592} может быть вызвано как гиперлипидемией, так и уменьшением загрузки липопротеинов нейтральными лигандами.

В работе была исследована плазма больных ОМЛ и больных ХМЛ до и после проведения им трансплантации ГСК. Для больных с ОМЛ в посттрансплантационный период наблюдается уменьшение связывающей способности альбумина (по данным зонда АНС) и концентрации альбумина (по данным биохимического анализа). Это можно объяснить большой нагрузкой на печень лекарственных препаратов, что, в свою очередь, может привести к снижению синтезирующей способности печени (синтеза альбумина). Особенно следует обратить внимание на 10-14 сутки посттрансплантационного периода. Этот период характеризуется полным восстановлением кроветворения. В этот период достоверно снижается связывающая способность α -1-кислого гликопротеина у пациентов с ОМЛ и значение отношения I_{554}/I_{592} стремится к донорским показателям.

Таким образом, методом флуоресцентного зондирования было установлено, что независимо от формы лейкоза (ОМЛ, ХМЛ) в плазме крови пациентов наблюдается резкое увеличение связывающей способности АГП к катионным лигандам. Обнаружено, что включение высокодозной химиотерапии в комплекс лечебных мероприятий больным с ОМЛ может привести как к конформационным изменениям молекулы альбумина, так и к увеличению резервных возможностей организма.

Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Кузьменок А.С., Таганович А.Д.

Ингаляционное введение липосом, содержащих N-ацетилцистеин, нормализует уровень матриксных металлопротеиназ в легких в условиях длительной гипероксии

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Оксидантный стресс, вызванный действием гипероксии и дефицитом антиоксидантов при рождении, является основным патогенетическим фактором повреждения легких у недоношенных новорожденных в постнатальном периоде. Результатом окислительного стресса является длительно сохраняющееся воспаление, нарушение процессов формирования и ремоделирования альвеолярных структур

и развитие бронхолегочной дисплазии. В настоящее время широко изучается вклад протеолитических ферментов в развитие структурно-функциональных нарушений в легких новорожденных. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между изменением редокс-статуса и активацией матриксных металлопротеиназ в легких. Возможность коррекции уровня металлопротеиназ в легких в условиях гипероксии с использованием ингаляционно вводимого антиоксиданта N-ацетилцистеина ранее не изучалась.

Цель настоящего исследования – изучить влияние липосом, содержащих N-ацетилцистеин, при ингаляционном введении на уровень матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в легких новорожденных морских свинок, подвергавшихся действию гипероксии.

Материалы и методы исследования. При проведении эксперимента соблюдали существующие этические нормы и правила работы с лабораторными животными. Для моделирования бронхолегочной дисплазии использовали гипероксическую модель (70% O₂, длительность инкубации 14 дней). Были сформированы следующие группы животных: «контроль» (n=9), «гипероксия» (n=8), «гипероксия + N-ацетилцистеин» (n=8). Животным последней группы 1 раз в два дня вводили с помощью небулайзера свежеприготовленную смесь липосом, содержащих N-ацетилцистеин (250 мг/кг), дипальмитоилфосфатидилхолин (50 мг/кг), натрий-фосфатный буфер (0,1 М) с ЭДТА (0,1 мМ), рН=7,4. По окончании эксперимента определяли содержание матриксных металлопротеиназ 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9) в гомогенате легких методом ELISA. Различия между группами оценивали с использованием U-теста Манна-Уитни и считали достоверными при p<0,05. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов.

Результаты. Содержание ММП-2 и ММП-9 в легких новорожденных морских свинок, подвергавшихся действию гипероксии в течение 14 суток, составило 0,57 (0,46 – 0,67) пг/мг белка и 9,7 (8,0 – 12,2) пг/мг белка соответственно, что превышало медианный контрольный уровень ММП-2 в 1,3 раза (p<0,05) и ММП-9 – в 1,8 раз (p<0,05). Повышение уровня матриксных металлопротеиназ в легких может способствовать повреждению бронхоальвеолярных и сосудистых структур легких в условиях гипероксии за счет стимуляции разрушения компонентов внеклеточного матрикса, в частности, коллагена и эластина. В группе, получавшей ингаляции с липосомами, содержащими N-ацетилцистеин, содержание ММП-2 и ММП-9 в гомогенатах легких по окончании эксперимента достоверно не отличалось от группы «контроль». Можно предположить, что уменьшение уровня матрикс-

ных металлопротеиназ 2 и 9 в легких под действием N-ацетилцистеина обусловлено снижением интенсивности свободнорадикальных процессов и ингибированием ряда транскрипционных факторов, активируемых радикалами (в частности, ядерного фактора κВ), следствием чего стало подавление синтеза изучаемых протеаз на уровне транскрипции.

Заключение. Ингаляционное введение N-ацетилцистеина в составе липосом на фоне длительной гипероксии способствует нормализации уровня матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в легких в условиях эксперимента. Полученные результаты дают основание полагать, что восполнение дефицита антиоксидантов может оказаться перспективным направлением патогенетической терапии, направленной на предотвращение активации протеолитических процессов и формирования диспластических изменений в легких новорожденных.

Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Таганович А.Д.

Влияние липосом, содержащих антиоксиданты, на редокс-баланс легких в условиях гипероксии

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Использование кислородотерапии при выхаживании недоношенных новорожденных обусловлено необходимостью обеспечения достаточной оксигенации в условиях не сформированного альвеолярного отдела легких к моменту рождения. Окислительный стресс, развивающийся на фоне дефицита антиоксидантов у таких детей, является одним из механизмов развития длительно персистирующего воспаления и развития порой необратимых структурно-функциональных изменений в легких. По имеющимся данным, восполнение дефицита антиоксидантов путем их введения внутрь или парентерально оказалось недостаточно эффективным в плане предотвращения повреждения легких у новорожденных. Ингаляционный путь введения препаратов является безопасным, неинвазивным и представляется перспективным направлением для обеспечения целенаправленной доставки веществ с антиоксидантным действием в легкие.

Цель настоящего исследования – изучить влияние липосом, содержащих N-ацетилцистеин, α-токоферол и ретиноиды, при ингаляционном введении на уровень антиоксидантов и продукцию активных форм кислорода в легких в условиях экспериментальной гипероксии.

Материалы и методы исследования. При проведении эксперимента соблюдали существующие этические нормы и правила работы с лабо-

раторными животными. Новорожденные морские свинки инкубировались в условиях гипероксии (70% O₂) в течение 14 дней, контрольные животные дышали обычным воздухом. Изучали влияние трех видов липосом, приготовленных на основе дипальмитоилфосфатидилхолина и натрий-фосфатного буфера (0,1 М), с добавлением: 1) N-ацетилцистеина (250 мг/кг); 2) α-токоферола (12,5 мг/кг); 3) ретинола (6 мг/кг) и ретиноевой кислоты (0,6 мг/кг). Свежеприготовленную смесь липосом вводили на фоне гипероксии с помощью небулайзера 1 раз в два дня. В качестве материала для исследования использовали бронхоальвеолярную лаважную жидкость и гомогенаты легких. Определяли содержание малонового диальдегида, ретинола, токоферола, небелковых SH-соединений, активность глутатионпероксидазы, генерацию активных форм кислорода клетками. Различия между группами оценивали с использованием U-теста Манна-Уитни и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В условиях гипероксии отмечалось увеличение продукции активных форм кислорода клетками легких в 2,9 раза, рост уровня малонового диальдегида в 1,8 раза, снижение уровня небелковых SH-соединений на 30% и токоферола на 29%, активности глутатионпероксидазы в 3,2 раза (для всех показателей $p < 0,05$ по сравнению с контролем); содержание ретинола в легких достоверно не изменялось. Введение всех видов липосом на фоне гипероксии способствовало снижению уровня малонового диальдегида и нормализации активности глутатионпероксидазы в легких. Использование липосом, содержащих N-ацетилцистеин и ретиноиды (но не α-токоферол), сопровождалось снижением продукции активных форм кислорода клетками легких до уровня контрольных значений. В результате введения липосом с N-ацетилцистеином и α-токоферолом (но не с ретиноидами) отмечалась нормализация уровня небелковых SH-соединений в легких. В группе, получавшей ингаляции с липосомами, содержащими α-токоферол, содержание α-токоферола в легких увеличилось до уровня контрольных значений. Ни один из видов коррекции не приводил к накоплению ретинола в легких.

Заключение. Ингаляционное введение липосом, содержащих N-ацетилцистеин, α-токоферол и ретиноиды, эффективно предотвращает стимуляцию перекисного окисления липидов и накопление малонового диальдегида в легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии. Механизмы антиоксидантного действия липосом различаются и обусловлены снижением продукции активных форм кислорода клетками легких (N-ацетилцистеин и ретиноиды), увеличением уровня небелковых SH-соединений (N-ацетилцистеин и α-токоферол),

нормализацией активности глутатионпероксидазы (N-ацетилцистеин, α -токоферол и ретиноиды). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности восполнения дефицита антиоксидантов в легких новорожденных для подавления окислительного стресса в условиях гипероксии.

Кохановский А.И.¹, Кохановская Е.Ю.²

Некоторые механизмы биологического действия франгула-эмодина

¹Центральный ботанический сад НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Во флоре Беларуси из представителей сем. Крушиновые встречаются два вида: жостер слабительный (*Rhamnus cathartica* L.) и крушина ломкая (*Frangula alnus* Mill.). Растительное сырье этих видов представляет интерес для фармацевтики как слабительное средство, поскольку в нем в большом количестве содержится франгула-эмодин.

Не достаточно полно изучена роль франгула-эмодина для самого растения. Ряд авторов считают, что эмодин, обладая токсичностью, оказывает сдерживающее действие на широкий круг организмов-фитофагов. Так же существует мнение, что эмодин попадает в почву с опавшими листьями и ингибирует рост близлежащих растений.

В последнее время этому соединению уделяют много внимания с целью поиска других фармакологических свойств. Понимание механизмов биологического действия эмодина позволит расширить круг применения этого соединения.

В связи с этим, цель исследования – определить некоторые механизмы биологического действия эмодина на клеточном уровне.

Материалы и методы: Спектрофотометр PV 1251, эритроциты мыши, Emodin (CAS: 518-82-1), статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 10.

Результаты. При добавлении эмодина к суспензии эритроцитов в забуференном физиологическом растворе наблюдается рост оптической плотности при 414 нм по сравнению с контролем ($p = 0,002165$, U критерий Манна-Уитни), что может указывать на гемолиз. Также установлена линейная зависимость оптической плотности раствора гемоглобина в области 414 нм от концентрации эмодина со статистически значимыми коэффициентами регрессии, что свидетельствует о взаимодействии эмодина с гемом, так как в этих условиях у эмодина максимум поглощения наблюдается при 480 нм. Эмодин в концентрации

5 мкМ снижает активность каталазы с $1,0885 \pm 0,0018$ МЕ/мл до $0,8981 \pm 0,0066$ МЕ/мл ($p = 0,028571$, тест Манна-Уитни).

Выводы:

Результаты исследования указывают на то, что франгула-эмодин обладает цитотоксическим действием, механизмы которого могут быть связаны со способностью эмодина приводить к нарушению целостности клеточных мембран и ингибированию ферментативных процессов. Взаимодействие эмодина с гемом может быть возможным механизмом инактивации гемсодержащих ферментов. Детализация закономерностей биологического действия эмодина позволит расширить сферы его применения в защите растений, растениеводстве, а также определить его роль в экологии и физиологии растений.

Kukhareno L.V.¹, Walheim S.², Barczewski M.², Gröger R.², Schimmel T.², Goltsev M.V.¹, Shman T.V.³, Tarasova A.V.³

The use of pulsed force mode atomic force microscopy to study the human mesenchymal stem cells

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Institute of Applied Physics and Center for Functional Nanostructures, Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Karlsruhe, Germany

³Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology, Pos. Lesnoe, Belarus

The atomic force microscopy (AFM) is increasingly applied to human mesenchymal stem cells (hMSCs) study. The AFM has been widely used for imaging hMSCs because of the combination of nanometer scale resolution and the ability to obtain time-dependent dynamic information about the cells under physiological conditions. In addition to high resolution visualization, elastic properties of hMSCs can be detected with the AFM. The pulsed force mode (PFM) is a non-resonant, intermediate contact mode of AFM. The AFM capabilities can be extended by using PFM, which enables to obtain information about relative difference in cell surface elasticity with nanometer-scale resolution. The PFM allows a quantitative mapping of hMSCs surface mechanical properties such as adhesion and stiffness, simultaneous with the imaging the cells surface topography in tapping mode. Detailed characterization of hMSCs mechanical properties and cytoskeleton organization is required to realize their promising potential for development of new therapies for regenerative medicine and stem-cell-based tissue engineering [1]. In the study the actin cytoskeleton and mechanical properties of hMSCs were studied with fluorescence microscopy and PFM of AFM. All data were obtained on a Nanoscope (R) IIIa MultiMode atomic force

microscope. The hMSCs fixed with 2% glutaraldehyde were studied in air at room temperature.

The AFM investigations of hMSCs exhibited a considerable range of morphologies as well as spreading and the lengthened shape of cells. The AFM studies revealed that lamellipodia contain orthogonally arranged actin networks at the hMSC peripheries. The area around nucleus looks like a smooth fiber mesh. Zooming in on the nucleus the granular structure of elongated bundles of actin filament with granule size of from 20 nm to 70 nm is visualized. AFM images demonstrate many parallel actin bundles extending throughout the nuclear region. The nuclei appear to be distinctly softer than the flat lamellipodia. The PFM revealed that nuclei are more adhesive and less rigid than the lamellipodial regions. It was determined that the stiffest part of the hMSC corresponds to lamellipodia. According to the hMSC fluorescent images microfilaments are linear in form and mostly are localized over the nucleus. Microtubules more often appear curved in form and span large regions of hMSCs. Mechanical properties of hMSC most likely are regulated by the actin cytoskeleton, its structure and dynamics.

In this paper we present the potential of PFM for mapping the local mechanical properties (elasticity, adhesion and stiffness) to hMSCs surface topology. The PFM combined with fluorescence microscopy opens up new possibilities for investigation of the hMSCs mechanical properties in relation with the cytoskeleton organization.

References

1. Han I., Kwon B., Park H., Kim K. // J. Int. Neurourology 2017. Vol. 21. P. 24-31.

Кучменко Е.Б., Петрюк С.Е.

Показатели антиоксидантной системы у студентов в предэкзаменационный период

Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя, г. Нежин, Украина

Стресс - это неспецифическая реакция организма в ответ на неожиданную и напряженную ситуацию, это физиологическая реакция, которая мобилизует резервы организма и готовит его к физической активности типа сопротивления, борьбы. Во время стресса изменяется режим работы многих органов и систем. Значительное увеличение вредного воздействия различных факторов на организм нарушает его жизнедеятельность и вызывает напряжение всех адаптационных систем и может привести к значительным повреждениям организма [1].

При исследовании в рамках научно-исследовательской работы «Клинико-патогенетические особенности течения злокачественной и тяже-

лой резистентной артериальной гипертензии, разработка новых и усовершенствование существующих технологий лечения» проведен мониторинг биохимических показателей крови практически здоровых студентов ($n=29$) высшего учебного заведения в предэкзаменационный период с целью определения влияния стрессовых нагрузок, связанных с интенсивным учебным процессом, на организм студентов.

Проведенные исследования показали, что в обследуемых наблюдается достоверное уменьшение активности параоксоназы-1: $1,87 \pm 0,60$ кУ/л ($4,26 \pm 0,82$ кУ/л в контроле) ($P < 0,05$), которая определяет антиоксидантные, противовоспалительные, антитромботические и антиатерогенные свойства липопротеинов высокой плотности. Уменьшение активности параоксоназы-1 происходит на фоне достоверного повышения содержания конечных альдегидных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-положительных продуктов) в сыворотке крови: $10,40 \pm 0,25$ Ед/л ($8,5 \pm 0,7$ Ед/л в контроле) ($P < 0,05$), что может свидетельствовать о формировании синдрома эндогенной интоксикации.

Указанные изменения происходят на фоне уменьшения активности основных компонентов ферментного звена антиоксидантной системы защиты. Так, активность каталазы достоверно уменьшена: $6,31 \pm 0,52$ Ед/л ($12,5 \pm 2,5$ Ед/л в контроле) ($P < 0,05$), а супероксиддисмутазы в сыворотке крови обследуемых имеет тенденцию к уменьшению: $1705,56 \pm 188,61$ Ед/л (1906 ± 300 Ед/л в контроле).

С липопротеинами ассоциирован также белок-фермент миелопероксидаза, который высвобождается из активированных полиморфноядерных лейкоцитов в процессе активации воспалительной реакции и может обуславливать окислительную модификацию липопротеинов и других макромолекул [2]. У обследованных активность данного белка-фермента была выше ($0,0061 \pm 0,00086$ Усл. ед./мин), чем у контрольной группы ($0,0024 \pm 0,0001$ Усл. ед./мин) ($P < 0,05$).

Установленные изменения отображают общую реакцию организма обследуемых и указывают на формирование окислительного стресса и угнетение механизмов антиоксидантной защиты, направленных на снижение уровня активных форм кислорода и продуктов свободнорадикального окисления макромолекул.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии признаков оксидативного стресса в организме студентов в предэкзаменационный период. Уменьшение активности параоксоназы-1, супероксиддисмутазы, каталазы происходит на фоне увеличения содержания ТБК-положительных продуктов. Указанные изменения происходят при достоверном росте активности миелопероксидазы, что может свидетельствовать об окислительной модификации липопротеиновых

частиц, развитии воспалительной реакции, увеличении атерогенного потенциала крови.

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что свободнорадикальная модификация липопротеинов на фоне воспалительной реакции и оксидативного стресса лежит в основе роста атерогенного потенциала крови, механизмов инициации и прогрессирования атерогенного поражения различных сосудистых бассейнов в организме [3]. Поэтому обследуемых можно отнести к группе риска по возникновению соответствующих патологических изменений.

Литература

1. Tsyrykn VY, Trukhyna SY. *Fyzyologicheskiye osnovy psykhicheskoy deyatel'nosti y povedeniya cheloveka*. М: Medytsynskaya knyga; 2001. 524 s. [Russian].
2. Razavi AE, Basati G, Varshosaz J, Abdi S. Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraoxonase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome. *Acta Medica Iranica*. 2013; 51(6): 365–71.
3. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Research*. 2015; 107: 307–9. PMID: 26122944. doiL 10.1093/cvr/cvv188.

Лазовская О.И.

Термодинамический анализ взаимодействия абиратерона ацетата с сывороточным альбумином человека

УО «Белорусский государственный технологический университет»,
Минск, Республика Беларусь

В медицинской практике абиратерона ацетат применяют для лечения метастатического рака предстательной железы. Абиратерона ацетат, как и многие другие гидрофобные соединения, транспортируется по кровяному руслу в виде комплекса с сывороточным альбумином человека (САЧ) [1]. Взаимодействие лигандов с САЧ характеризуется константой связывания (K_b) и сопровождается изменением свободной энергии (ΔG), энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS). Термодинамические параметры позволяют определить движущие силы комплексообразования. При связывании лигандов в белковых макромолекулах происходят конформационные перестройки, приводящие к тушению собственной триптофановой флуоресценции [2].

Цель – Термодинамический анализ взаимодействия абиратерона ацетата с САЧ.

Материалы и методы. В работе использовали раствор САЧ (7,5 мкМ) в фосфатном буферном растворе (1 мМ; рН 7,5) и раствор абиратерона ацетата (1 мМ) в метаноле. Спектры флуоресценции белка в отсутствие и присутствии абиратерона ацетата (8, 12, 16, 20, 24, 28, 32 мкМ) регистрировали в диапазоне длин волн 290–450 нм при $\lambda_{возб} = 280$ нм на спектрофлуориметре FP-8500 (Jasco, Япония). Измерения проводи-

ли при температурах 15°C, 25°C и 35°C. Константу связывания абиратерона ацетата с САЧ определяли из уравнения Штерна-Фольмера в логарифмическом виде. Термодинамические параметры рассчитывали по уравнениям Вант-Гоффа и Гиббса [3].

Результаты. При добавлении абиратерона ацетата к раствору САЧ наблюдали концентрационное тушение собственной флуоресценции белка со смещением максимума полосы испускания в область меньших длин волн с 339 нм до 336 нм. Гипсохромный сдвиг полосы испускания, вызванный увеличением гидрофобности микроокружения остатков триптофана, указывает на конформационные изменения структуры белковой макромолекулы [4]. Значения K_b , полученные при 15°C, 25°C и 35°C, имеют порядок 10^4 M^{-1} и свидетельствуют об относительно невысокой прочности образующегося комплекса. Анализ температурной зависимости константы связывания показал, что процесс образования комплекса абиратерона ацетатом с САЧ протекает самопроизвольно ($\Delta G < 0$) с поглощением теплоты ($\Delta H > 0$) и сопровождается увеличением степени беспорядка системы ($\Delta S > 0$) в результате снижения плотности упаковки белковой макромолекулы вследствие конформационных изменений структуры. В соответствии с [5] положительные значения ΔH и ΔS свидетельствуют о том, что комплексообразование происходит за счет гидрофобных взаимодействий.

Заключение. Термодинамический анализ позволил получить сведения о природе межмолекулярных сил взаимодействия абиратерона ацетата с альбумином.

Литература

1. Han, C. S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer / C. S. Han, R. Patel, I. Y. Kim // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 967–975.
2. Interaction between alizarin and human serum albumin by fluorescence spectroscopy / F. Ge [et al.] // *Anal. Sci.* – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 79–84.
3. Biophysical study on the interaction between eperisone hydrochloride and human serum albumin using spectroscopic, calorimetric, and molecular docking analyses / G. Rabbani [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 1656–1665.
4. Лазовская, О. И. Тушение триптофановой флуоресценции сывороточного альбумина человека под действием абиратерона ацетата / О. И. Лазовская, В. Н. Леонтьев // *Технология органических веществ: материалы 84-ой науч.-техн. конф. проф.-преп. состава, науч. сотр. и асп., Минск, 3–14 фев. 2020 г.* / Белорус. гос. технол. ун-т; отв. ред.: И. В. Войтов. – Минск, 2020. – С. 294–296.
5. Ross, P. D. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability / P. D. Ross, S. Subramanian // *Biochemistry.* – 1981. – Vol. 20, № 11. – P. 3096–3102.

Перспективы использования *Acinetobacter calcoaceticus* IMB В-7241 для получения наночастиц серебра

Национальный университет пищевых технологий, Киев, Украина

Актуальность. Сейчас растет интерес к синтезу наноматериалов, поскольку они проявляют уникальные физические, химические, оптические, электрические, магнитные, механические, термические, диэлектрические и биологические свойства. Серебро – естественное антимикробное средство, а наночастицы серебра (AgNPs) имеют большой потенциал как новые антибактериальные средства. Кроме антимикробных, AgNPs также выявляют противовоспалительные и антитромбоцитарные свойства. Наночастицы серебра могут быть синтезированы химическими, физическими или биологическими методами с использованием растений или микроорганизмов. Биологический синтез является безопасным, дешевым и экологически чистым в отличие от химического или физического [1].

Цель. Получение наночастиц серебра с помощью бесклеточного супернатанта *Acinetobacter calcoaceticus* IMB В-7241 [2].

Материалы и методы исследования. Для получения AgNPs было осуществлено культивирование *A. calcoaceticus* IMB В-7241 на среде Лурия-Бертани в течение 24 ч при 28 °С при постоянном перемешивании (320 об/мин). Биогенный синтез осуществляли в течение 240 ч путем добавления раствора нитрата серебра до конечной концентрации 1 мМ в бесклеточный супернатант *A. calcoaceticus* IMB В-7241, который получали после центрифугирования культуральной жидкости при 6000 об/мин.

Результаты. В процессе биогенного синтеза AgNPs наблюдалось изменение окраски исследуемого раствора с бесцветного на коричневый. Также зарегистрирован рост оптической плотности раствора, что по данным [3] свидетельствует о процессе формирования наночастиц серебра.

Также было исследовано влияние температуры и режима перемешивания на интенсивность процесса синтеза наночастиц серебра. Установлено увеличение оптической плотности исследуемого раствора при повышении температурного режима биосинтеза с 4 до 45 °С. Также было выявлено повышение синтеза AgNP при постоянном перемешивании образцов (320 об/мин) по сравнению с образцами, которые находились в статических условиях.

Выводы. Мы предполагаем, что поверхностно-активные вещества, которые синтезирует штамм IMB В-7241 могут действовать как стабилизирующие и восстанавливающие агенты при биосинтезе наноча-

стиц серебра. Для выявления точного механизма биогенного синтеза необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Dong Z.Y., Narsing Rao M.P., Xiao M., Wang H.F., Hozzein W.N., Chen W., Li W.J. Antibacterial activity of silver nanoparticles against *Staphylococcus warneri* synthesized using endophytic bacteria by photo-irradiation. *Front. Microbiol.* 2017, 8: 1090. doi: 10.3389/fmicb.2017.01090.
2. Pirog T.P., Lutsai D.A., Antonuk S.I., Elperin I.V. The properties of surfactants synthesized by *Acinetobacter calcoaceticus* IMV B-7241 on refined and waste sunflower oil. *Biotechnologia Acta.* 2018, 11 (6): 82-91. doi: 10.15407/biotech11.06.082.
3. Singh R., Wagh P., Wadhvani S., Gaidhani S., Kumbhar A., Bellare J., Chopade B.A. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics. *Int. J. Nanomedicine.* 2013, 8: 4277-4290. doi: 10.2147/IJN.S48913.

Лещенко В.Г.¹, Мансуров В.А.¹, Красочко П.А.², Красочко И.А.²,
Корочкин Р.Б.², Понаськов М.А.²

К определению антибактериальной активности наночастиц металлов

- ¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
- ² УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», Витебск, Республика Беларусь

Потенциальные преимущества нанотехнологий в биомедицинской отрасли получили широкое признание и являются наиболее перспективной областью для создания и исследования новых фармакологических препаратов. В настоящее время достоверно установлено, что наночастицы металлов, в частности серебра, обладают выраженной антибактериальной активностью [1]. Достоверным критерием оценки этой активности является значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Среди наиболее приемлемых методов ее определения рассматривается методика Кирби-Баэура. Она заключается в использовании агаровой пластины, равномерно засеянной патогенными микроорганизмами; в центре пластины вырезается цилиндрическое отверстие, заполняемое ингибирующим раствором наночастиц, который затем диффундирует в радиальных направлениях. Ингибитор подавляет рост микроорганизмов всюду, где его концентрация превышает или равна МИК. Данная методика сочетает в себе простоту исполнения и высокую достоверность оценки антибактериального действия по измеренному максимальному радиусу зоны ингибирования. Но размеры этих зон на плотной питательной среде могут зависеть от скорости диффузии препарата в агаре, а также от его исходной концентрации.

Нами предпринята попытка математического моделирования подобной диффузии. В центре плоской пластины постоянной толщины вырезан цилиндр небольшого радиуса, в который помещают ингибирующее вещество с исходной концентрацией C_0 . Нами показано, что в этом случае по пластине распространяется затухающая волна концентрационной диффузии, максимум которой движется со временем от центра пластины к периферии с затуханием. При этом максимальный радиус гибели микроорганизмов соответствует достижению этим максимумом значения МИК.

При математическом моделировании мы использовали возможность изменения величины коэффициента диффузии и оказалось, что результаты зависимости максимального радиуса ингибирования от величины МИК всегда укладываются на одну и ту же кривую, имеющую приблизительно обратно-пропорциональную зависимость. Это означает, что максимальный радиус ингибирования не зависит от коэффициента диффузии вещества в агаре, а определяется только величиной исходной концентрации C_0 и величиной МИК, поэтому измерение максимального радиуса ингибирования позволяет достаточно точно оценить уровень МИК для разных микроорганизмов, оценить их относительную чувствительность к воздействию данного препарата. Следует отметить, что при моделировании нами не учитывались процессы размножения и гибели микроорганизмов, поскольку предполагалось достаточно быстрое развитие процессов диффузии и ингибирования. Учет этих факторов, а также времени ингибирующего воздействия может дать дополнительный вклад в оцениваемый размер зоны ингибирования и, соответственно, в величину определяемой МИК.

Литература

1. F. Gianluigi et al. Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents // Molecules. – 2015. – Vol.20. – P. 8856-8874.

*Лубенец В.И.¹, Галенова Т.И.², Савчук О.М.², Гавриляк В.В.¹
Пилипец А.З.¹, Монька Н.Я.¹, Наконечная А.В.¹, Болибрух Л.Д.¹,
Новиков В.П.¹*

Поиск антитромботических субстанций среди эфиров тиосульфокислот

¹Национальный университет «Львовская политехника», г. Львов, Украина

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

Артериальные тромбозы являются одной из самых распространенных причин смертности при инфаркте миокарда, сосудистых осложнениях

сахарного диабета, химиотерапии онкозаболеваний, а также как следствие хирургического лечения ишемической болезни сердца и т.д. Поэтому актуальной проблемой является создание новых антитромбоцитарных и антикоагулянтных субстанций, которые были бы лишены ряда таких побочных эффектов известных препаратов этой группы, как повреждение желудочно-кишечного тракта, неконтролируемые кровоизлияния и возникновения резистентности. Кроме того, высокая стоимость таких лекарственных средств вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по поиску новых эффективных и безопасных субстанций, а также разработке на их основе антиагрегационных препаратов.

В этом направлении перспективными выглядят субстанции тиосульфонатной структуры RSO_2SR^1 — структурные аналоги соединений природного происхождения, в особенности фитонцидов чеснока *Allium sativum L.* и лука *Allium cepa L.* Они представляют собой тиосульфидные структуры $RSOSR^1$, которые широко исследовались *in vivo* и *in vitro* как антитромботические субстанции [Fukao H. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007].

Природные тиосульфиды — это малоустойчивые соединения, в отличие от синтезированных нами тиосульфидов, которые характеризуются широким спектром биологических эффектов и могут использоваться как лекарственные субстанции, что имеют антимикробное, противогрибковое, а также антигельминтное, противоопухолевое и противовирусное действия.

Как показали результаты наших исследований, синтезированные нами галогеналкильные и ароматические тиосульфиды эффективно ингибируют агрегацию тромбоцитов, поэтому именно они и стали основой для получения и поиска новых антитромботических соединений. Кроме того, органические тиосульфиды используют для предупреждения цианидной интоксикации аналогично тиосульфату натрия.

Результаты скринингового теста относительно антиагрегационного эффекта небелковых низкомолекулярных соединений, а именно производных тиосульфидной структуры, выявили перспективные субстанции тиосульфидата с дийодометил- и нафтохиноновым фрагментами, которые ингибировали АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов на 70-100% при концентрации 50 мкМ. Именно поэтому, мы считаем, что эти производные тиосульфидов могут быть перспективными антитромбоцитарными средствами, что, соответственно, требует дальнейших исследований их антиагрегационных свойств.

Было изучено влияние различных концентраций этих соединений в среде инкубации на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и установлено их дозозависимый эффект.

Как свидетельствуют результаты наших исследований, дийод производные полностью ингибировали АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов в концентрации 75 мкМ. Снижение концентрации этого соединения в среде сопровождалось уменьшением ингибиторного эффекта, который исчезал при концентрации 5-10 мкМ.

Значения IC50 для этих соединений были очень близкими и составляли около 25 мкМ. Характерно, что производные тиосульфатной структуры с хиноновым фрагментом оказались более эффективными: они полностью ингибировали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов при концентрации 30 мкМ. Этот эффект исчезал только при приближении к наномолярным концентрациям. Значение IC50 для этих соединений составило 8 мкМ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности синтезированных нами производных тиосульфокислот, как потенциальных антиагрегантов, что подтверждается анализом взаимосвязи «структура-эффект». Обнаружены химические группы в молекулярной структуре этих соединений, которые обеспечивают антиагрегационный потенциал. Таким образом, полученные результаты могут стать основой для целенаправленного синтеза новых соединений для разработки эффективных антитромбоцитарных средств.

Лубенец В.И.¹, Монька Н.Я.¹, Наконечная А.В.¹,

*Комаровская-Порохнявец Е.З.¹, Билушко В.В.², Завгородний А.И.²,
Покинъброда Т.Я.³, Карпенко Е.В.³, Винничук М.А.⁴, Новиков В.П.¹*

Дезинфектанты на основе тиосульфатов против туберкулеза

¹Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина

²Национальный научный центр «Институт экспериментальной и клинической ветеринарной медицины», Харьков, Украина

³ИнФОУ им. Л. М. Литвиненко НАН Украины, Львов, Украина;

⁴Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я.

Горбачевского, Тернополь, Украина

Профилактика заболевания сельскохозяйственных животных туберкулезом чрезвычайно важна, поскольку это заболевание создает эпидемиологическую опасность и снижает рентабельность производства. Учитывая, что для профилактики туберкулеза в животноводстве разработаны недостаточно эффективные дезинфицирующие средства, содержащие малоустойчивые и токсические вещества, особую актуальность при-

обретает выявление и ликвидация источников возбудителей инфекции и проведение профилактически-санитарных мероприятий. Важную роль здесь играют дезинфекционные мероприятия, обеспечивающие уничтожение патогенных микроорганизмов, в том числе микобактерий видов *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*.

Поэтому необходимо проводить поиск новых, более эффективных методов и средств для обеспечения стабильного ветеринарного благополучия отраслей животноводства и охраны здоровья населения. Развитие современных технологий предусматривает использование экологически безопасных веществ.

Среди синтезированных нами тиосульфатов найдены соединения с широким спектром антимикробной активностью и достаточно низкой токсичностью ($LD_{50} = 2000$ мг/кг) - алкил и арил 4-замещенные бензолтиосульфаты (MTS, ATS). Их высокая антимикробная активность объясняется способностью тиосульфатов блокировать SH- и NH_2 -содержащие ферменты, белки, аналогично тиосульфатам выделенным из чеснока *Allium sativum* L. и лука *Allium cepa* L., и проявляют свойства антагонистов п-аминобензойной кислоты, аналогично сульфаниламидам.

С помощью предварительного тестирования на кислостойкой культуре *Mycobacterium luteum* установлены МИК исследуемых тиосульфатных субстанций в диапазоне 3,9-15,6 мкг/мл, что свидетельствует о перспективности использования этих соединений для разработки дезинфицирующих препаратов на их основе. Ранее определено, что рамнолипидные ПАВ (метаболиты *Pseudomonas* sp. PS-17) способствуют повышению проницаемости клеточных мембран микроорганизмов и усилению антимикробного действия тиосульфатов к фитопатогенам. Способность биоПАВ к диспергированию гидрофобных соединений и регулированию проницаемости мембран клеток была использована в разработке дезинфекционных композиций с тиосульфатными биоцидами.

В лаборатории изучения туберкулеза по разработке и применению дезинфицирующих средств для профилактической и вынужденной дезинфекции установлено бактерицидное действие MTS и ATS в концентрации 0,5 % в экспозиции 24 часа относительно атипичных *M. fortuitum* и возбудителей туберкулеза *M. bovis*, *M. avium*.

Полученные результаты показывают возможность применения разработанного композиционного дезинфицирующего средства на основе субстанций тиосульфатного типа и образцов рамнолипидного биокомплекса для проведения дезинфекции при туберкулезе в следующих ре-

жимах: «MTS-ATS-биоПАВ» - 1% - 48 часов (бактерицидное действие); 1% - 30 часов (бактериостатическое действие).

В данное время нами начаты исследования новых тиосульфонов и их водорастворимых композиций с ПАВ на чувствительном штамме *M. tuberculosis* (H37Rv) и клинических резистентных штаммах *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом.

Таким образом, установлено перспективность применения синтезированных субстанций тиосульфонатного типа для создания дезинфицирующих препаратов против возбудителей туберкулеза, а также других патогенных микроорганизмов.

Лубенец В.И.¹, Монька Н.Я.¹, Наконечная А.В.¹,
Комаровская-Порохнявец О.З.¹, Нестеркина М.В.², Кравченко И.А.²,
Новиков В.П.¹

Антимикробная, анальгетическая и противосудорожная активность алифатических 4-R-бензолтиосульфонов

¹Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина

²Одесский национальный политехнический университет, Одесса, Украина

Сераорганическим соединениям, особенно S-эфирам тиосульфокислот (тиосульфонатам), уделяется значительное внимание в последние десятилетия, главным образом потому, что они часто встречаются в исследованиях по поиску эффективных субстанций для фармацевтики и агрохимии. Тиосульфонаты могут также найти применение в биохимических исследованиях как ценные сульфонилирующие и сульфенилирующие реагенты. Конкурентоспособность тиосульфонов свидетельствует об актуальности исследований по разработке путей и методов синтеза новых и оптимизации синтезов известных перспективных тиосульфонатных субстанций, создании базы данных прогнозируемого экспериментального скрининга спектра их биологического действия в опытах *in vitro* и *in vivo* и определении направлений и отраслей возможного практического применения согласно полученных результатов.

Нами разработан новый зеленый способ получения алифатических 4-R-бензолтиосульфонов, впервые используя в качестве растворителя воду на всех стадиях синтеза перспективных антимикробных субстанций широкого спектра действия - антибактериального и фунгицидного. Исследование антимикробной активности синтезированных тиосульфонов проводили методом диффузии вещества в агар и методом серийных разбавлений. Изучение противосудорожного и анальгетиче-

ского действия тиосульфонов проводили на белых беспородных мышах массой 18–20 г. Противосудорожную активность синтезированных соединений изучали на модели острых генерализованных судорог, которые вызывали внутривенным введением 1%-ого раствора конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ) с регистрацией минимальных эффективных доз (МЭД) ПТЗ, вызывающих клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТЭ). Пороговую дозу ПТЗ, необходимую для наступления указанных судорог, вычисляли для каждого животного в мг/кг и выражали в процентах по отношению к контролю.

При исследовании анальгетической активности соединения наносились местно на задние конечности в виде 2% мазей. Боль у экспериментальных животных индуцировали субплантарным введением 20 мкл (6 мкг/конечность) раствора капсаицина, а также 0,5% раствором аллилизотиоцианата (АИТЦ). Сразу после инъекции раствора альгогена каждое животное помещали в прозрачный бокс. За подопытными животными наблюдали в течение 5/10 минут и фиксировали время, затраченное животным на облизывание пораженной конечности. Интенсивность болевой реакции оценивали по продолжительности паттернов облизывания.

Согласно полученным результатам, синтезированные тиосульфонаты демонстрируют противосудорожное действие на коротком и длительном промежутке времени – 3 ч и 24 ч, соответственно, на что указывает увеличение показателей ДКТС и ДТЭ в 2-2,5 раза. При изучении обезболивающего действия соединений установлено, что на моделях химически-индуцированной боли тиосульфонаты увеличивают порог болевой чувствительности у животных, что сопоставимо с действием препарата-сравнения анестезина.

Принимая во внимание, что пентилентетразол является неконкурентным антагонистом ГАМК_A рецепторов, а капсаицин и АИТЦ – селективные агонисты каналов переходного рецепторного потенциала (TRP), влияние тиосульфонов на вышеуказанные системы было предложено в качестве механизмов противосудорожного и анальгетического действия соединений.

Показана высокая чувствительность грибов *Candida tenuis* и *Aspergillus niger* к действию алифатических 4-R-бензолтиосульфонов в концентрации 0,1% (зона задержки роста – 28 и 32 мм, соответственно), что есть существенно выше по сравнению с влиянием флуконазола. Установлены показатели МИК для исследуемых тиосульфонов - 15,6 и 31,2 мкг/мл относительно бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Частотно зависимый отклик воды на воздействие электромагнитного излучения

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Вода является основой жизни. Действительно, жизнь зародилась в воде и вышла из нее на сушу. Каждое живое существо на Земле содержит в своем составе воду. В частности, тело человека на 70% состоит из воды, которая находится в клетках и межклеточной жидкости.

Согласно современным представлениям, вода является уникальной средой, откликающейся изменением некоторых своих свойств на различные виды внешнего воздействия, такие как ультразвук, магнитное поле и т.п. [1]. Так в работе [2] установлено, что под действием высокочастотного электромагнитного излучения (ЭМИ) в воде стимулируются квазихимические реакции с образованием крупномасштабных ассоциаций молекул воды (кластеров). Однако ЭМИ может иметь различные частоты, которые в общем случае способны оказать влияние на протекание квазихимических реакций с участием молекул воды. Последнее, очевидно, так или иначе скажется на процессах жизнедеятельности организма человека. Все это и определяет актуальность данной работы.

Целью работы является изучение влияния частоты ЭМИ на отклик воды как результат стимулированного взаимодействия молекул воды.

Материалы и методы. В исследованиях использовалась дистиллированная вода, помещенная в чашки Петри ($\Phi=30\text{мм}$).

Она обрабатывалась ЭМИ с тремя частотами, различающимися друг от друга на 3-4 порядка: 41МГц (УВЧ-излучение), 53ГГц (КВЧ-излучение) и 440ТГц (лазерное излучение). Для компенсации возможного влияния интенсивности ЭМИ различных частотных диапазонов на ход и результаты эксперимента использовались разные времена экспозиции воды при ее обработке ЭМИ. При этом выбор этих времен осуществлялся по принципу: чем больше интенсивность ЭМИ, тем меньше время экспозиции. Это позволило уравнивать дозы воздействия на воду ЭМИ различных интенсивностей и частот. Для визуализации молекулярных кластеров, образовавшихся в облученной воде, ее замораживали при температуре -24° [3]. Затем проводились микроскопические исследования, которые позволили обнаружить эти кластеры и их измерить [3]. В качестве контрольных использовались образцы воды, которые замораживались без предварительной обработки ЭМИ. Результаты получены из сравнительного анализа вида и размеров моле-

кулярных кластеров, образовавшихся в воде при различных частотах используемых ЭМИ.

Результаты. Установлено, что по мере увеличения частоты излучения наблюдается следующая тенденция: происходит уменьшение размеров кластеров, а их концентрация возрастает вплоть до плотной упаковки. Кластеры наблюдаются не только на поверхности, но и в глубине замершей воды, прошедшей предварительную обработку ЭМИ. Их размеры и вид в этих двух случаях несколько различаются. При этом имеет место переход от единичных кластеров строгой геометрической (четырёх-, пяти - и шестигранной) формы к сплошному их объединению с образованием на поверхности и в объеме замершей воды «сетки» с ячейками разного размера. Полученные экспериментальные результаты интерпретированы с учетом синергетического характера взаимодействия молекул воды в условиях наличия переменного электромагнитного поля (волны). С увеличением частоты ЭМИ происходит изменение эффективности (времени) взаимодействия дипольных моментов молекул воды между собой и с векторами электрической и магнитной напряженностей электромагнитной волны.

Выводы. Таким образом, установлен факт влияния частоты ЭМИ на отклик воды при ее облучении. Этот факт заключается в изменении эффективности и выхода квазихимических реакций между молекулами облучаемой воды. Выявлены основные закономерности такого влияния.

Литература

1. Улащик В.С. Элементы молекулярной физиотерапии .- Минск, 2014.
2. Лукьяница В.В. Квазихимические реакции молекул воды, стимулированные электромагнитными полями / Материалы научной конференции «Физико-химическая биология как основа современной медицины», 24 мая 2019 г. Минск, Беларусь. 2019. II часть.- С. 28-30.
3. Лукьяница В.В. Структурные изменения воды под действием аппарата УВЧ-терапии // Медицинский журнал 2010.- Вып.4.- С. 87-90.

Люля А.С.¹, Флюрик Е.А.²

Противомикробные препараты на основе высших растений Республики Беларусь

¹РУП «Бедмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный технологический университет», Минск, Республика Беларусь

Лечение инфекционных заболеваний – актуальная проблема современной медицины. В настоящее время при лечении заболеваний, обусловленных деятельностью микроорганизмов, в подавляющем боль-

шинстве случаев, используются препараты синтетического происхождения, а в частности антибиотики последнего поколения – групп карбапенемов, цефалоспоринов, глико-пептидов, сульфаниламиды.

Значительное увеличение числа устойчивых патогенных штаммов микроорганизмов привело к необходимости поиска новых эффективных антимикробных средств, одними из которых могут быть препараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Главными преимуществами данных препаратов перед синтетическими аналогами являются их относительно малая токсичность по отношению к организму человека и редкие побочные реакции. Также несомненным плюсом является схожесть химической структуры природных соединений и физиологически активных веществ человека, что в значительной степени ускоряет включение растительных препаратов в биохимические процессы организма.

Многокомпонентность состава и отсутствие строгой селективности действия растительных препаратов уменьшают риск возникновения резистентных штаммов микроорганизмов.

На сегодняшний день перечень лекарственных средств имеющих растительное происхождение и рекомендуемых для борьбы с микроорганизмами в Республике Беларусь весьма ограничен. В основном это средства, обладающие широким спектром действия, и представлены они в виде настоек, экстрактов, растительных сборов, фиточаёв, биологически активных добавок (при этом следует учитывать тот факт, что фиточай и БАДы не являются лекарственным средством). Малое распространение антибактериальных препаратов на основе ЛРС в первую очередь можно объяснить недостатком сырья для производства противомикробных препаратов.

Основное направление деятельности фармацевтических предприятий нашей страны – производство готовых лекарственных форм, преимущественно из импортного сырья. На сегодняшний день в Беларуси культивируется около 35 видов растений, в то время как в Государственном реестре лекарственных средств содержится свыше 100 видов. Необходимо увеличивать площади для культивирования растений, обладающих бактерицидным действием. Также требуется расширение линейки форм препаратов на основе ЛРС, т.е. помимо настоек и экстрактов нужно наладить выпуск различных мазей, сиропов, капсул и таблеток.

На сегодняшний день весьма актуальным является изучение высших растений, которые не включены в Государственную фармакопею, но являются перспективными источниками сырья для разработки фитопрепаратов с противомикробным действием.

Объектами нашего исследования стали водные экстракты листьев голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum*), плодов клюквы (*Oxycoccus*), плодов и листьев брусники (*Vaccinium vitis-idaea*), травы чабреца (*Thymus vulgaris*). Полученные водные растительные вытяжки лиофилизировали для разработки лекарственных препаратов со сроком годности большим, чем у настоек и экстрактов.

Определение антимикробной активности проводили классическим диско-диффузионным методом. В качестве тест-культур были использованы бактериальные культуры *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Полученные данные свидетельствуют о чувствительности *Staphylococcus aureus* по отношению к экстрактам листьев брусники и голубики (d = 14 и 12 мм соответственно). Наибольшую активность по отношению к *Bacillus subtilis* также продемонстрировали экстракты на основе листьев брусники (d = 14 мм), чуть меньшее действие проявили данные экстракты по отношению к культуре *Pseudomonas aeruginosa* (d = 8 мм).

Вышеперечисленные растительные экстракты в целом проявляют антибактериальную активность, в некоторых случаях схожую со стандартными антибиотиками, однако полученные нами результаты требуют дальнейшей проверки для решения вопроса о лекарственной форме препаратов.

Liakh V., Konechna R., Novikov V.

Prediction of acute toxicity of biologically active substances *Caltha palustris*

National University «Lviv Polytechnic», Lviv, Ukraine

Relevance: Pre-experimental analysis of biologically active substances can be obtained using in silico methods. GUSAR Acute Rat Toxicity makes it possible to predict acute toxic effects on rats by the in silico method, which is more humane than the classical method.

Objective: To determine the acute toxic effect of biologically active substances of the medicinal plant *Caltha palustris* by the in silico method.

Materials and methods of research: In silico prediction of LD50 values for rats with four types of administration (oral, intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, inhalation) by GUSAR software. The following biologically active substances of the medicinal plant *Caltha palustris* were selected for the study: protoanemonin, anemonin, pamurolid, caltolide, sitosterol, scopoletin, umbelliferone.

Results: GUSAR Acute Rat Toxicity contains information from the SYMYX MDL toxicity database. After computer screening, the following information was received:

1. Protoanemonin: intraperitoneal route of administration to rats (IP) LD50 = 275.2mg / kg; intravenous route of administration to rats (IV) LD50 = 49.34 mg / kg; oral route of administration to rats (Oral) LD50 = 2100 mg / kg; subcutaneous route of administration to rats (SC) LD50 = 404.9mg / kg.
2. Anemonine: IP - LD50 = 163 mg / kg; IV - LD50 = 11.3mg / kg; Oral - LD50 = 804.6mg / kg; SC -LD50 = 807,2mg / kg.
3. Palustroid: IP - LD50 = 784 mg / kg; IV - LD50 = 12.31 mg / kg; Oral - LD50 = 1247mg / kg; SC - LD50 = 55.05 mg / kg.
4. Caltolide: IP - LD50 = 633.7 mg / kg; IV - LD50 = 13.38 mg / kg; Oral - LD50 = 1427 mg / kg; SC - LD50 = 106.3mg / kg.
5. Sitosterol: IP - LD50 = 1644 mg / kg; IV - LD50 = 6.026 mg / kg; Oral - LD50 = 1562 mg / kg; SC - LD50 = 332,7mg / kg.
6. Scopoletin: IP - LD50 = 329.1 mg / kg; IV - LD50 = 45,85mg / kg; Oral - LD50 = 1468mg / kg; SC - LD50 = 835.4 mg / kg.
7. Umbelliferone: IP - LD50 = 902.2mg / kg; IV - LD50 = 47,63mg / kg; Oral - LD50 = 861 mg / kg; SC - LD50 = 1434 mg / kg.

Conclusion: Acute toxicity data were obtained on rats by using the in silico method, whose application is more appropriate economically, more environmentally friendly and more humane than the use of the classical method. The resulting LD50 rat values will later be used to create new medicines and cosmetics.

Мазуренко Т.Е., Петрюк С.Е.

Медико-биологическая сравнительная характеристика региональных источников водоснабжения для гемодиализа

Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя,
Нежин, Украина

На протяжении последних десятилетий наблюдается значительное увеличение распространения заболеваний почек с хронической почечной недостаточностью. При хронической болезни почек заместительную почечную терапию проводят когда почечная недостаточность не поддается консервативной терапии и переходит в терминальную стадию. Средний возраст пациентов на диализе в Европе - 64 года [2]. В Украине средний возраст пациентов, получающих лечение гемодиализом – 42 года. По данным национального реестра количество больных, получающих лечение гемодиализом в 2012 году составило 6583, в 2015 году – 6671, в 2019 году - 6765 пациентов. [1;3] Указанное свидетельствует о ежегодном увеличении количества пациентов с хронической болезнью почек, которые лечатся методами заместительной почечной терапии. Поэтому в приоритете стоит улучшение качества и продолжительности жизни пациентов.

Цель исследования: изучить и сравнить медико-биологические характеристики источников водоснабжения, используемых для гемодиализа в отдельных регионах страны.

Помимо комплексного исследования показателей воды до и после ее подготовки для гемодиализа, мы проанализировали национальный реестр больных на хронические заболевания почек за 2012-2019 года, изучили и проанализировали медицинскую документацию центров гемодиализа в исследуемых регионах.

По результатам исследования определено, что в исследуемых регионах, продолжительность жизни пациентов, с момента начала лечения гемодиализом, не больше 10 лет. Однако, в одном из регионов очень высокая смертность на протяжении первого года жизни – 57,5%, в то время как в другом – 23,1%. В первом регионе доживают до 6-10 лет – 5%, во втором – 15,38%. Исходя из этого мы изучили медико-биологический состав воды, которая подаётся из источников водоснабжения в этих регионах с последующей подготовкой к гемодиализу, и выяснили: в первом регионе в составе воды высокое содержание хлоридов (до 162 мг/дм³), свободного хлора (до 163 мг/дм³), сульфатов (до 424,67 мг/дм³), перманганатная окисляемость – 3,9 мг/дм³, общая жёсткость воды – 16 мг/дм³, рН – 7,7, сухой остаток – до 1893 мг/дм³. Во втором регионе эти показатели гораздо меньше: хлоридов – до 21,8 мг/дм³, свободного хлора – до 20,9 мг/дм³, сульфатов – до 0,88 мг/дм³, перманганатная окисляемость – 0,39 мг/дм³, общая жёсткость воды – 1,2 мг/дм³, рН – 8,3, сухой остаток – до 432 мг/дм³. Однако, после соответствующей подготовки учитываемые показатели соответствовали определенным стандартным требованиям к воде, используемой при приготовлении концентратов, диализирующих растворов для гемодиализа.

В процессе исследования мы пришли к выводам, что медико-биологические характеристики источников водоснабжения в исследуемых регионах отличаются. Определены различия в состоянии пациентов, получающих лечение гемодиализом. В тоже время, показатели воды, подготовленной для приготовления концентратов и диализирующих растворов во всех региональных центрах гемодиализа соответствовали определенным стандартным требованиям.

Дальнейшее наше исследование направлено на выяснение дополнительных показателей возможного отличия подготовленной воды, исходя из особенностей источников водоснабжения.

Литература

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. Колесник М.О. – К., 2016. – 200 с.

2. Garosi G. Encapsulating peritoneal sclerosis / Garosi G., Mancianti N., Corciulo R., La Milia V., Virga G. // J. Nephrol. - 2013. - V. 26 (21). - P. 177-187.
3. Natsional'nyy reyestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsiyentiv z hostrympshkodzhennyam nyrok: 2018 rik /uklad. N.I. Kozlyuk, O.O. Rozvazhayeve; Derzhavnaustanova «Instytut nefrolohiyi NAMN Ukrayiny»; pod. red. M. O. Kolesnyk.

Мальцева А.А., Руткевич С.А.

Формирование когнитивных вызванных потенциалов у молодых людей в условиях психоэмоционального стресса

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Для исследования высших психических функций и эмоциональных реакций, как в медицинской практике, так и в сфере экспертизы профессиональной пригодности, в последние годы активно используется метод когнитивных вызванных потенциалов (КВП). Общепринятым является мнение, что компоненты КВП отражают реализацию познавательных функций мозга, а именно, концентрацию, дифференцировку стимулов, запоминание параметров стимула, обработку информации, принятие решения, осуществление действия. Амплитуда P300, как полагают, отражает объемом оперативной памяти.

Цель данной работы заключается в исследовании паттерна когнитивных вызванных потенциалов, формирующегося у молодых людей в условиях психоэмоционального комфорта и психоэмоционального стресса.

Материалы и методы исследования. Проведена регистрация КВП у 15 здоровых людей (средний возраст 18 лет). КВП регистрировали сразу после экзамена в период сессии, а также сразу после каникул в начале семестра. Чашечковые электроды устанавливали на точки С3 и С4 по международной системе «10-20 %», референтный электрод размещали в точке Fpz, заземляющий – на запястье. Испытуемому предъявлялись бинаурально серии стимулов, отличающихся частотой: 1000 Гц (незначимый) и 2000 Гц (значимый). Перед испытуемым ставилась задача нажимать определенную клавишу в ответ на значимый стимул. Вызванные потенциалы регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия). Анализировали латентный период пиков N200, P300 (мс), амплитуду (мкВ) комплексов N200-P300 (от пика до пика) и P300 (от изолинии до пика). Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи методов вариационной статистики с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StartSoftInc, USA). Достоверность различий между выборками оценивали с помощью t-теста

для зависимых выборок. Уровень статистической значимости исследования принимали как $p < 0,05$.

Результаты исследования. По результатам исследования все испытуемые были разделены на 2 группы: молодые люди, у которых амплитуда комплекса N200-P300 и пика P300 уменьшалась во время сессии, по сравнению с регистрацией в начале семестра, и те, у кого амплитуда комплекса N200-P300 и пика P300 увеличивалась во время сессии. В первой группе ($n=9$) согласно психофизиологическому тестированию отмечался более высокий уровень тревожности. Амплитуда комплекса N200-P300 и пика P300 в начале семестра была 14 ± 4 мкВ и 9 ± 3 мкВ соответственно, а после экзамена достоверно снижалась до 7 ± 4 мкВ ($P < 0,01$) и 4 ± 2 мкВ ($P < 0,01$). Латентные периоды пиков N200 и P300 варьировали не значительно и были в диапазоне возрастной нормы (для N200 – 193 ± 24 мс; для P300 – 287 ± 28 мс). Во второй группе ($n=6$) отмечался более низкий уровень тревожности. Амплитуда комплекса N200-P300 и пика P300 в этой группе после экзамена не изменялась или незначительно увеличивалась ($P \geq 0,1$): от 8 ± 3 мкВ в начале семестра до 9 ± 3 мкВ во время сессии для N200-P300 и от 4 ± 1 мкВ до сессии до 5 ± 2 мкВ во время сессии для пика P300. Латентный период пика N200 и P300 не изменялись (N200 – 189 ± 22 мс; P300 – 289 ± 27 мс).

Таким образом, в период сессии у студентов первой группы происходит снижение вовлечения нейронных представительства, связанных с запоминанием и принятием решения, что можно рассматривать как проявление психоэмоционального стресса во время сессии. У испытуемых из второй группы электрофизиологические признаки эмоционального стресса выявлены в начале семестра, что выражается в более низких значениях амплитуды комплекса N200-P300 и пика P300 в этот период. Рост амплитуды пика P300 и укорочение латентного времени этого пика у низкотревожных испытуемых на фоне привыкания к стимулу в литературе описан (Савостьянов А.Н., 2003).

Манак Т.Н., Тоока М.

Анализ ангиляции премаляров верхней челюсти населения Беларуси по данным КЛКТ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) является высокоинформативным методом лучевой диагностики в стоматологии. При эндодонтическом лечении системы корневых каналов зубов, врач-стоматолог может оценить количество корневых каналов,

расположение устьев каналов, анатомический ход, наличие/отсутствие периапикальной патологии. На этапе планирования эндодонтического лечения важно оценить искривленность и топографию изгиба в корневом канале в трехмерном представлении, с целью выбора оптимальной тактики механической обработки и предотвращения осложнений. Данные по ангуляции корневых каналов зубов населения Республики Беларусь в настоящее время отсутствуют.

Цель: изучить ангуляцию корневых каналов премоляров верхней челюсти у населения Беларуси в перпендикулярных проекциях, используя новую классификацию.

Материал и методы. На конусно-лучевых компьютерных томограммах исследовано 708 (354 первых и 354 вторых) премоляров верхней челюсти. Изучена ангуляция по новой классификации в двух проекциях – вестибуло-оральной и мезио-дистальной, установлена медианная ангуляция корневых каналов, а также расположение изгиба в корневых каналах.

В 2020 году нами предложено кодирование корневого канала V/M S₀₋₃ L₀₋₃

V – вестибуло-оральная проекция рассмотрения корневого канала на КЛКТ, **M** – мезио-дистальная проекция.

S – степень кривизны корневого канала (модификация классификации Schneider, измерение ангуляции проводится по методу Schneider:

- 0-10 градусов – корневой канал с прямолинейным ходом (S₀)
- 11-20 градусов – слабо изогнутый корневой канал (S₁)
- 21-30 градусов – средне изогнутый корневой канал (S₂)
- 31+ градусов – сильно изогнутый корневой канал (S₃)
- При корневом канале с несколькими изгибами, цифровой индекс после **S** ставится через запятую для каждого изгиба.

Результаты. Установлено, что в первом премоляре верхней челюсти в вестибуло-оральной и мезио-дистальной проекциях щёчный корневой канал чаще прямой (65,8% и 84,7% соответственно). Изгиб, при его наличии, чаще располагается в средней и апикальной трети. Небный корневой канал первого премоляра верхней челюсти чаще прямой в двух исследованных проекциях, локализация изгиба, при наличии – в средней и апикальной трети.

Щёчный корневой канал вторых премоляров верхней челюсти также чаще прямой в вестибуло-оральной и в мезио-дистальной проекциях. Локализация изгиба в средней и в апикальной трети, при этом, в 32,8% случаев в мезио-дистальной проекции данный корневой канал s-образный. Небный корневой канал второго премоляра верхней че-

люсти также чаще прямой, при наличии изгиба – локализация чаще в средней и апикальной трети.

Заключение. В исследовании ангуляции премоляров верхней челюсти населения Республики Беларусь установлено, что корневые каналы данных зубов чаще прямые, изгиб, при наличии, чаще локализуется в средней или апикальной трети канала. При этом, в мезио-дистальной проекции, щёчный корневой канал второго премоляра верхней челюсти в 32,8% случаев s-образный, что важно учитывать при проведении механической обработки.

Маслов Н.В., Федоров В.П., Гундарова О.П.

Влияние ионизирующего излучения на содержание белка в нейронах головного мозга

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.

Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Из-за повышенного радиационного фона значительно вырос интерес исследователей к состоянию белкового и сопряженного с ним нуклеинового обмена различных органов и систем организма. Хотя большинство исследований выполняется на клетках крови, не остаются без внимания в этом плане и нейроны головного мозга, где при радиационных воздействиях до 20 процентов поглощенной энергии расходуется на повреждение структуры белков. Однако гистохимические исследования содержания и распределения белка в нейронах головного мозга после радиационных воздействий описываются как правило попутно при изучении изменений нервных и нейроглиальных клеток. Полученных данных пока недостаточно для корректной оценки радиационно-индуцированных изменений белкового обмена нейронов в патологии головного мозга.

Целью работы является исследование динамики изменений общего белка в нейронах головного мозга крыс после воздействия малых доз ионизирующего излучения.

Эксперимент выполнен на 180 белых беспородных крысах самцах в возрасте 4 мес., которых подвергали общему гамма облучению в суммарных дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр однократно или равными порциями в течение 5 дней. Контролем служили животные, подвергшиеся ложному облучению и исследованные в те же сроки что и облученные. Объектом исследования являлась кора теменной доли и червя мозжечка. Материал забирали через 1 сут, 6, 12, 18 и 24 мес. после облучения и обрабатывали стандартными гистохимическими методиками. Суммарный белок в нейронах выявляли окрашиванием реактивом сулемабромфеноловый синий по методу Бонхега. Размеры нейронов и со-

держание в них белка оценивали с помощью компьютерной программы «Image J». Описательную статистику с вычислением средних и доверительных интервалов осуществляли с помощью программ Statistica 6.1 и последующим математическим моделированием.

У контрольных животных содержание суммарного белка в нейронах изученных отделов головного мозга до 12 мес. эксперимента практически не изменялось, а к концу наблюдения статистически значимо снижалось. У животных, подвергшихся радиационному воздействию на протяжении всего эксперимента, наблюдаются фазовые изменения размеров нейронов головного мозга и содержания в них общего белка с постепенным снижением показателей к окончанию эксперимента. Регрессионный анализ свидетельствует о том, что облучение в изученных дозах оказывает на содержание белка в нейронах нелинейное стохастическое влияние, не имеет дозовой и временной зависимости и не вызывает значимых органических изменений в нейронах головного мозга. Уравнение регрессии, показывающее динамику радиационно-индуцированных изменений содержания белка в нейронах мозжечка в зависимости от дозы радиационного воздействия (x) и времени после облучения (y) при однократном воздействии имеет вид: $\text{Белок} = 0,757 - 1,255x - 0,547y - 0,175xy + 2,781x^2 + 1,56y^2 - 1,473^3 - 1,081y^3$ при $R^2 = 0,66$ и $r = 0,44$. При фракционированном облучении: $\text{Белок} = 0,7655 - 0,8875x - 0,2101y + 0,8366x^2 + 0,2478y^2$. $R^2 = 0,65$ и корреляция содержания белка в нейронах с исследуемыми факторами ($r = 0,42$) умеренная. Видно, что содержание белка в нейронах мозжечка при данных режимах облучения определяют все рассматриваемые факторы. При построении математической модели для динамики изменений содержания белка в нейронах теменной коэффициенты регрессии оказались статистически не достоверными. На показатель оказывал влияние только один аргумент (x) или (y), что хорошо видно из соответствующих уравнений. *Содержание белка в нейронах при однократном облучении* $= 0,656 + 0,736y - 2,095y^2 + 1,0931y^3$. Из уравнения следует, что однократное облучение практически не влияет на исследуемый показатель, а результат определяет прошедшее после облучения время. В тоже время при фракционированном облучении содержание белка в нейронах зависит только от дозы облучения, что видно из соответствующего уравнения регрессии. *Содержание белка в нейронах при фракционированном облучении* $= 0,638 + 2,248x - 11,71x^2 + 9,44x^3$. В конце эксперимента, когда наблюдается гибель животных содержание белка в нейронах достоверно снижается во всех группах, но в большей степени у облученных животных.

Значимых радиационно-индуцированных изменений содержания и топохимии продуктов гистохимических реакций при выявлении белка в структурах нейронов головного мозга не выявлено. В конце эксперимента содержание белка в нейронах теменной коры облученных животных практически соответствовало таковому у животных возрастного контроля, а в других отделах мозга было статистически значимо снижено.

Матвеева С.Л.

Влияние селенита натрия на иммунологические показатели больных туберкулезом легких с субклиническим гипотиреозом

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков,
Украина

Последними исследованиями подтверждено участие тиреоидных гормонов в формировании иммунного ответа. Функционирование щитовидной железы зависит не только от обеспеченности железой йодом, но и селеном. В то же время рядом авторов продемонстрирована важность адекватного уровня селена для формирования полноценного иммунитета.

Цель исследования: анализ влияния селенита натрия на иммунологические показатели больных туберкулезом с субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы: под наблюдением находилась группа наблюдения из 30 больных туберкулезом (ТБ) с субклиническим гипотиреозом (СБ), которые совместно со стандартной химиотерапией получали селенит натрия по 200 мкг в сутки на протяжении фазы интенсивной терапии и группа сравнения из 30 пациентов с ТБ и СБ, которые получали только стандартную химиотерапию. У больных определялся уровень селена в крови в лаборатории «Синэво» и проводилось иммунологическое исследование периферической крови до начала терапии и в конце фазы интенсивной терапии. Оценивали состояние Т- и В-систем иммунитета, естественных киллеров. Проводили фенотипирование лимфоцитов и определяли относительное содержание Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов), цитотоксических Т-клеток (CD8+лимфоцитов), В-лимфоцитов (CD19+лимфоцитов) и естественных киллеров (CD16+ лимфоцитов). Функционирования гуморального иммунитета оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, которые определяли иммуноферментативным методом. Критериальные значения вычисляли по уровню значения $p < 0,05$.

Результаты: в обеих группах больных базальный уровень селена был ниже нормы: $(66,20 \pm 8,31$ и $66,36 \pm 9,93$ мкг. В конце фазы интенсивной

терапии уровень селена достоверно повысился в группе наблюдения (до $95,39 \pm 8,15$ мкг при неизменности этого показателя в группе сравнения ($68,36 \pm 9,93$ мкг. При исследовании иммунной системы в обеих группах выявлено: низкая реактивность лейкоцитов, достоверное снижение уровней мононуклеаров и пан-Т-лимфоцитов (CD3+), снижение субпопуляций CD4+, снижение CD4+ и CD8. В обеих группах отмечалось повышение уровня иммуноглобулина класса G; высокие уровни иммуноглобулина IgG. Уровни иммуноглобулинов классов A и M были снижены, что является характерным признаком аутоиммунного процесса. В процессе интенсивной фазы химиотерапии в группе больных, получавших препарат селена, наблюдалось повышение уровня CD4+ (с $23,27 \pm 3,28$ до $34,65 \pm 3,17$) % и естественных киллеров (NK) (с $16,93 \pm 1,68$ до $26,56 \pm 0,81$). В группе сравнения аналогичные показатели достоверно не изменялись. Достоверных изменений других показателей иммунитета не установлено.

Выводы: у больных туберкулезом с субклиническим гипотиреозом отмечено достоверное снижение уровня селена в крови. Включение селенита натрия в терапию этих больных восстанавливает нормальный уровень селена в крови и приводит к улучшению показателей иммунного ответа. Назначение селенита натрия рекомендуется больным туберкулезом с субклиническим гипотиреозом и дефицитом селена.

*Мельникова М.В.¹, Гладчук А.С.^{1,2}, Краснова А.А.¹,
Подосиновикова Н.П.¹, Зайцева М.А.¹, Александрова М.Л.¹,
Рейнюк В.Л.¹, Подольская Е.П.^{1,3}, Краснов К.А.¹*

Исследование состава липидных пигментов беломорской бурой водоросли *Saccharina latissima*

¹ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУБО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт аналитического приборостроения Российской академии наук», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ламинария сахаристая (*Saccharina latissima*) является одним из важнейших представителей промысловых бурых водорослей арктического побережья России и служит источником ценных веществ, таких как маннит, альгиновые кислоты, фукоидан, широко используемых в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности. Однако в последние годы особое внимание уделяется липидным компонентам бурых водорослей, которые широко используются в диетологической

практике в составе пищевых добавок и нутрицевтиков. а также рассматриваются в качестве перспективных фармакологических средств. К числу наиболее важных биологически активных компонентов бурых водорослей относятся липидные пигменты – каротиноиды и хлорофиллы. Так, фукоксантин, основной каротиноид *S. latissima*, обладает выраженным антиоксидантным и антимуtagenным действием, а также онкопротекторными, цитостатическими, антидиабетическими, гиполлипидемическими и многими другими ценными биологическими свойствами. Не меньший интерес представляют и содержащиеся в составе ламинарии производные порфирина (хлорофиллы), представители которых известны как активные антиоксиданты и иммуномодуляторы, антиаллергические средства. Стоит отметить, что в случае беломорской *S. latissima* сведения о составе липидной фракции носят крайне ограниченный характер. Соответственно, оценка качественного состава пигментов может играть важную роль при стандартизации как сырья *S. latissima*, так и препаратов на ее основе, являясь удобным маркером подлинности и качества бурой водоросли. В связи с этим в данной работе было проведено исследование качественного состава важнейших пигментов - каротиноидов и производных хлорофилла в липидных экстрактах беломорской бурой водоросли *S. latissima*.

Исследование основных пигментов в составе экстракта *S. latissima* было проведено методом масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ-МС) после хроматографического разделения в тонком слое (ТСХ). Выбор метода ТСХ был связан с его простотой, а также с тем, что он позволяет провести исследование как высоко гидрофобных, так и гидрофильных соединений в рамках одного анализа. Процедура ТСХ (Sorbfil) включала последовательное элюирование 4-мя растворителями разной полярности - от малополярной смеси (хлороформ – гексан) до относительно полярного растворителя (ацетона), что позволило разделить пигменты *S. latissima* на ТСХ пластине на 10 окрашенных хроматографических зон. Пигменты из каждой зоны были экстрагированы и проанализированы методом МАЛДИ-МС(МС/МС) (UltrafleXtreme, Bruker Daltonics).

Всего в смеси было определено 11 производных хлорофилла, 6 из которых являются эфирами фитола (для которых в масс-спектрах характерен распад с отщеплением фитильного радикала), а остальные 5 – порфиринами, не содержащими фитильного остатка. Интересно отметить, что в составе экстракта *S. latissima* были обнаружены не описанные в литературе производные, о порфириновой структуре которых свидетельствует характерный масс-спектрометрический распад. Кро-

ме того, было обнаружено 9 соединений, отнесенных к классу каротиноидов, среди которых достоверно идентифицированы фукоксантин, фукоксантинол и неоксантин-3-он. Также на ТСХ пластине было обнаружено небольшое количество бета-каротина, идентифицированного путем сравнения со стандартом.

Таким образом, полученные данные о биологически активных пигментах *S. latissima*, в том числе свидетельства о наличии в ее составе ранее не описанных каротиноидов и производных порфирина, представляют несомненный интерес для дальнейших исследований и могут быть использованы для стандартизации водорослевого сырья и липидных экстрактов, предназначенных для изготовления биологически активных добавок и фармацевтических средств.

Авторы выражают благодарность ресурсному центру «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка СПбГУ за возможность выполнения масс-спектрометрического анализа.

Миринова К.А.

Снижение жизнеспособности эритроцитов при раковой анемии
ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Украина

Актуальность. Понятие «рак ассоциированная анемия» (РАА) упоминается в зарубежной литературе начиная с 1953 г. За последние 10 лет интерес к РАА и частота публикаций возросли. Многочисленные исследования свидетельствуют, что РАА – многофакторная проблема, обусловленная воспалением. Самую высокую частоту и тяжесть отмечают при раке легких (73,5%) еще до начала лечения. Тяжесть этого состояния зависит в том числе от жизнеспособности эритроцитов. Нарастание АФК, снижение АОС и внутрисосудистый гемолиз – важные показатели жизнеспособности эритроцитов.

Цель. Изучить активность ключевого фермента ПФЦ - Г6ФДГ, как компонента антиоксидантной системы защиты от АФК. Изучить осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) и оценить устойчивость эритроцитов к гемолизу. Определить уровень НГВ и сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) у больных раком легких (РЛ).

Материал и методы. Спектрофотометрически исследована активность Г-6-ФДГ в эритроцитах у 18 больных РЛ (II-IV стадии) до начала лечения с пониженным уровнем гемоглобина. Группа контроля – 20 человек. Средний возраст составил $55 \pm 2,5$ лет. Методом Лимбека определена ОРЭ. ССЭ-фотокалориметрически, по проницаемости мембраны для витального красителя (0,025% МС).

Результаты. У больных РЛ выявлена легкая степень анемии, уровень гемоглобина составил $108,8 \pm 5,5$ г/л. Активность Г6ФДГ понижена в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой ($0,10 \pm 0,01$ нмоль/мин/мг и $0,04 \pm 0,01$ нмоль/мин/мг, $p < 0,001$). Минимальная ОРЭ, выраженная в % NaCl, была повышена по сравнению с контролем $0,67 \pm 0,02$ ($0,50 \pm 0,01$, $p < 0,001$). ССЭ у больных РЛ повышена в 1,5 раза ($p < 0,001$). Снижение активности Г6ФДГ характеризует не эффективность работы глутатионового звена АОС с накоплением АФК. АФК запускают порочный круг, в котором происходит их нарастание с последующим повреждением мембран и окислительной модификацией тиоловых групп Г6ФДГ в активном центре. Установленное нарастание АФК, вероятно взаимосвязано с дестабилизацией клеточных мембран и пониженной устойчивостью к гемолитическому действию гипотонического раствора NaCl.

Выводы. В эритроцитах крови больных РЛ с установленной анемией, т.е. с РАА, наблюдается нарушение эффективности АОС эритроцитов, способствующей нарастанию АФК, инактивирующих тиолсодержащие ферменты и повышение гемолиза.

Михальчук А. Л.

Этаноламиды жирных кислот – липидные аутокоиды, эндоканнабиноиды, эндоканнабимиметики, АЛАмиды, пальмитоилэтаноламид

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Трендом современного развития биохимии и физиологии является выяснение роли липидных аутокоидов (ЛА) ряда этаноламидов жирных кислот (ЭАЖК) в функционировании и регуляции биологических систем разного уровня организации в пределах нормы жизненных процессов и болезненных отклонений от неё, а в медицине — переориентация в средствах и методах поддержания и управления гомеостазом живых организмов в норме и при патологиях с разного рода ксенобиотиков, как правило, приводящих к множеству побочных нежелательных эффектов и последствий, на эндогенные биорегуляторы, биосинтез и метаболизм которых являются естественным составляющими процесса жизнедеятельности.

Первые данные об ЭАЖК как новой группе липидных биорегуляторов были получены в середине прошлого столетия, а систематические медико-биологические исследования в области физиологии и биохимии ЛА ряда ЭАЖК зародились в конце прошлого – начале текущего столетий в работах нобелевского лауреата Rita-Levi Montalcini et al. и, по

существо, находятся в стадии становления и развития. Первоначально, по результатам взаимодействия ЭАЖК с каннабиноидными рецепторами CB1 (N-арахинодоилэтаноламин, NAE) и CB2 (N-пальмитоилэтаноламин, пальмитоилэтаноламид, PEA, ПЭА и др.) соединения этого семейства были отнесены к ряду эндоканнабиноидов или эндоканнабимиметиков. Позже их стали определять как ALI-Амиды (ALIA — *Autacoid Local Inflammation Antagonism* или *Autacoid Local Injury Antagonism*). Пристальное внимание к ЭАЖК и ПЭА в частности обусловлено их беспрецедентно широким спектром биологической активности простирающейся от противовоспалительной и антиноцицептивной до нейропротекторной и противосудорожной. По существу ЭАЖК — это естественные паракринные регуляторы гомеостаза живых организмов, способствующие поддержанию здоровья, ускоряющие выздоровление и улучшающие качество жизни человека и сопутствующих ему животных.

Родоначальным, наиболее широко представленным и подробно исследованным представителем этого многочисленного и представительного ряда липидов является ПЭА. В настоящее время ПЭА в качестве фармакологического агента и нутрицевтика введен в повседневную практику в виде множества индивидуальных: Normast[®], Impulsin[®], Palmidrol[®], PEA[®], PeaPure[®], peaCURE[®], PEA-m[®], PEA-um[®] и др., и комплексных: Advil[®], Motrin[®] (ПЭА с ибупрофеном); Mirica[®] (ПЭА с лютеолином) и др. препаратов, которые классифицируются как “*food for medical purposes*” (пища медицинского назначения) в Европе, или как «*a diet supplement*» (диетическая добавка) в США. ПЭА широко представлен в биологических объектах, от микроорганизмов до высших растений и млекопитающих и обнаруживается во всех тканях и биологических жидкостях. Уровни эндогенного ПЭА в нормальных мышечных и жировых тканях (0,04 - 6,00 пМ/мг). Наиболее высокие уровни ПЭА регистрируются в поражённых тканях при воспалениях различной этиологии, например при инфарктах и инсультах, при инфекционных, травматических, термических воспалениях, дерматитах, стоматитах, энтероколитах и др. Повышенное внимание и преимущественное упоминание в литературных источниках именно ПЭА обусловлено наиболее широкой его распространённостью. Вообще же к настоящему времени в биологических объектах обнаружены практически все гипотетически возможные представители ряда ЭАЖК.

Существенным недостатком ПЭА и его конгенов ЭАЖК является локальный, аутокоидный характер действия и короткое время жизни, что обусловлено широким присутствием на мембранах клеток мишенной мембрана-ассоциированных амидгидролаз FAAH расщепляющих

ЭАЖК сразу вслед за выполнением их биологических функций. С целью пролонгации действия и продления времени жизни ПЭА в биологических объектах, разрабатываются различные фармакологические препараты, например микронизированные или ультрамикронизированные, липосомальные, комплексные и др.

В рамках проводимых исследований изучаются методы синтеза, выделения и очистки известных и новых ЭАЖК, определяются их физико-химические характеристики, нарабатываются субстанции и препараты для физиологических исследований.

Морозова Л.А., Савельев С.В.

Характеристики популяции простейших микроорганизмов при воздействии миллиметрового электромагнитного излучения не-тепловой интенсивности

ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН», Фрязино, Московская область, Российская Федерация

На основе экспериментальных измерений временного изменения проводимости воды рассмотрен отклик системы «вода – популяция простейших» на воздействие высокоорганизованного биологического объекта (человека) и электромагнитного излучения (ЭМИ) сантиметрового и миллиметрового диапазонов длин волн. Делается вывод о выходе воздействия непосредственно на клетку, что подтверждается одинаковым по порядку величины временем обмена информацией между отдельными особями популяции при расчете и в эксперименте. Предлагается механизм взаимного информационного обмена между особями популяции, отвечающий за объединение отдельных клеток в единое системное образование.

Наличие биологических, мощностных и резонансных эффектов, проявляющихся при взаимодействии сложно организованных живых организмов и ЭМИ, а также значимость действия активированной крайне высокими частотами (КВЧ) воды на человека заставляет рассматривать живые объекты вместе со своей водой, организованной данным живым организмом. Тогда конкретизируется поле исследований, связанных с теми изменениями в структуре макромолекулы воды за счет ЭМИ, которые как раз и являются носителями информации действия электромагнитного поля на живой организм. Необходимым условием разрешения накопившихся противоречий является введение в рассмотрение единой системы «живой объект – вода». В настоящей работе на примере изменения проводимости воды рассмотрен отклик реальной системы «вода – популяция простейших» при внешних воздействиях высокоорганизованного организма и низкоинтенсивного

ЭМИ сантиметрового и миллиметрового диапазонов длин волн. Произведены измерения проводимости в случае чистой воды и при наличии в воде живых организмов. Динамика изменения сопротивления воды в реальном времени позволяет конкретизировать механизм взаимного влияния живых организмов и действия на них ЭМИ.

Исследования работы позволяют сделать вывод, что время переходного процесса зависимости биологического эффекта от мощности воздействующего излучения является временем обмена информацией между особями популяции. Выход биологического эффекта в насыщение и его независимость от поглощенной энергии на протяжении иногда многих порядков изменения мощности ЭМИ подчинен популяционному гомеостазу и связан с переходом системы «вода - популяция» в новое состояние за счет изменения организации обменного канала клетка – водная среда, проявляющимся в реструктуризации макромолекулы воды. Сохранение целостности популяции является результатом выдавливания энтропии, полученной за счет внешнего воздействия, в среду обитания, что проявляется в эксперименте как уменьшение проводимости воды. Являясь неравновесной изотермической системой с изменяющейся свободной энергией вследствие поглощения излучения, популяция сохраняет энтропию в большом диапазоне внешних воздействий в результате двунаправленных обменных процессов в системе «вода - популяция», одновременность которых поддерживается за счет непрерывного межклеточного информационного обмена.

Необходимо отметить, что для биологической системы в устойчивом состоянии энтропия может меняться в небольших пределах по сравнению с неживыми объектами (например, идеальный газ, распределенная система с хаотическим поведением и т.д., где изменение энтропии в эксперименте может составлять несколько порядков). Это означает, что гарантированную повторяемость результатов экспериментальных исследований на живых системах можно ожидать через период времени, определяемый возвратом к первоначальному состоянию со значением энтропии невозмущенной системы «живой организм - среда обитания».

Изменение активности дегидрогеназ неостриатума после облучения ионизирующим излучением

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Воронеж, Российская федерация

Актуальность. В данной работе коллектив авторов анализирует данные, полученные при облучении ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр ядер стриопаллидарной системы, в частности хвостатого ядра. Результаты нашего исследования расширяют представления о структурно-функциональных перестройках, возникающих в центральной нервной системе при облучении в малых дозах. Эти данные важны для морфологической оценки влияния данного фактора на регуляторную систему организма.

Цель. Целью нашей работы явилось выявление степени активности окислительно-восстановительных ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в различные сроки пострадиационного периода.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен в ГНИИИ ВМ МО РФ на половозрелых беспородных крысах-самцах, которые по условиям эксперимента были объединены в 31 группу по 6 крыс в каждой. Животные подвергались общему равномерному однократному гамма-облучению в дозе 0,5 Гр. Эвтаназия животных осуществлялась декапитацией спустя 1,7 ч; 5,0 ч; 1; 3; 7; 14; 30 сут., 6 мес., 1 г. и 1,5 г. после воздействия. Материалом служила стриопаллидарная система головного мозга. Производилась оценка активности окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ). Выявление активности дегидрогеназ проводили тетразолий-редуктазными методиками в модификации Нахласа. Количественное определение активности дегидрогеназ производили плаг-методом с применением спектрофотометрической насадки СФН-10 к микроскопу Биолам-УИ и использованием зондов диаметром 5–100 мкм. Активность ферментов определялась в единицах экстинции.

Результаты. В течении пострадиационного периода нами были выделены 3 стадии: стадия начальных проявлений после воздействия, выраженных изменений и период нормализации клеточного состава стриопаллидарной системы. Период начальных проявлений продолжался до 5 часов после воздействия, длительность периода выраженных изменений учитывалась от 5 часов до 14 суток, после которого наступал период нормализации, продолжающийся до 1,5 лет после

облучения. Во время периода начальных проявлений после действия ионизирующего излучения в нейронах неостриатума преобладают изменения, сопровождающиеся незначительным снижением биоэнергетических процессов. Во время периода выраженных изменений (до 14 сут.) динамика активности СДГ характеризовалась снижением активности через 5 ч и периодом повышения (1-е сут. – 7-е сут.), не достигая исходного значения. Динамика активности ЛДГ характеризовалась относительным понижением через 5 ч, не достигая при этом уровня контроля, и периодами однонаправленного повышения (5 ч – 3-и сут.) выше исходного значения. Наиболее высокое значение активности Г-6-ФДГ отмечалось на 14-е сут. после облучения. Снижение активности Г-6-ФДГ в неостриатуме сочеталось с понижением активности СДГ и ЛДГ через 100 мин. после облучения. Таким образом, во 2-м периоде снижение активности ключевых ферментов цикла лимонной кислоты (СДГ) и гликолиза (ЛДГ) сопровождалось последующим повышением активности пентозофосфатного пути утилизации глюкозы (Г-6-ФДГ). В период восстановления клеточного состава стриопаллидарной системы происходила постепенная нормализация окислительно-восстановительных ферментов.

Выводы. Основываясь на данных о защитно-приспособительной роли гексозо-монофосфатного шунта, направленной на предотвращение окислительного повреждения мембранных структур клеток, а также на доказательствах участия этого метаболического пути в доставке Д-рибозы и НАДФ·Н для биосинтеза нуклеиновых кислот, мы в праве полагать, что существенная роль в обеспечении функции неостриатума в ранние сроки после гамма-облучения в дозе 0,5 Гр принадлежит мобилизации пентозофосфатного пути превращения углеводов.

Литература

1. Гундарова О.П., Двурекова Е.А., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения нуклеиновых кислот нейронов мозжечка. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(3): 26-34.

Насонова Н.А., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Гундарова О.П.

Влияние однократного воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр на нейроны палеостриатума

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Воронеж, Российская Федерация

Актуальность. Важность данного исследования обусловлена необходимостью изучения характера структурно-функциональных перестроек, наступающих в различных отделах центральной нервной системы под влиянием антропогенных факторов. Важное значение при этом

приобретает изучение структурных основ изменчивости головного мозга, осуществляющего в организме интегративную функцию.

Цель. В данной работе коллектив авторов анализирует данные, полученные при облучении ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр ядер стриопаллидарной системы, в частности бледного шара.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен в ГНИИИ ВМ МО РФ на половозрелых беспородных крысах-самцах, которые по условиям эксперимента были объединены в 31 группу по 6 крыс в каждой. Животные подвергались общему равномерному однократному гамма-облучению в дозе 0,5 Гр. Эвтаназия животных осуществлялась декапитацией спустя 1,7 ч; 5,0 ч; 1; 3; 7; 14; 30 сут., 6 мес., 1 г. и 1,5 г. после воздействия. Материалом служила стриопаллидарная система головного мозга. Объектом исследования явились клетки бледного шара, изучение которых производили на фронтальных срезах головного мозга крыс. Кусочки мозга фиксировали в 10%-ом растворе формалина, приготовленном на 0,2 М фосфатном буфере с последующей заливкой в парафин. Обзорные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Более детальную характеристику состояния нервных клеток получали при окрашивании препаратов толуидиновым синим, по методу Ниссля. Производился подсчет нейроцитов с различными формами морфологической изменчивости, которые выявляли в соответствии с классификацией, разработанной на кафедре анатомии человека ВГМУ им. Н. Н. Бурденко.

Результаты. Пострадиационный период после однократного облучения включает 3 стадии: период начальных проявлений (до 5 ч), период выраженных изменений (до 14-х сут.) и период нормализации (до 1,5 лет). Во время 1-го периода отмечалось уменьшение относительного числа нормохромных нейроцитов (40,68% в клетках бледного шара) и увеличение количества гипохромных (до 17,5%), гиперхромных (до 39,1%), пикноморфных (до 1,9%) и клеток-теней (до 0,82% соответственно). Таким образом, во время периода начальных проявлений в нейронах палеостриатума преобладают изменения, сопровождающиеся незначительным снижением биоэнергетических процессов. Кроме того, наличие клеток с деструктивными изменениями, проявляющимися уже в ранние сроки после воздействия, свидетельствует о высокой чувствительности нервной системы к действию ионизирующего излучения. Во время второго периода наблюдались выраженные патологические изменения в виде уменьшения числа нормохромных нейроцитов (до 40,2%), повышение количества гипохромных (до 28,3%), гиперхромных (до 29,46%), пикноморфных (до 1,3%) и клеток-теней (до 0,84% соответственно). Таким образом, во 2-м периоде в

нейронах палеостриатума возникают умеренно выраженные деструктивные изменения, проявляющиеся в виде коагуляционного и колликвационного нейрононекрозов. Во время 3-го периода число всех типов клеток палеостриатума приближается к контрольным показателям, что свидетельствует об относительной нормализации клеточного состава.

Выводы. Однократное общее облучение ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр с поглощенной мощностью 50 сГр/ч в различные сроки пострадиационного периода вызывает в нейронах палеостриатума комплекс однотипных неспецифических пограничных, деструктивных и адаптационных изменений, имеющих фазный характер. В период восстановления преобладают компенсаторно-приспособительные изменения, заключающиеся в расширении объема физиологической изменчивости нейроцитов, отражающее различные уровни функциональной активности клеток, развивающейся по гипо-, нормо- и гиперхромному типам.

Литература

1. Гундарова О.П., Двурецова Е.А., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения нуклеиновых кислот нейронов мозжечка. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(3): 26-34.

Nesterkina M.V., Kravchenko I.A.

Protective effect of terpenoids and their derivatives on alcohol withdrawal syndrome

Odessa National Polytechnic University, Odessa, Ukraine

Background. At the core of alcohol withdrawal syndrome is the existence of spontaneous behavioral disturbances that are produced by alcohol removal and suppressed by alcohol replacement. At the molecular level, alcohol has been reported to enhance GABA-activated currents in several cell types expressing different combinations of GABA(A) receptor subunits. Additionally, alcohol is able to influence the other pharmacological targets such as glycine, NMDA and serotonin receptors. At the same time, recent studies have reported that cyclic monoterpenes such as menthol, carvacrol and others have actions within the CNS and act as potent positive allosteric modulators of GABA(A) receptors whereas some terpenes are also antagonists of cortical glycine and GABA(A) receptors. Thus, investigation of terpenoids along with their derivatives containing GABA and glycine residues is an expedient approach for symptoms relief caused by alcohol abuse.

Objective. To elucidate protective ability of terpenoids and their derivatives (esters and hydrazones) against alcohol withdrawal syndrome by determining their anticonvulsant profile.

Materials and methods. In order to treat alcohol withdrawal, the following terpenoids and their derivatives have been used: menthol, thymol, car-

vacrol, eugenol, borneol, guaiacol and their esters with GABA and glycine; menthone, carvone, verbenone, camphor, pulegone, thujone and their hydrazones with GABA and glycine. The experiment was carried out with outbred male white mice (18–22 g) distributed into 38 groups of five animals each, treated orally by: ethanol 96% 1 g/kg; ethanol solutions of all aforementioned compounds based on 50 mg/kg of each terpenoid – their esters and hydrazones were administered in equimolar amounts; vehicle – for control group. The anticonvulsant activity of pure ethanol as well as mixtures of alcohol with each terpenoid (or its derivative) was evaluated in model of acute generalized seizures induced by intravenous infusion of 1% pentylenetetrazole solution (PTZ) with the determination of PTZ minimum effective doses (MED) inducing clonic-tonic convulsions (CTC) and tonic extension (TE) in test animals. PTZ doses for inducing clonic-tonic convulsions (DCTC) and tonic extension (DTE) were calculated relative to control; pharmacological effect of compounds was estimated from 0.5 to 24 hours. All results are expressed as mean \pm standard error mean (SEM). Statistical significance was determined by Student's *t*-test at $P < 0.05$ that was considered as significant compared to control group.

Results. As an example of terpenoids' effect on alcohol withdrawal seizures, the results of menthone co-administration with ethanol are given. According to obtained data, alcohol administration led to the occurrence of pro-convulsive phase at short time periods – 0.5 h and 3 h as evidenced by decreasing of DCTC and DTE values compared with control. In contrast, simultaneous administration of alcohol and menthone manifested by the disappearance of the abovementioned effect with further display of terpene anticonvulsant activity. For example, DCTC and DTE values at 3 h after orally administered ethanol were found to be 50% and 53%, respectively, while adding of menthone doubled these indicators. Interestingly, moderate antiseizure action was registered at long time period (18 h and 24 h) in mice treated with pure alcohol with average DCTC and DTE values of 130%.

Conclusion. Our experimental data demonstrate that orally administered terpenoids and their derivatives (esters and hydrazones) have protective activity against ethanol withdrawal seizures. Bearing in mind that GABA(A) receptors have been proposed to be main targets of action for alcohol, terpene derivatives containing GABA residues might be used for management of alcohol withdrawal syndrome.

Распределение р-кофилина в мозге дрозофилы с подавленной активностью гена *limk1*

¹ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУВО Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Исследования физиологии нервной системы и ее формирования в онтогенезе показали, что процессы обучения и памяти непосредственно связаны с регуляцией функционирования специфических молекулярных систем в нервной клетке, а функциональные нарушения подобных систем приводят к развитию когнитивных расстройств [1]. Одной из таких систем является сигнальный каскад ремоделирования актина, играющий важную роль в клеточной миграции, формировании синаптических контактов и регуляции экспрессии генов. Ключевым элементом данного каскада является система LIMK1-кофилин [2]. Основной функциональной ролью LIMK1 является инактивация путем фосфорилирования белков семейства ADF/кофилин — факторов, взаимодействующих с актином и регулирующих динамический баланс между его глобулярной и фибриллярной формами. Целью работы было исследование влияния экспрессии гена *limk1* на распределение фосфокофилина в мозге плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. Эксперименты проводили с привлечением линий дрозофилы (ЦКП «Биоколлекция», Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН): 26294 ($y[1] v[1]; P\{y[+t7.7] v[+t1.8]=TRiP.JF02063\}attP2$, линия несет ген двухцепочечной РНК, подавляющей экспрессию *limk1* путем РНК-интерференции, под контролем регуляторного элемента UAS), 36303 ($y[1] v[1]; P\{y[+t7.7]=CaryP\}attP2$, контрольная линия для экспериментов с TRiP RNAi линиями), 6794 ($w[*]; P\{w[+mC]=nr2-GAL4.S\}8 P\{w[+mC]=UAS-GFP.S65T\}eg[T10]$, линия несет ген Gal4, экспрессирующий исключительно в нервной системе), Act-GAL4 ($w[1118]; P\{w[+mC]=\}25FO1/CyO$, $y[+]$, линия несет ген GAL4, экспрессирующийся во всех тканях организма). Иммунофлуоресцентное окрашивание мозгов дрозофилы проводили в соответствии с протоколом [3], с рядом модификаций. Анализ распределения р-кофилина в мозге дрозофил проводили с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 710 фирмы Carl Zeiss (ЦКП «Конфокальная микроскопия», Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН). У линий с подавленной и интактной экспрессией гена *limk1* р-кофилин преимущественно локализован на периферии мозга в ядрах клеток, а так-

же диффузно в структурах нейропиля центральных областей мозга. У линий с нейроспецифически подавленной экспрессией *limk1* наблюдается сравнительно низкий уровень р-кофилина в структурах центрального комплекса. При нейроспецифическом подавлении экспрессии *limk1* р-кофилин локализуется в ядрах нейронов, в отличие от дрозофил с интактной экспрессией *limk1*. У линии с нейроспецифически подавленной активностью гена *limk1* наблюдается более высокий уровень р-кофилина в мозге, чем у линии с интактной экспрессией *limk1*. Отсутствие четкой корреляции между уровнем экспрессии гена *limk1* и распределением р-кофилина при общем подавлении экспрессии гена *limk1* у гибридов *26294xAct-GAL4* указывает на возможность существования у дрозофилы дополнительных механизмов регуляции активности кофилина. Предстоящие поиски элементов данной системы и исследование ее взаимодействия с каскадом ремоделирования актина позволят дополнить общую картину влияния нарушений в этих системах на развитие нейродегенеративных заболеваний, что даст возможность для разработки новых методов лечения и профилактики данных расстройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 годы (ГП-14, раздел 63).

Литература

1. Журавлев А.В., Никитина Е.А., Савватеева-Попова Е.В. Обучение и память у дрозофилы: физиолого-генетические основы // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. №1. С. 76 – 92.
2. Савватеева–Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике // Генетика. 2015. Т. 51. № 5. С. 613 – 624.
3. Wu J.S., Luo L. A protocol for dissecting *Drosophila melanogaster* brains for live imaging or immunostaining // Nat Protoc. 2006. V.1. №4. P. 2110-2115.

Николаева-Киселевич А.И., Мирончик М.И., Гольцев М.В.

Биомеханические подходы в оценках отдаленных результатов консервативного лечения высоких переломов мышцелкового отростка нижней челюсти

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Проблема травматизма челюстно-лицевой области весьма актуальна. Повреждения костей лицевого отдела черепа составляют около 3% от общего числа переломов костей скелета. Среди них переломы нижней челюсти (НЧ) составляют 60-80%. Переломы в области мышцелковых отростков (МО) составляют 25-40% в структуре травматических повреждений нижней челюсти. Особое место зани-

мают субкондиллярные переломы, их частота варьирует в пределах 3-14%. Основными методами лечения переломов мышечковых отростков нижней челюсти являются консервативный и хирургический. Консервативное лечение, заключающееся в применении назубных репонирующих пелотов, в определенной степени коррелирует с особенностями биомеханики нижней челюсти [1].

Целью исследования являлась оценка результатов консервативного лечения субкондиллярных переломов нижней челюсти и изучение эффективности консервативного лечения с учетом биомеханических представлений процессов перемещения височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

Материалы и методы исследования. Было проведено клиническое и рентгенологическое обследование 30 пациентов, которые проходили лечение в период с 2014 года по 2018 год. Возраст пациентов варьировал от 18 до 64 лет, среди них было 16 мужчин (53,3%) и 14 женщин (46,7%).

Для определения изменений биомеханики нижней челюсти при высоких переломах мышечковых отростков в дальнейшем рассматривали данную кость как рычаг второго рода, представив ее для этого в виде пространственной рамы. Определили параметры нижней челюсти у пациентов с субкондиллярными переломами после проведенного консервативного лечения [2]. Для диагностики и определения степени тяжести дисфункции ВНЧС использовался индекс Helkimo [3].

Результаты и выводы. Результаты консервативного лечения можно расценивать как удовлетворительные, в основном отмечаются признаки легкой дисфункции ВНЧС: от 1 до 4 баллов по индексу дисфункции ВНЧС Helkimo. Рентгенологическое наблюдение показало, что при высоких переломах мышечковых отростков в среднем теряется до 20% вертикальной высоты ветви нижней челюсти по сравнению с противоположной стороной. Угол нижней челюсти составил $128,2 \pm 2,3^\circ$, угол наклона ветви нижней челюсти $-30,1 \pm 1,4^\circ$, проекционная высота мышечка $-51,7 \pm 1,6$ мм, расстояние от подбородочного выступа до точки угла нижней челюсти $-86,0 \pm 1,6$ мм.

Проведенное исследование показало, что консервативное лечение субкондиллярных переломов нижней челюсти имеет удовлетворительные результаты. С учетом рассмотрения биомеханических процессов в ВНЧС можно предполагать, что увеличение угла нижней челюсти носит компенсаторный характер, и при консервативном лечении переломов мышечковых отростков нижней челюсти биомеханика нижней челюсти существенно не изменяется.

Литература

1. Beyzaei Z., Sherbakov R.A., Averina N.G. // J. Plant Growth Regul. 2014. Vol. 33. P. 745–750.
2. Аверчева О.В., Бассарская Е.М., Жигалова Т.В. и др. // Физиол. растен. 2010. Т. 57. С. 404–414.
3. Корнеев Д.Ю. Информационные возможности метода индукции флуоресценции хлорофилла. Киев: «Альтерпрес», 2002. 188 с.

Новаковская С.А., Арчакова Л.И.

Структурно-функциональная организация миокарда при экспериментальном сахарном диабете

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Патология сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете (СД) является основной причиной нетрудоспособности и смертности более 70% пациентов с СД. Вследствие прогрессирования диабетической дисфункции миокарда развивается сердечная недостаточность, основным механизмом развития которой является специфическое поражение миокарда, связанное с микроангиопатиями и метаболическими факторами – хронической гипергликемией и инсулинорезистентностью.

Целью исследований явилось изучение структурно-функциональной организации миокарда и его микроциркуляторного русла на разных этапах развития экспериментального СД.

Материал и методы исследования. Объектом исследования являлся миокард левого желудочка сердца лабораторных крыс линии Вистар. Модель экспериментального СД формировали путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг веса. Верификацию СД осуществляли по увеличению концентрации глюкозы в крови крыс, снижению массы тела, развитию полиурии и полидипсии. В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Срезы готовили на ультратоме РТРС PowerTome (RMC Voeckeler, США) и просматривали в электронном микроскопе JEM-100B (Jeol, Япония).

Результаты исследований. Получены морфологические данные, иллюстрирующие динамику и выраженность реакций структурных компонентов миокарда и сосудов микроциркуляторного русла при экспериментальном СД на разных этапах его развития, свидетельствующие о ремоделировании сердечной мышцы, прогрессировании эндотелиальной дисфункции и формировании микроангиопатий. Установлено, что структурные изменения миокарда у животных со стрептозотацин-индуцированным СД на 21 сутки после введения препарата сопровождаются дистрофическими процессами – гипертрофией кардиомиоци-

тов (КМЦ), просветлением ядер, распадом эухроматина и маргинальной конденсацией гетерохроматина, изменением организации митохондрий, истончением и разволокнением миофибрилярного аппарата, появлением зон пересокращения мышечных волокон, очагов миоцитолита. На фоне развивающейся эндотелиальной дисфункции отмечается альтерация сосудов микроциркуляторного русла миокарда, сопровождающаяся отеком их стенок вследствие накопления в них белков плазмы крови и гликозаминогликанов, закупоркой сосудистых просветов разрушенными фрагментами эндотелиальных клеток с формированием миелопоподобных структур. Капилляры миокарда переполнены эритроцитарными массами, отмечается диапедез эритроцитов в окружающее интерстициальное пространство с формированием микротромбов. В интерстиции миокарда наблюдаются зоны диффузного фиброза, очаги вакуолизации и отека.

На 60 сутки после введения препарата у животных со стрептозотонин-индуцированным СД в миокарде преобладают разрушительные процессы, ремоделирование сердечной мышцы и развитие микроангиопатий. КМЦ претерпевают некробиотические изменения, сопровождающиеся карнопикнозом, маргинальной конденсацией хроматина, вакуолизацией околядерного пространства саркоплазмы, разрушением и лизисом подсарколеммально расположенных митохондрий с формированием ламеллярных структур, разнонаправленным ходом мышечных волокон КМЦ, многочисленными очагами миоцитолита и деструкции. Часть КМЦ подвергается разрушению, в интерстициальном пространстве миокарда выявляются фрагменты сердечных миоцитов.

На позднем этапе развития СД наблюдается альтерация и разрушение большей части капилляров и формирование многочисленных интракардиальных тромбов, спазмирование и гиалинизация артериол. Выявление в интерстиции миокарда мелких рассеянных липидных капель свидетельствует о развитии в сердечной мышце жировой дистрофии. Отмечается коллагенизация интерстициального пространства миокарда, а выявление в его толще активных фибробластов указывает на продолжающиеся процессы фиброзирования сердечной мышцы, приводящие к разобщению КМЦ, альтерации сосудов микроциркуляторного русла и их деструкции. Разрушенные сосуды замещаются соединительной тканью, что влечет за собой развитие гипоксии сердечной мышцы и гибель КМЦ.

Заключение. Установленные ультраструктурные критерии поражения миокарда на разных этапах развития СД позволяют оценить тяжесть патологического процесса в сердечной мышце, а также его необратимость на позднем этапе развития диабетической кардиомиопатии.

Пасиешвили Л.М., Железнякова Н.М., Пасиешвили Т.М.

Учебный процесс на клинической кафедре: у постели больного или компьютерно-манекенные технологии, каковы приоритеты?

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков,
Украина

Отечественная медицинская школа имела несомненные приоритеты при подготовке медицинских кадров в советской школе. И это, прежде всего, было связано с работой у постели больного. Ни одно практическое занятие не проходило без курации больного, соответствующего изучаемой теме. Довольно часто доклады по больному с его присутствием использовались и при чтении лекций. Однако в последнее время идет, так называемое, обновление преподаваемого материала с ссылкой на опыт преподавания за рубежом, где основное место учебы студента это библиотека, компьютер и, при возможности, манекен или специально подготовленный артист. И этому способствуют не только изменяемые программы. Изменилась психология больного. Если еще совсем недавно курация больных не вызывала проблем, то в настоящее время большинство из них отказываются от опроса студентом. 10-15 лет тому назад в клинике в приемном отделении было вывешено объявление о том, что она является базой медицинского университета и все больные подлежат курации. Т.е. уже на этапе поступления больной был ориентирован на возможное общение со студентом. При этом большинство пациентов не отказывали в таком общении, а, наоборот, всячески поддерживали его, говоря «...пусть дети учатся, им быть врачами и нас лечить». Но в настоящее время психология «подопытного кролика» (причем неизвестно откуда взятая) превалирует в общении студент - пациент. Причем такое отношение к студенту наблюдается и среди молодежи, которая находится на лечении, что, по видимому, передается по этапу, и довольно часто, к сожалению, такое пренебрежение исходит от врачей больниц и среднего медицинского персонала. Создается впечатление, что эти сотрудники никогда не учились или их, таким образом, тоже «отваживали» от больных. Т.е. еще совсем недавно поощряемое сотрудничество с пациентами и учеба на конкретном клиническом случае превратилась в настоящее время в борьбу «кто – кого»: или студенту удастся поговорить с больным и осмотреть его, или его обучение останется на уровне книжных догм. При подготовке специалиста за рубежом часто используются актеры, которые в состоянии воспроизвести жалобы, данные анамнеза и т.д. Но как быть в случае аускультации при пороке сердца, при наличии хрипов над легкими, изменениях суставов? Такие аускультативные феномены ни один актер, даже самый одаренный, воспроизвести не

сможет! И записи на магнитофоне или в интернете никогда не дадут возможности сопоставить их с картиной у больного. В таком случае «упрощенное» преподавание с применением современных технологий, по нашему мнению, может идти только во вред студенту: мало того, что он не услышал конкретный, присущий данной нозологии, феномен, он еще получил искаженное его изображение.

Что касается упора на самостоятельную подготовку студентов. Еще никто не отменял влияние личности преподавателя на формирование студента, да еще в такой сфере, как медицина. Наверное, ни одна профессия не требует такого взаимодействия, как преподаватель – студент – больной. По книгам и через интернет можно выучить формулы и правила, но как применить эти знания на практике (конкретно у постели больного), книга не научит. И не случайно во многих вузах, особенно на этапе интернатуры, вводятся занятия с психологом [4]. Такое общение позволяет не только усвоить какие-нибудь каноны этой науки, но и разобраться в конкретных ситуациях, возникших на этапе заочного обучения. А таких ситуаций очень много, и не все их можно предугадать или иметь рецепт поведения на каждый конкретный случай. Особенно трудно приходится врачам-интернам по специальности семейный врач. Общение с пациентами пожилого возраста практически всегда происходит по принципу «посмотрим, что ты умеешь», «еще молодой, а уже лечит, и что он там налечит!». Т.е. скептическое отношение к молодым, причем нескрываемое при общении, приглушает энтузиазм у таких специалистов. Еще сложнее решаются задачи при заболеваниях у детей, когда сопровождение больного ребенка идет не только матерью, но и другими членами семьи. Расспросить ребенка, часто из-за его маленького возраста, не представляется возможным, однако участие бабушек, дедушек и т.д. настолько активно, что никто не слушает врача, а все активно обсуждают диагноз и методы лечения.

Как в таком случае может помочь учебник или тезисы из интернета? Как решить вопрос о приоритете врача, хотя и молодого? Как вести себя с родственниками ребенка, чтобы не унизиться самому и не оскорбить их? Где такому можно научиться? А ведь общению с пациентом можно научиться только при непосредственной беседе с ним! И опять проблема: как быть?

Теперь, что касается учебников. Ни один из них не является совершенным, как по представленному материалу, так и по его изложению. Учебник печатается долго и материал устаревает. Конечно, в таком случае может помочь интернет. Однако опять проблема. Большинство материала в интернет выкладывают не специалисты, а обыватели.

Причем этот материал бывает ошибочным, а иногда просто безграмотным. Как в таком случае студент сможет отличить истину от просто чего-то желанного поупражняться на активных сайтах [1,5].

Преподавание всегда приравнивалось к искусству и, в таком случае, последнее (как и первое) слово должно оставаться за педагогом. Что греха таить, не многие из них отвечают требованиям: есть и случайные люди! Но все же будем надеяться, что таких меньшинство, а основная масса преподавателей осознанно выбрала свою профессию и совершенствуется в ней [3].

Преподавание – сложный процесс и не только потому, что нужно постоянно работать над собой в направлении знаний по всему новому. Но еще, что не менее важно, нужно пользоваться авторитетом, что бы твои знания давали возможность учиться и совершенствоваться другим. Нужно уметь держать внимание аудитории, доносить до нее знания, помогать в освоении неведомого [2,3]. И такой подход наиболее эффективен у постели больного, при общении с пациентом, когда даже общение позволяет учить.

В последние годы рассматриваются вопросы освоения практических навыков в специализированных классах на манекенах. Да, наверное, многие навыки можно приобрести таким способом – это и внутривенное введение препаратов, катетеризация мочевого пузыря, закрытый массаж сердца и ряд других. И приобретение их таким путем и гуманно, и бесспорно. Однако уж очень быстро такие манекены студенты приводят в ненадлежащий вид, что требует их частой замены.

Учеба в медицинском вузе всегда была сложной. И не только потому, что существует необходимость многие знания принимать на веру и просто их запоминать (анатомия, гистология, фармакология и др.), но и потому, что, как бы это не звучало высокопарно, рано или поздно придется эти знания применять у постели больного и тогда пробелы в учебе могут негативно влиять на исход диагностики и лечения.

Конечно современные технологии, преподносимые в интернете, отработка практических навыков на манекенах, посещение научных практических конференций является большим подспорьем в учебе студентов-медиков. Однако у постели больного можно получить тот багаж знаний, который не сможет заменить ничего. И эти знания очень ценные!

Литература

1.Заздравнов А.А., Заздравнова О.И. Информационная зависимость индивида в информационном пространстве // Матер. XV междунар. Медицинской конференции «Проблемы врачебной этики в современном мире». Беларусь, Витебск, 5-7 ИЮНЯ 2019.-с.146-150.

2. Пасиешвили Л.М. Педагогические приоритеты в подготовке интернов по специальности «семейная медицина» // Матер. конф. «Инновации в образовании и медицине», Махачкала, 2016.- С.100-102
3. Пасиешвили Л.М. Учитель – ученик: «не сотвори себе кумира»? // Матер. науч.-практ. конференции «Современные тенденции развития педагогических технологий в медицинском образовании». Красноярск, 7-8 февраля 2018.- С.136-140.
4. Пасиешвили Л.М. Особенности подготовки врачей-интернов по специальности «семейная медицина» с учетом опыта медицинской школы Нидерландов Материалы научно–практической конференции «Система повышения квалификации педагогических кадров в ВУЗах Узбекистана: опыт, приоритеты и перспективы развития», Ташкент, 18 апреля 2018.-С.171-173
5. Синяченко О.В., Ермалаева М.В., Текташов Г.П., Пасиешвили Л.М. и др. Анализ результатов преподавания предмета «Общая практика – семейная медицина» в высшем учебном заведении // Буковинський мед. вісник, 2016.-№1.- т.77.- С.260-264

Пашковская И.Д., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И., Прокопенко Т.А.

Содержание стабильных продуктов монооксида азота и про-, антиоксидантная система крови у пациентов с сосудистым спазмом при аневризматических внутричерепных кровоизлияниях

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Наиболее тяжелые и частые осложнения аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) – это церебральный вазоспазм и ишемическое поражение головного мозга. Сосудистый спазм (СС) формируется с 3–4-х суток от начала заболевания с максимумом развития к 7–14-м суткам. Патогенез СС сложен и включает в себя многочисленные биохимические нарушения, связанные с внутриклеточным повышением Ca^{2+} в гладкомышечных клетках и нейронах, обусловленным внутричерепной гипертензией и выбросом биологически активных веществ, таких как эндотелин-1, монооксид азота (NO), ангиотензин-2, тромбин и пр., на фоне развившегося клеточного энергодифицита.

Цель – изучить концентрацию стабильных продуктов обмена NO и показатели про-, антиоксидантной системы у пациентов с аневризматическим САК.

Методы исследования. Обследовано 39 пациентов на $8,9 \pm 2,9$ сутки после разрыва артериальной аневризмы, из которых у 18 (46%) пациентов в возрасте $48,6 \pm 10,9$ лет (1-я группа) выявлены признаки церебрального СС по данным ультразвукового доплерографического (УЗДГ) исследования кровотока в среднемозговой (СМА) и внутренней сонной артериях и расчета индекса Линдегаарда (ИЛ). У 21 (54%) пациента в возрасте $54,4 \pm 14,8$ лет (2-я группа) по данным УЗДГ вазоспазм не обнаружен. Биохимические исследования включали определение концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой

кислотой (ТБК-П) и активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в крови, а также уровня стабильных продуктов обмена NO в плазме с использованием реактива Грисса. Нормальные значения изучаемых показателей получены у 22 практически здоровых лиц в возрасте $44,5 \pm 12,3$ лет.

Результаты. В 1-й группе пациентов установлены УЗДГ признаки СС в виде увеличения линейной скорости кровотока в СМА независимо от стороны разрыва аневризмы ($p=0,0002$ справа и $p=0,0001$ слева) и значения ИЛ ($p=0,001$ справа и $p=0,0004$ слева) относительно нормальных значений. Выявлены нарушения равновесия в про-, антиоксидантной системе крови с повышением содержания ТБК-П до 2,5 (2,2-3,2) мкмоль/л против 1,7 (1,5-2,1) у здоровых лиц ($p=0,002$) и снижение активности СОД ($p=0,04$) при повышении активности каталазы ($p=0,004$) относительно нормы. Концентрация стабильных продуктов обмена монооксида азота имела тенденцию к снижению ($p=0,097$) и составила 20 (16-24) мкмоль/л при норме – 25,1 (20-26,4). У пациентов 1-й группы установлена прямая корреляционная связь между активностью каталазы и линейной скоростью кровотока в СМА ($r=0,6$ при $p=0,011$), что характеризует зависимость изменения активности каталазы от скорости кровотока в СМА. Во 2-й группе пациентов без признаков СС линейные скорости по СМА и значения ИЛ не отличались от нормы. Выявлено статистически значимое повышение уровня ТБК-П ($p=0,045$) относительно здоровых лиц, что в обеих группах пациентов связано с геморрагическим повреждением головного мозга, вызывающим избыточную выработку активных соединений перекисного окисления липидов. Активность СОД и каталазы, а также концентрация стабильных продуктов обмена NO достоверно не отличались от значений здоровых лиц. В научной литературе было показано достоверное снижение в плазме крови уровня NO у пациентов с церебральным вазоспазмом при аневризматическом САК, что позволило авторам использовать определение этого показателя для прогноза СС [1].

Заключение. Таким образом, у пациентов с СС при аневризматическом САК выявлены активация процессов перекисного окисления липидов и дисбаланс в антиоксидантной системе крови. При этом активность каталазы положительно коррелировала с линейной скоростью кровотока по СМА, что свидетельствует о взаимосвязи повышения ее активности и возрастания скорости кровотока по СМА в результате развившейся вазоконстрикции. Концентрация нитритов/нитратов в плазме крови имела тенденцию к снижению, что, веро-

ятно, свидетельствует о недостаточности синтеза эндотелиального NO, опосредующего расслабление сосудистой стенки.

Литература

1. Ramesh S.S. et al. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population // J. Neurosci. Rural Pract. – 2014.- Vol. 5 (1). – P. 22-27.

Петруша Ю.Ю.

S-гетерилпроизводные тиокислот как перспективные антиоксиданты-нейропротекторы

Запорожский национальный университет, Запорожье, Украина

В последние десятилетия во всем мире с усилением стрессогенного влияния на организм человека наблюдается увеличение распространенности сосудистых заболеваний, в том числе и острых нарушений мозгового кровообращения. Ишемическое повреждение головного мозга сопровождается нарушением когнитивных, моторных, вербальных и других функций центральной нервной системы. Поэтому поиск средств для коррекции этих нарушений является актуальной задачей современной медицинской химии.

Целью данной работы было изучение антирадикальной и нейропротекторной активности S-гетерилпроизводных тиокислот (L-цистеина, N-ацетил-L-цистеина и других).

Исследование антирадикальной активности соединений проводили на модели аутоокисления адреналина в адrenoхром. Изучение влияния S-гетерилпроизводных тиокислот на эмоционально-поведенческие реакции при остром стрессе проводили на интактных белых взрослых мышцах в условиях стресс-модели «открытое поле» по стандартной методике. Изучение антидепрессивного действия соединений проводили на интактных белых взрослых мышцах в тесте Порсолта («тест отчаяния»), который воспроизводится путем вынужденного плавания подопытных животных.

Анализ результатов исследования антирадикального действия S-гетерилпроизводных тиокислот демонстрирует умеренную и слабую антирадикальную активность данных соединений. Среди них производные S-тетрагидроакридина: 3-(1,2,3,4-тетрагидро-7-метоксиакридин-9-илтио)пропионовая кислота, гидрохлорид 3-(1,2,3,4-тетрагидро-7-метоксиакридин-9-илтио)-2-гидроксипропионовой кислоты и натриевая соль S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)-L-цистеина показали активность 36%, 32% и 35%, соответственно.

При изучении эмоционально-поведенческих реакций животных после стрессорного воздействия в тесте «открытое поле» под влиянием не-

которых исследованных S-гетерилзамещенных L-цистеина наблюдалось снижение горизонтальной двигательной активности в 1,4-17 раз и угнетение вертикальной двигательной активности в 1,5-16 раз, что указывает на седативное действие данных соединений. Анализируя зависимость биологического действия от химической структуры исследованных соединений, можно отметить, что наиболее сильно на двигательную активность животных влияют S-производные пиридина. По классическим понятиям снижение показателя двигательной активности указывает на уменьшение стрессированности животных, и, вероятно, на уменьшение общего беспокойного состояния – страха. Поведенческий тест «открытое поле» относится к тестам с наименьшей степенью проявления стресса у животных, поэтому можно считать S-гетерилпроизводные тиокислот способными изменять психофизиологическое состояние организма и оказывать седативное действие.

Данный вывод подтверждается результатами изучения антидепрессивного действия исследуемых соединений в тесте Порсолта, в котором моделируется состояние поведенческого отчаяния с модификацией двигательной и эмоциональной активности, и который позволяет выявить 90% антидепрессантов с любым механизмом действия. Данный тест относится к тестам с сильной степенью проявления стресса у подопытных животных.

Результаты, полученные на этой стресс-модели, указывают на наличие у некоторых исследованных S-гетерилзамещенных L-цистеина значительного антидепрессивного действия, что проявляется в уменьшении времени пассивного плавания в 1,3-2,1 раза и увеличении времени наступления первого «зависания» в 1,1-1,3 раза. Наибольшую активность показали S-(пиридин-4-ил)-N-сукциноил-L-цистеин и динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты, что, вероятно, связано со значительной антиоксидантной активностью фармакофора (янтарной кислоты) и структурной схожестью S-производных пиридина с витамином B₆, который принимает участие в синтезе серотонина и поддерживает антирадикальные свойства многих антиоксидантов.

Таким образом, S-гетерилпроизводные тиокислот, обладая антирадикальной и церебропротекторной активностью, могут стать перспективной базой для создания на их основе новых эффективных антиоксидантов-нейропротекторов.

Воспроизведение вторичной структуры белками различных структурных классов после «перемешивания» их аминокислотных последовательностей

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Молекула белка начинает формироваться во время трансляции мРНК в виде линейной последовательности аминокислот. У синтезирующегося полипептида на данном этапе ещё нет устойчивой трёхмерной структуры, а элементы вторичной структуры уже начинают формироваться. По нашей гипотезе вторичная структура некоторых фрагментов полипептидной цепи довольно жёстко детерминирована их аминокислотной последовательностью. Такие «активные» элементы вторичной структуры способны индуцировать образование альфа-спиралей или бета-тяжей из тех фрагментов цепи, которые не отличаются характерными особенностями аминокислотного состава и чередований аминокислотных остатков. Особенно высоким должен быть вклад описанного выше процесса в формирование чисто альфа-спиральных и чисто бета-структурных белков.

Цель данного исследования заключается в том, чтобы оценить вклад аминокислотного состава и специфических комбинаций аминокислотных остатков в детерминацию структурного класса белка.

Материалы и методы. Выборки белков альфа-спирального, бета-структурного классов, класса альфа+бета и альфа/бета формировали из банка данных PDB. В выборку вошли белки с максимальным процентом сходства аминокислотных последовательностей внутри каждого класса равным 25%. Вторичную структуру белков определяли с помощью алгоритма DSSP (Dictionary of Secondary Structure of Proteins). Используя аминокислотные последовательности белков каждого структурного класса, с помощью метода рандомизации сформированы белки со средним количеством аминокислотных остатков, рассчитанным для каждого класса. Для предсказания вторичной структуры белков, как природных, так и рандомных, использовали алгоритмы NPS@CONSENSUS, основанные исключительно на вероятностных шкалах. В данной работе мы не учитывали аминокислотные остатки, входящие в состав структурно-неустойчивых областей белков. Достоверность отличий оценивали с помощью t-критерия для относительных величин.

Результаты. При сравнении результатов определения вторичной структуры по DSSP и результатов предсказания её по NPS@CONSENSUS получены следующие результаты. В белках бета-структурного класса процент остатков в бета-структуре достоверно выше, чем по результатам предсказаний ($38,25 \pm 0,35\%$ против $26,72 \pm 0,32\%$). В белках смешанных классов достоверно увеличился процент альфа-спиралей и койла, а содержание бета-тяжей достоверно снизилось. В белках альфа-спирального класса процент остатков в альфа-спиралях остался на прежнем уровне ($57,87 \pm 0,32\%$ против $58,70 \pm 0,32\%$), при этом вырос процент бета-тяжей ($1,97 \pm 0,091\%$ против $5,70 \pm 0,15\%$) и уменьшился процент койла ($34,71 \pm 0,31\%$ против $33,32 \pm 0,31\%$). При сравнении содержания элементов вторичной структуры естественных и сгенерированных белков по результатам предсказаний получены следующие данные: в белках альфа-спирального класса процент аминокислотных остатков в альфа-спиралях, бета-тяжах и койле составил соответственно: $58,70 \pm 0,32\%$, $5,70 \pm 0,15\%$ и $33,32 \pm 0,31\%$. Для сгенерированных на базе аминокислотной последовательности этого же структурного класса белков процент элементов вторичной структуры равен: $45,68 \pm 0,33\%$, $11,69 \pm 0,21\%$ и $39,93 \pm 0,32\%$, соответственно. Для белков бета-структурного класса получены следующие значения: $15,99 \pm 0,26\%$, $26,72 \pm 0,32\%$ и $54,38 \pm 0,35\%$ против $21,45 \pm 0,29\%$, $21,51 \pm 0,29\%$ и $54,07 \pm 0,36\%$. Для белков смешанных классов характерны одинаковые тренды: уменьшение количества альфа-спиралей за счёт увеличения бета-тяжей и койла ($34,54 \pm 0,31\%$, $16,01 \pm 0,24\%$, $46,64 \pm 0,32\%$ против $30,61 \pm 0,30\%$, $17,27 \pm 0,25\%$, $49,34 \pm 0,33\%$ – класс альфа+бета и $36,80 \pm 0,27\%$, $15,78 \pm 0,21\%$, $44,81 \pm 0,28\%$ против $31,51 \pm 0,26\%$, $17,35 \pm 0,21\%$, $48,38 \pm 0,28\%$ – класс альфа/бета).

Выводы. Принадлежность белка к структурному классу во многом предопределена его аминокислотным составом. Однако при сравнении реальной вторичной структуры с предсказанной заметны различия: некоторые альфа-спирали являются индуцированными в альфа-спиральных белках, так же как некоторые бета-тяжи – в бета-структурных. Роль комбинаций аминокислотных остатков, стабилизирующих элементы вторичной структуры, становится очевидной при изучении предсказаний NPS@CONSENSUS для “перемешанных” белков: альфа-спиральные белки становятся менее альфа-спиральными, бета-структурные – менее бета-структурными, в смешанных классах – альфа-спиралей становится меньше, бета-структуры – больше. При этом исчезает характерная для белков альфа+бета доменная организация.

Полиш Н.В., Маринцова Н.Г., Журахивская Л.Р., Кархут А.И.,
Новиков В.П.

Виртуальный скрининг биологической активности 1,2,4- триазолопроизводных 1,4-нафтохинона

Национальный университет «Львовская политехника», Львов, Украина

Для современной фармакологии имеет большое значение исследование соотношения биологической активности и структуры химических веществ, а также поиск на их основе новых высокоактивных лекарственных соединений. Сегодня чаще всего начальным этапом поиска фармакологически активных соединений становится использование доэкспериментальных методов *in silico*, в частности виртуального скрининга, предшествующего экспериментальным методам *in vitro* и *in vivo*. *In silico* методы дают возможность усовершенствовать поиск и разработку новых лекарственных препаратов.

Производные нафтохинона, которые обладают широким спектром фармакологических активностей, в частности, антибактериальной, фунгицидной, противораковой, антивирусной, противовоспалительной и регенерирующей, занимают важное место в разработке субстанций для новых лекарственных препаратов. Наличие большого количества данных о биологическом действии производных 1,2,4-триазола позволяет рассматривать этот класс органических соединений как один из самых перспективных в плане получения новых лекарственных средств. Именно поэтому, безусловный интерес вызывают исследования новых соединений, содержащих одновременно ядро 1,2,4-триазола и хиноидную систему связей.

В качестве объектов исследований мы выбрали ряд 2-({2-[3-(2,3,4,5-замещенных)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]фенил}амино)нафталин-1,4-дионов.

Для планирования направлений экспериментальных исследований биологической активности 1,2,4-триазолопроизводных нафтохинона нами использован предварительный компьютерный прогноз с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), принцип работы которой основывается на анализе зависимости "структура – активность" для веществ из обучающей выборки, содержащей субстанции известных лекарственных препаратов и физиологически активные соединения и прогнозирует по структурной формуле химического вещества значительное количество видов биологической активности, в частности основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность.

Прогноз биологической активности с использованием компьютерной программы PASS предоставляет информацию о перечне вероятных видов активности и расчетные оценки вероятности наличия (P_a) и отсутствия (P_i) каждой из активностей. Числовые значения вероятностей P_a и P_i в пределах от 0 до 1, а их сумма, как правило, не равна единице, поскольку вероятности наличия и отсутствия определенного вида физиологической активности рассчитываются независимо.

Согласно полученным результатам прогнозируемой активности исследуемых соединений, все вещества с вероятностью $P_a > 0,7$ обладают противораковой активностью, а также могут быть перспективными противомикробными препаратами, так как вероятно проявляют активность как ингибиторы гистидинкиназы.

Можно сделать вывод, что проведенный первичный скрининг биологической активности синтезированных соединений свидетельствует о высокой целесообразности дальнейших экспериментальных доклинических исследований с целью поиска новых эффективных лекарственных субстанций.

Понамарёв В.С.

Влияние препарата с гепатопротекторной активностью «Гепатон» на биохимические показатели мочи лабораторных животных
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Актуальность. В последнее время особое внимание в ветеринарной медицине уделяется проблеме роста числа заболеваний гепатобилиарной системы животных, которые негативно влияют на физиологический статус организма животного. Как показывает статистика, патологии печени занимают до 25% от всех незаразных болезней.

Современные экологические условия, увеличение интенсивности воздействия химико-физических и биологических факторов, а также чрезмерное назначение лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков и гормонов, несбалансированное кормление, создают предпосылки к росту таких патологий.

Для решения вышеуказанной проблемы ведётся разработка новых препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами.

Цель исследования – комплексная оценка безопасности препарата с гепатопротекторной активностью на растительной основе «Гепатон», разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Материалы и методы: эксперименты выполнялись на белых нелинейных крысах возрастом 2,5-3 месяца, массой 150-160 г., количество крыс- 60 (30 самок и 30 самцов). Лабораторные исследования были проведены до начала исследования, а также на 90-й и на 180-й день введения препарата. Согласно протоколу проведения доклинических исследований влияния препарата на функциональное состояние почек, исследовались такие параметры, как: удельный вес мочи, рН, микроскопия осадка мочи, количество белка и глюкозы в моче, а также наличие кетоновых тел и желчных пигментов.

Результаты исследований: анализы мочи были проведены в фоне и через 90 и 180 дней после начала введения препарата внутрь в терапевтической (0,5 мл/кг) и максимальной (10 мл/кг) дозировке.

На протяжении опытного периода акты мочеиспускания крыс, участвующих в эксперименте, оставались регулярными, произвольными, безболезненными, проходя в естественной для данного вида животного позе.

Моча имела специфический запах, светло-молочный цвет с легким оттенком мутности, водянистую консистенцию, концентрацию водородных ионов от 8,3 до 8,7 и удельный вес от 1,011 до 1,027. Примеси крови, слизи и хлопьев отсутствовали. Биохимическое исследование проб мочи не выявило наличие белка, желчных пигментов (билирубина и уробилиногена), углеводов и глюкозы. Физико-химические показатели мочи подопытных крыс, оцененные в ходе проведения эксперимента, оставались в пределах видовой нормы, достоверных изменений со стороны выделительной функции почек при введении препарата «Гепатон» подопытным животным не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, введение препарата «Гепатон» как в терапевтических, так и в максимальных дозировках не нарушает диурез, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды, и, тем самым, не оказывает патологического воздействия на функцию почек и мочевыводящих путей.

Понамарёв В.С.

Влияние препарата с гепатопротекторной активностью «Гепатон» на биохимические показатели мочи у собак

ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Актуальность. По данным отечественных и зарубежных авторов внутренние незаразные болезни составляют основную часть заболеваний собак - около 41 %, среди которых болезни печени составляют около 5 %.

Патология пищеварительной системы продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем теоретической и практической ветеринарной медицины. Несмотря на большие успехи в профилактике, диагностике, специализированном лечении, болезни печени остаются тяжелыми заболеваниями, нередко приводящими к падежу животных.

Цель исследования - комплексная оценка безопасности препарата с гепатопротекторной активностью на растительной основе «Гепатон», разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Материалы и методы: эксперименты выполнялись на беспородных собаках возрастом 3-6 лет, массой 8-16 кг, количество животных - 10 (5 самок и 5 самцов). Лабораторные исследования были проведены до начала исследования, а также на 90-й и на 180-й день введения препарата. Согласно протоколу проведения доклинических исследований влияния препарата на функциональное состояние почек, исследовались такие параметры, как: удельный вес мочи, рН, микроскопия осадка мочи, количество белка и глюкозы в моче, а также наличие кетоновых тел и желчных пигментов.

Результаты исследований: анализы мочи были проведены в фоне и через 90 и 180 дней после начала введения препарата внутрь в терапевтической (0,1 мл/кг) и максимальной (1 мл/кг) дозировке.

На протяжении опытного периода акты мочеиспускания собак, участвующих в эксперименте, оставались регулярными, произвольными, безболезненными, проходя в естественной для данного вида животного позе.

Моча имела специфический запах, светло-молочный цвет с легким оттенком мутности, водянистую консистенцию, концентрацию водородных ионов от 6,0 до 6,7 и удельный вес от 0,991 до 1,011. Примеси крови, слизи и хлопьев отсутствовали. Биохимическое исследование проб мочи не выявило наличие белка, желчных пигментов (билирубина и уробилиногена), углеводов и глюкозы. Физико-химические показатели мочи подопытных собак, оцененные в ходе проведения эксперимента, оставались в пределах видовой нормы, достоверных изменений со стороны выделительной функции почек при введении препарата «Гепатон» подопытным животным не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, введение препарата «Гепатон» как в терапевтических, так и в максимальных дозировках не нарушает диурез, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды, и тем самым, не оказывает патологического воздействия на функцию почек

и мочевыводящих путей, что свидетельствует о безопасности применения исследуемого препарата для выделительной системы.

Понамарёв В.С.

Влияние препарата с гепатопротекторной активностью «Гепатон» на показатели крови лабораторных животных

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины». Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. В настоящее время заболевания печени являются общемировой проблемой. Способность печени, как центрального органа процессов метаболизма, обмена ферментов, гормонов, микроэлементов и витаминов, нейтрализации токсинов к выполнению своих функций нередко снижается из-за многочисленных веществ, к которым относятся, в том числе, и некоторые лекарственные средства, при приеме в высоких, а иногда и в терапевтических дозах, повреждающие орган.

Острые и хронические заболевания печени и желчевыводящих путей были и остаются важной проблемой ветеринарной медицины. Поскольку болезни печени широко распространены, профилактика, их лечение, изыскание способов ранней диагностики, коррекции нарушений метаболизма у животных является одной из острых проблем в теоретической и практической работе.

Несмотря на успехи в медицине и ветеринарии, обычные средства для лечения гепатопатий имеют нежелательные побочные эффекты, малоэффективны и являются дорогостоящими. Следовательно, существует большая потребность в безопасных альтернативных терапевтических средствах для лечения болезней печени.

Цель исследования - комплексная оценка безопасности препарата с гепатопротекторной активностью на растительной основе «Гепатон», разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Материалы и методы: эксперименты выполнялись на белых нелинейных крысах возрастом 2,5-3 месяца, массой 150-160 г., количество крыс- 60 (30 самок и 30 самцов). Лабораторные исследования были проведены до начала исследования, а также на 90-й и на 180-й день введения препарата. Согласно протоколу проведения доклинических исследований влияния препарата на кровь, исследовались такие параметры, как: 1. Общий белок. 2. Аспартатаминотрансфераза (АСТ). 3. Аланинамионотрансфераза (АЛТ). 4. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ). 5. Щелочная фосфатаза. 6. Мочевина. 7. Креатинин. 8. Глюкоза. 9. Об-

щие липиды. 10.Холестерин. 11.Билирубин и его фракции. 12.Натрий и калий.

Результаты исследований: Анализы крови были проведены в фоне и через 90 и 180 дней после начала введения препарата внутрь в терапевтической (0,5 мл/кг) и максимальной (10 мл/кг) дозировке методом пункции из хвостовой вены.

Анализ показателей биохимического статуса животных всех групп, участвующих в эксперименте, свидетельствовал о том, что состояние обменных процессов (белкового, углеводного, минерального) не подвергалось патологическим изменениям в условиях длительного введения внутрь препарата «Гепатон» во всех исследуемых дозах, и не выходило за границы видовой нормы. Во 2-й и 3-й опытных группах к концу эксперимента наблюдалось снижение уровня аланинаминотрансферазы по сравнению с контрольной группой на 3,8 и 14,8 % соответственно, что может указывать на гепатозащитную активность препарата.

Заключение. Таким образом, введение препарата «Гепатон» как в терапевтических, так и в максимальных дозировках не нарушает биохимический статус крови.

Popinako A.V.¹, Balatskaya M.N.²

Analysis of the interactions between adiponectin hormone and T-cadherin with bioinformatics methods

¹A.N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Interaction between adiponectin and T-cadherin provides beneficial cardioprotective and regenerative effects on the cardiovascular system [1–4]. Adiponectin accumulates in the heart, endothelium, and skeletal muscles through interaction with T-cadherin [3]. T-cadherin specifically binds with the hexameric and high-molecular form of adiponectin. However, the details of ligand-receptor interaction between adiponectin and T-cadherin remains poorly characterized [5]. The complex of T-cadherin and adiponectin hexamer is still not crystallized and its structure is unknown.

The aim of the research is analysis of interactions between the T-cadherin receptor and adiponectin using bioinformatics analysis. Adiponectin and T-cadherin sequences were found from BLAST searches against the NCBI's RefSeq database. The multiple alignment of adiponectin and T-cadherin sequences was constructed with MUSCLE and visualized using Jalview. Bioinformatic analysis of adiponectin and T-cadherin sequences was made

using pocketZebra, visualCMAT [6]. Thus, co-evolving residues and positions of probable binding sites were identified for adiponectin: V117, G118, I43, R92, E64, Y189, D187, S200, G199, Q188, Q190, E191 (the numbering for adiponectin will be in accordance with Q15848 sequence) and T-cadherin: K115, V82, A691 (the numbering for T-cadherin will be in accordance with P55290 sequence). It is interesting to note that the mutations of adiponectin at positions 117, 118, 187, 188, 193 influence on T-cadherin binding [5]. We found the same and other positions of binding sites of adiponectin. We believe that our approach is fruitful for receiving new knowledge about the complex of T-cadherin-adiponectin. These probable binding sites could be useful for following molecular modelling of the complex.

The work was partly carried out with the financial support of the President of the Russian Federation (grant MK-3144.2019.7). The bioinformatics research has been partly carried out using the equipment of HPC computing resources at Lomonosov Moscow State University and computing resources of Complex for Simulation and Data Processing for Mega-science Facilities at NRC “Kurchatov Institute” (ministry subvention under agreement RFMEFI62117X0016), <http://ckp.nrcki.ru/>.

References

1. Denzel M.S. et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120, № 12. P. 4342–4352.
2. Parker-Duffen J.L. et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, № 34. P. 24886–24897.
3. Fukuda S. et al. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2 // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292, № 19. P. 7840–7849.
4. Balatskaya M.N. et al. T-cadherin as a novel receptor regulating metabolism in the blood vessel and heart cells: from structure to function // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2016. Vol. 52, № 2. P. 103–118.
5. Pascolutti R. et al. Mapping and engineering the interaction between adiponectin and T-cadherin // *J. Biol. Chem.* 2020. Vol. 295, № 9. P. 2749–2759.
6. Suplatov D. et al. Zebra: a web server for bioinformatic analysis of diverse protein families. // *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2014. Vol. 32, № 11. P. 1752–1758.

Popinako A.V., Shipkov N.S., Dergousova N.I., Tikhonova T.V., Popov V.O.

Analysis of the interactions between thiocyanate dehydrogenase and thioredoxin like protein using bioinformatics methods

A.N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Recently a novel copper-containing enzyme thiocyanate dehydrogenase (TcDH) was isolated from the periplasm of some thiocyanate converting haloalkaliphilic sulfur-oxidizing bacteria (SOB) [1]. TCDH catalyzes oxidative thiocyanate conversion into cyanate, elemental sulfur, and two re-

ducing equivalents without involvement of molecular oxygen. In the genomes of some SOB the gene of TcDH is adjacent to the gene of thioredoxin-like protein (TLP) [2]. According to our preliminary data TcDH forms a stable complex with TLP in the periplasm of bacterium *Thiohalobacter thiocyanaticus* HRh1. However, the details of the complex formation are unknown.

The aim of the research is analysis of possible interactive residues between the TCDH and TLP from *Thiohalobacter thiocyanaticus* using bioinformatics analysis. This problem is actual, because the structure of the TCDH and TLP complex is still unknown. TCDH and TLP sequences were found from BLAST searches against the NCBI's RefSeq database. The multiple alignment of TCDH and TLP sequences was constructed with MUSCLE [3] and visualized using GeneDoc and Jalview editing [4]. Bioinformatic analysis of TCDH and TLP sequences was made using pocketZebra, visualCMAT [6]. Thus, co-evolving residues and positions of probable binding sites were identified for TCDH: P171, S238, T253, Y315, E353, P355, D356, G465 (the numbering for TCDH is in accordance with WP_125181025 sequence) and TLP: D117, Q119, V147, L171, V185 (the numbering for TLP is in accordance with WP_125181026 sequence). These bioinformatic approach allow to characterize probable binding sites which could be useful for following molecular modelling of the TCDH and TLP complex.

The work was partly carried out with the financial support of the Russian Science Foundation projects No.20-14-00314. The bioinformatics research has been partly carried out using the equipment of the shared research facilities of HPC computing resources at Lomonosov Moscow State University. The structural analysis has been partly done on the cluster at NRC “Kurchatov Institute” (ministry subvention under agreement RFMEFI62117X0016), <http://ckp.nrcki.ru/>.

References

1. Tikhonova T. V. et al. Trinuclear copper biocatalytic center forms an active site of thiocyanate dehydrogenase // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020. Vol. 117, № 10. P. 5280–5290.
2. Tsalagov S.I. et al. Comparative genomics of *Thiohalobacter thiocyanaticus* HRh1T and *guyparkeri* sp. SCN-R1, halophilic chemolithoautotrophic sulfur-oxidizing gammaproteobacteria capable of using thiocyanate as energy source // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10, № MAY. P. 1–12.
3. Edgar R.C. MUSCLE: a multiple sequence alignment method with reduced time and space complexity. // *BMC Bioinformatics.* 2004. Vol. 5. P. 113.
4. Waterhouse A.M. et al. Jalview Version 2--a multiple sequence alignment editor and analysis workbench. // *Bioinformatics.* 2009. Vol. 25, № 9. P. 1189–1191.
5. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets // *Mol. Biol. Evol.* 2016. Vol. 33, № 7. P. 1870–1874.
6. Suplatov D. et al. Zebra: a web server for bioinformatic analysis of diverse protein families. // *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2014. Vol. 32, № 11. P. 1752–1758.

Попинако А.В.¹, Хрусталёва Т.А.², Демьяненко И.А.²

Анализ последовательностей коллагена А1(І) И А2(І)

¹ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

³ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Коллагены – семейство фибриллярных белков, секретируемых клетками соединительной ткани и составляющих 25-45% от общей массы белков в организме млекопитающих. Коллаген и коллагеноподобные белки играют важную структурную и регуляторную роль. Как главный компонент межклеточного матрикса, коллаген поддерживает функционирование клеток, обеспечивая их адгезию, миграцию и дифференцировку [1]. Последовательности коллагенов отличаются высокой степенью идентичности (до ~90% в фибриллярной части белка). Практически любая генная мутация коллагена ведёт к утрате или изменению его функций, что, в свою очередь, отражается на свойствах тканей и органов (сопровождается паталогическими изменениями связочного аппарата, хрящей, костной системы, клапанов сердца). Следовательно, анализ первичной последовательности коллагенов представляет особый интерес.

В организме млекопитающих коллаген I типа является преобладающим в количественном отношении белком волокнистого внеклеточного матрикса и составляет до 90% от всех коллагеновых белков. Цель данной работы: сравнительный анализ последовательностей $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепей коллагена I типа у организмов: *Homo sapiens* (человека), *Bos taurus* (быка), *Equus caballus* (лошади), *Sus scrofa* (свиньи).

Расчет идентичности последовательностей производили с использованием программы BLAST, построение множественного выравнивания производили с помощью программы MUSCLE [2], визуализацию и анализ выравнивания производили с помощью программ GeneDoc и Jalview [3].

Наибольшая степень идентичности (97,5%) была показана для последовательностей $\alpha 1$ (I) цепей протоколлагена человека (UNIPROT: CO1A1_HUMAN) и быка (CO1A1_BOVIN). Отличия в последовательностях были локализованы главным образом в N и C-терминальных пропетидах, которые удаляются при формировании молекулы тропоколлагена.

Степень идентичности между последовательностями основной $\alpha 1(I)$ цепи молекулы тропоколлагена человека (остатки 162-1218) и быка составляет 98,2%. Были выявлены замены остатков в соответствующей последовательности тропоколлагена человека по сравнению с тропоколлагеном быка: A355 (нумерация соответствует последовательности человека)-G (остаток последовательности быка в данном положении), G424-S, V454-T, V456-I, T478-A, S513-A, S756-A A861-P, S936-A. Данные аминокислотные замены обнаружены в пределах групп близких по свойствам неполярных и незаряженных аминокислот.

Пространственная структура молекулы коллагена I типа в межклеточном матриксе представлена тримером из двух основных $\alpha 1(I)$ цепей тропоколлагена и одной основной $\alpha 2(I)$ цепи тропоколлагена, образующих правозакрученную спираль. Такие тримерные цепи тропоколлагена полимеризуются с образованием микрофибрилл. Анализ аминокислотных последовательностей данных тримеров у человека, лошади, быка и свиньи показал, что наибольшая степень идентичности характерна для пары человек и бык. Следовательно, коллаген, выделенный из *Bos taurus*, наиболее близок по своей первичной структуре к человеческому и может быть рекомендован в качестве наиболее подходящего компонента для медицинских и косметологических препаратов.

Литература

1. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen Structure and Stability // Annu. Rev. Biochem. 2009. Vol. 78, № 1. P. 929–958.
2. Edgar R.C. MUSCLE: a multiple sequence alignment method with reduced time and space complexity. // BMC Bioinformatics. 2004. Vol. 5. P. 113.
3. Waterhouse A.M. et al. Jalview Version 2--a multiple sequence alignment editor and analysis workbench. // Bioinformatics. 2009. Vol. 25, № 9. P. 1189–1191.

Prisnyi A.A., Moiseeva A.A.

The effect of Enrofloxacin and Ciprofloxacin on blood viscosity of ducks

Belgorod Department of Federal State Budget Scientific Institution «Federal Scientific Centre All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences», Belgorod, Russia

Fluoroquinolones are a group of dynamically developing synthetic antibacterial agents that are linked by a common mechanism of action, which consists in suppressing the key enzyme of a bacterial cell. The specificity of the mechanism of action determines the absence of cross-resistance to them in bacteria with antimicrobial agents of other chemical structures and de-

termines their role in treatment of infections caused by resistant strains. A significant feature of fluoroquinolones is their pharmacokinetics, thanks to which a high degree of bioavailability is achieved in cases of their internal use. As a result of fluoroquinolones application in some cases there are some weakly expressed changes manifested in the form of anemia, thrombocytopenia, eosinophilia, increased erythrocyte sedimentation rate, leukocytopenia or leukocytosis. These adverse reactions raise the question of the influence of fluoroquinolones on the blood system. Studies of the influence of fluoroquinolones on blood viscosity parameters in chickens have shown that the use of Norfloxacin and Moxifloxacin does not significantly affect blood viscosity, without violating the physical and chemical properties of the internal environment of the body. In connection with the above mentioned purpose of work was to study the influence of Enrofloxacin and Ciprofloxacin on blood viscosity of ducks.

Three groups of daily ducklings were formed to achieve the goal: control, experiment 1 and experiment 2. During ten days the ducklings of the experimental groups were fed with Enrofloxacin and Ciprofloxacin in a dose of 200 mg/l water respectively. The selection of blood for analysis carried out on the first, third, fifth, seventh and ninth day after the withdrawal of drugs. Blood obtained by intracardiac puncture was stabilized with sodium citrate. Blood viscosity was determined using a VK-4 viscometer.

As a result of the research it was found out that blood viscosity of the control group ducklings during the experiment was in the range from 3.27 to 3.55 Pa-s. These values were taken as normal. Blood viscosity of the ducks receiving Enrofloxacin ranged from 3.18 to 3.75 Pa-s. Statistically reliable increase of the index was recorded on the first day after the drug withdrawal. Evaporation of Ciprofloxacin led to certain changes in blood viscosity indexes. On the third day after the drug withdrawal the blood viscosity of chickens significantly decreased by 6%, on the seventh day - increased by 8% compared to the control. By the end of the experiment, blood viscosity values returned to normal values.

Thus, it was found that the use of Enrofloxacin and Ciprofloxacin as a whole does not cause significant changes in blood viscosity values and does not violate the physical and chemical properties of the internal environment of the ducks.

Про-, антиоксидантное состояние у пациентов с хронической ишемией головного мозга в условиях применения лазерной гемотерапии

РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга неуклонно растет во всем мире и, в том числе, в Республике Беларусь, что является серьезной проблемой.

Хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ) – прогрессирующее хроническое диффузное или мультифокальное нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся неврологическими синдромами и когнитивными нарушениями, которое относится к числу наиболее распространенных сосудистых заболеваний, нередко начинаясь в трудоспособном возрасте.

В антиоксидантной системе защиты клеток от свободнорадикального окисления важнейшую роль играет фермент супероксиддисмутаза (СОД), который обеспечивает начальную фазу обезвреживания наиболее токсичных супероксидных анион-радикалов в реакции дисмутации с образованием перекисей водорода.

Одним из методов коррекции нарушений, возникающих при ишемии головного мозга, может быть лазерная гемотерапия в сочетании с лекарственными средствами, в частности, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) в красной области спектра или надвенное лазерное облучение крови (НЛОК) в инфракрасной спектральной области, обладающие антиоксидантными, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами.

Цель работы – изучить про-, антиоксидантное состояние крови у пациентов с хронической ишемией головного мозга под влиянием лазерной гемотерапии различных длин волн.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 42 пациента с ДЭ 1-й и 2-й стадий, госпитализированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии г. Минска, разделенные на три группы: первую группу составили 15 пациентов, дополнительно к стандартной терапии (СТ) получавшие 8-10 сеансов ВЛОК с помощью полупроводникового лазера «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм; вторую – 12 пациентов, которые дополнительно к СТ получали 8-10 сеансов НЛОК с помощью аппарата квантовой терапии «Витязь» с длиной волны 0,85 мкм; в третью группу вошли 15 пациентов, применявших СТ; контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

На 1-е–2-е сутки после госпитализации, а также после курсового лечения определяли активность СОД в цельной крови по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина. Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка. Концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) исследовали по методике, модифицированной В.А. Костюком. Количественное определение антиоксидантной активности (АОА) в сыворотке крови проводили спектрофотометрически с помощью набора реагентов «Оксистат» производства ИБОХ НАНБ (РБ).

При статистической обработке результатов применяли программу Statistica 10.0.

Результаты исследования. На момент госпитализации у пациентов 1-й и 2-й групп показано статистически значимое снижение активности СОД до 75,4 (62,1-105,5) Е/мл ($p=0,005$) и 76,8 (60,2-105,2) Е/мл ($p=0,01$) соответственно относительно группы здоровых лиц (106,3 (92,9-117,6) Е/мл). Была выявлена тенденция к уменьшению активности каталазы (на 32,3% в 1-й группе и 38,7% во 2-й группе) и повышению концентрации ТБК-П в 1-й группе на 18%, что свидетельствует о дисбалансе в про-, антиоксидантной системе. Значения изученных показателей в крови пациентов 3-й группы на момент поступления в стационар не имели значимых отличий от практически здоровых лиц.

После использования ВЛОК и НЛОК в сочетании с СТ у пациентов 1-й и 2-й групп, выявлена тенденция к возрастанию активности СОД на фоне незначительного снижения концентрации ТБК-П. При этом, во 2-й группе пациентов после применения НЛОК показано статистически значимое повышение активности каталазы с 11,4 (5,7-21,3) до 27,9 (8,7-46,2) усл.ед./с*мл ($p=0,01$) по сравнению с данными до лечения.

Анализ АОА сыворотки крови у пациентов с ДЭ всех групп до и после лечения, оценивающий концентрацию водорастворимого аналога витамина Е (тролокса), не установил достоверной разницы по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ДЭ) было выявлено снижение активности СОД в крови пациентов 1-й и 2-й групп на момент госпитализации. После проведенного курсового лечения с включением ВЛОК или НЛОК с разной длиной волн установлена тенденция к повышению активности основных ферментов антиоксидантной системы.

*Прохорова В.И., Красный С.А., Цырусь Т.П., Державец Л.А.,
Грачев Ю.Н., Готько О.В., Мавричева Н.А., Грицкова О.А.*

Показатели факторов роста в оценке прогрессирования злокачественных новообразований

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Для определения риска неблагоприятного течения опухолевого заболевания используется система клинико-морфологических критериев. Однако использование морфологических данных становится доступным только после хирургического этапа лечения, так как этот вид исследования проводится на удаленной во время операции опухоли. В этой связи попытки предсказать злокачественный потенциал опухоли и прогнозировать течение болезни до операции и в динамике послеоперационного периода на основе вышеуказанных данных не всегда успешны. Выбор оптимального в количественном и качественном отношении сочетания молекулярных и клеточных факторов может быть использован для определения риска опухолевой прогрессии с высокой чувствительностью и специфичностью и обеспечить возможность их применения для индивидуального подхода к тактике лечения и мониторингу.

Цель исследования. Повысить эффективность оценки риска опухолевой прогрессии при злокачественных новообразованиях на основе исследования факторов роста.

Материал и методы. Исследование проведено у 199 пациентов (33 – с лимфомами, 118, страдающих раком почки и 48 – со злокачественными глиомами. Группу контроля составили 30 клинически здоровых лиц. Тестирование сывороточного содержания тромбоцитарного (PDGF-AB), васкулоэндотелиального (VEGF-165) и трансформирующего (TGF- β_2) факторов роста выполнено до начала лечения методом ИФА. Данные обработаны непараметрическими методами статистического анализа и представлены как Me (Q1; Q3). Значимость различий оценивали по критериям Mann-Whitney, Kruskal-Wallis при $p < 0,05$.

Результаты. Исследование VEGF-165 и PDGF-AB у пациентов относительно их величины у здоровых лиц установило тенденцию к их увеличению. Уровень VEGF-165 у здоровых лиц составил 191,7 пг/мл, при лимфомах – 278,3 пг/мл, при раке почки – 217,0 пг/мл и при злокачественных глиомах – 169,9 пг/мл. Содержание PDGF-AB было равно – 6,3 нг/мл у здоровых лиц, 10,4 нг/мл при лимфомах, 4,5 нг/мл при раке почки и 9,5 нг/мл при злокачественных глиомах. Данные о концентрации TGF- β_2 показали значимые различия между здоровыми лицами и пациентами со злокачественными глиомами: 0,5 (0,4; 0,9)

нг/мл – у здоровых лиц и 0,9 (0,5; 1,5) нг/мл, $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,013$ – у пациентов со злокачественными глиомами. Установлена взаимосвязь TGF- β_2 с локализацией опухолевого процесса в сравниваемых группах пациентов, $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,016$. Выявлена ассоциация стадии рака почки с уровнем VEGF-165 ($\tau_{\text{Kendall}}=0,17$, $p<0,007$). Содержание VEGF-165 у пациентов со злокачественными глиомами коррелировало со степенью злокачественности опухоли ($\tau_{\text{Kendall}}=0,36$, $p<0,003$). Анализ результатов 1-летней выживаемости до прогрессирования с применением Log-rank критерия установил ее зависимость от уровней факторов роста – VEGF-165 ($p_{\text{log-rank}}=0,011$) и PDGF-AB ($p_{\text{log-rank}}=0,040$) у пациентов со злокачественными глиомами. Низкая выживаемость отмечена у пациентов со значениями VEGF-165, превышающими 150,0 пг/мл и PDGF-AB $\geq 7,5$ нг/мл. Высокие показатели выживаемости отмечены у пациентов со значениями VEGF-165 $<150,0$ пг/мл и PDGF-AB $<7,5$ нг/мл.

Заключение. Установленные различия в уровне факторов роста у здоровых лиц и онкологических пациентов различных локализаций опухоли могут служить дополнительными критериями вероятности опухолевой прогрессии.

*Прохорова В.И., Цырусъ Т.П., Державец Л.А., Готько О.В.,
Грицкова О.А.*

Оценка риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком молочной железы

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, заболеваемость рака молочной железы (РМЖ) неуклонно растет. В онкологической практике для определения прогноза РМЖ используется ряд клинико-морфологических критериев, включая степень злокачественности опухоли и объем поражения лимфатического аппарата, однако использование этих данных становится возможным только после хирургического этапа лечения. В этой связи попытки вовремя предсказать злокачественный потенциал опухоли и прогнозировать течение болезни не всегда успешны.

Имеется необходимость поиска и разработки новых чувствительных и специфичных методов оценки прогрессирования РМЖ. Предполагается, что изучение сывороточного содержания биологических опухолевых факторов, вовлеченных в формирование и прогрессирование опухолевого процесса при РМЖ, может помочь в решении этой проблемы.

В настоящее время известен ряд биологических факторов, называемых клеточными, тканевыми или биологическими маркерами, характеризующими индивидуальные особенности опухоли, специфику ее «биологического поведения» и регуляции. В многочисленных исследованиях продемонстрирована существенная прогностическая значимость маркеров, отвечающих за неоангиогенез, пролиферацию, апоптоз. Однако ни один из изучаемых показателей не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью при оценке риска опухолевой прогрессии при РМЖ. Наиболее адекватным может быть одновременное определение сочетания небольшого числа взаимодополняющих показателей минимально связанных между собой и максимально – с опухолевым ростом. Оптимальное сочетание молекулярных факторов может быть использовано для определения прогноза РМЖ и выработки индивидуального подхода к тактике лечения и мониторингу.

Цель. Оценка риска опухолевой прогрессии у пациентов, страдающих РМЖ на дотерапевтическом этапе.

Материалы и методы. Проведено определение сывороточных уровней топоизомеразы II α (TOP-2A), тимидилатсинтазы (TS), рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксметаллопротеиназы-9 (MMP-9) у 209 пациентов, страдающих РМЖ, до начала лечения. Обработка данных выполнена непараметрическими методами статистического анализа (Statistica 10.0).

Результаты. Установлено, что такие показатели, как HER2/neu и MMP-9 имеют высокую степень корреляции с опухолевой прогрессией и низкую между собой. Эти факторы в совокупности со стадией опухолевого роста использованы для разработки метода оценки опухолевой прогрессии на дотерапевтическом этапе. Метод осуществляется с помощью балльной системы посредством отнесения пациентов, страдающих РМЖ в группу с высокой и низкой вероятностью опухолевой прогрессии при суммировании балльных коэффициентов, присвоенных по уровню концентрации прогностически значимых лабораторных показателей – сывороточных уровней HER2/neu и MMP-9, а также стадии опухолевого процесса. Для включения анализируемых показателей в балльную систему каждому из трех значимых показателей присвоен балльный весовой коэффициент. При значениях, не превышающих пороговую величину, присваивается 0 баллов, при значениях выше пороговой величины – 1 и 2 балла. В частности, содержанию HER2/neu в сыворотке крови $\geq 15,7$ нг/мл присваивается 1 балл, HER2/neu $< 15,7$ нг/мл – 0 баллов; MMP-9 $\geq 1380,0$ нг/мл присваивается 2 балла; MMP-9 $< 1380,0$ нг/мл – 0 баллов; стадии РМЖ \geq III–IV

присваивается 2 балла; стадии РМЖ < I–II – 0 баллов. На основании суммирования балльных коэффициентов определяется группа вероятности опухолевой прогрессии РМЖ. При значении $Z \geq 3$ (3-5 баллов) пациент относится к группе с высокой вероятностью опухолевой прогрессии, при $Z < 3$ (0-2 балла) – к группе с низкой вероятностью опухолевой прогрессии. Точность (эффективность) предложенного метода составляет 82,0%, чувствительность – 65,2%, специфичность – 83,9%. **Заключение.** Предлагаемый метод позволит повысить оценку вероятности опухолевой прогрессии РМЖ на дотерапевтическом этапе и может быть использован в качестве дополнительного прогностического критерия при составлении индивидуальных схем противоопухолевой терапии. Разработанный метод имеет практическую значимость.

Прохорова Т.В.¹, Новожилова Е.С.², Латушко Т.В.¹, Сперанская Е.Ч.¹
Исследование оптических свойств сахарозаменителей природного происхождения

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

²УО «Могилевский государственный университет продовольствия»,
Могилев, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время широко известно, что избыточное потребление сахарозы, особенно при низкой физической активности приводит к тяжелым нарушениям углеводного и жирового обмена, способствует развитию кариеса, сахарного диабета, атеросклероза и других заболеваний. Постоянно растущий интерес к низкокалорийным и диабетическим продуктам вызывает необходимость поиска заменителей сахара, более полезных для здоровья человека и, вместе с тем, эквивалентных сахарозе по уровню сладости и другим характеристикам. Все чаще отдается предпочтение сахарозаменителям природного происхождения, таким как изомальт, фруктоза, олигофруктоза, сорбит, инулин и другие [1, 2].

Цель исследования. Изучить оптические свойства сахарозаменителей природного происхождения в сравнении с сахарозой для их дальнейшего применения в диетическом питании.

Материалы и методы исследования. В качестве материалов использовались водные растворы сахарозы и сахарозаменителей (сорбит, изомальт, олигофруктоза, инулин, фруктоза) различной концентрации. С помощью поляриметрического метода исследовали угол вращения 10%-х водных растворов сахарозаменителей. Рефрактометрическим методом при 20 °С определяли показатели преломления n водных растворов сахарозы и сахарозаменителей различной концентрации [3].

Результаты и выводы. Поляриметрическим методом выявлено, что исследуемые сахарозаменители, за исключением сорбита, являются оптически активными веществами. Угол вращения при температуре 20 °С и 40 °С составляет для изомальта 23 и -12,5 град. соответственно, а для олигофруктозы -12,9 и 27 град. соответственно. Рефрактометрическим методом при температуре 20 °С установлено, что показатели преломления n водных растворов сахарозаменителей с возрастанием их концентрации увеличиваются, причем сходно с растворами сахарозы. Так, для сахарозы уравнение описывающее зависимость показателя преломления от концентрации $n=0,0017C_{сах}+1,3308$ (коэффициент детерминации $R^2=0,9984$), для инулина $n=0,0019C_{ин}+1,3296$ ($R^2=0,9955$), для изомальта $n=0,0016C_{из}+1,3303$ ($R^2=0,9979$), для сорбита $n=0,0018C_{сорб}+1,3288$ ($R^2=0,9957$), для олигофруктозы $n=0,0018C_{олиг}+1,3302$ ($R^2=0,9967$), для фруктозы $n=0,0017C_{фр}+1,3309$ ($R^2=0,9985$).

Таким образом, исследуемые природные сахарозаменители, такие как изомальт, сорбит, инулин, олигофруктоза, фруктоза по оптическим свойствам близки к сахарозе, что позволяет использовать их в производстве продуктов питания диетического и функционального назначения.

Литература

- 1 Углеводы в пищевых продуктах / М.О. Полумбрик [и др.]. – Минск: ИВЦ Минфина, 2016. – 592 с.
- 2 Барковский Е.В., Ткачев С.В., Петрушенко Л.Г. Общая химия, Мн.; «Вышэйшая школа», 2013 г., стр. 146-167.
- 3 Изделия кондитерские, Методы определения влаги и сухих веществ: ГОСТ 5900-2014. – Введ. 2016-07-01. – М.: Стандартинформ, 2015. – 9 с.

Рудниченко Ю.А., Мелик-Касумов Т.Б.

Влияние различных типов кетогенной диеты на показатели обмена веществ крыс после развития экспериментальной модели эпилептического статуса

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием. Приблизительно у 30% пациентов с эпилепсией лекарственная терапия оказывается неэффективной. В качестве одного из способов лечения пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии может быть назначена кетогенная диета. В связи с этим актуальным представляется оценка побочных эффектов кетогенной диеты в условиях её применения при эпилепсии и судорожных состояниях.

Цель исследования – изучить возможные изменения в показателях обмена веществ в сыворотке крови крыс при соблюдении кетогенной диеты различного состава в норме и после моделирования эпилептического статуса.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар (n=48) массой 190-220 г. Выделены следующие экспериментальные группы: 1 группа – здоровые крысы на стандартном рационе (контроль); 2 группа – животные, у которых моделировали эпилептический статус и содержали на стандартном рационе; 3 группа – особи, которые находились на классической кетогенной диете (ККД); 4 группа – крысы, которых после эпистатуса содержали на ККД; 5 группа – животные, которые находились на кетогенной диете, богатой жирными кислотами со средней длиной цепи (модифицированная кетогенная диета, МКД); 6 группа – крысы, которых после эпистатуса содержали на МКД. Для моделирования эпилептического статуса использовали литий-пилокарпиновую модель. Длительность эксперимента во всех группах составила 3 недели. Кормление осуществляли ежедневно *ad libitum*. Состав корма для ККД соответствовал широко используемому в экспериментальных исследованиях стандартному корму #F3666 (BioServ, США). Корм для МКД дополнительно включал масло, богатое жирными кислотами со средней длиной цепи. Биохимические показатели оценивали в сыворотке крови с помощью соответствующих наборов фирмы «Диасенс» (РБ).

Результаты. В течение первой недели после эпистатуса животные группы 2 теряли в весе, в отдельных случаях отмечалась гематурия, через 3 недели после эпистатуса в этой группе отмечали достоверные отличия от контроля во всех анализируемых показателях: общий холестерин (ОХ) падал на 13%, триглицериды (ТГ) – на 7,5%, ХС ЛПВП – на 20%, общий белок (ОБ) – на 20%, глюкоза – на 17,5%. Кроме того, на 32% выросло содержание ХС ЛПНП. Отмеченные отличия объясняются вызванными эпистатусом патологическими изменениями в работе органов и систем организма.

У здоровых крыс ККД в течение 3 недель приводила к существенным изменениям в изучаемых показателях: ОХ вырос на 54%, ТГ – на 90%, ХС ЛПВП – на 16%, ХС ЛПНП – на 91%, ОБ – на 51%. В аналогичных условиях МКД приводила к менее существенным изменениям: отмечался только рост ХС ЛПНП на 29%. Таким образом, в условиях здорового организма классическая кетогенная диета приводила к более существенным изменениям липидного обмена.

В случае содержания животных на ККД в течение 3 недель после моделирования эпистатуса отмечался рост большинства показателей.

Значения при этом занимали промежуточное положение между показателями групп 2 и 3. Так, у этих животных по сравнению с контролем отмечено увеличение содержания ОХ на 22,5%, ТГ – на 35%, ХС ЛПНП – на 97%, ОБ – на 9%. В аналогичных условиях применение МКД после моделирования эпистатуса также приводило к изменению показателей: ОХ был повышен на 42,5%, ХС ЛПВП – на 35%, ХС ЛПНП – в 2,3 раза. При этом уровень ТГ и ОБ не отличался от контрольных значений.

Заключение. Эпистатус приводит к длительному снижению основных показателей обмена веществ в крови. У здоровых животных классическая кетогенная диета в течение 3 недель приводит к более существенным нарушениям в липидном обмене, чем модифицированная кетогенная диета. Применение различных кетогенных диет после эпиплептического статуса в разной степени приводит к увеличению основных показателей обмена веществ в крови. В целом эффекты модифицированной диеты в данном случае представляются несколько менее негативными.

Рутковская Ж.А., Котович И.Л., Таганович А.Д.

Использование N-ацетилцистеина для коррекции системы прооксиданты-антиоксиданты у новорожденных животных в условиях гипероксии

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

При выхаживании недоношенных новорожденных для развития легочной ткани и поддержания полноценного газообмена широко используется искусственная вентиляция легких с поддержанием высоких уровней парциального давления кислорода. Кислород, являясь мощным окислителем и источником свободных радикалов, может способствовать развитию «оксидативного стресса», который у новорожденных протекает на фоне недостатка антиоксидантных систем и служит одним из факторов повреждения ткани легкого и развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии и др. Для усиления систем антиоксидантной защиты новорожденных патогенетически оправдано использование антиоксидантов.

В настоящей работе для коррекции повреждений, вызванных длительной гипероксией, использовали N-ацетилцистеин (N-АЦ), который защищает клетки организма от влияния свободных радикалов как путем прямой реакции с ними, так и поставляя цистеин для синтеза глутатиона. Уровень содержания глутатиона в клетках организма во многом определяет устойчивость к окислительным воздействиям.

Цель исследования: изучить влияние N-АЦ на содержание продуктов окислительной модификации белков, глутатиона и активность глутатионпероксидазы в бронхоальвеолярной лаважной жидкости в условиях экспериментальной гипероксии.

Материал и методы исследования. В эксперименте использовали новорожденных морских свинок, которые находились на стандартном рационе вивария БГМУ, с соблюдением этических норм и правил проведения работ с лабораторными животными. Были сформированы несколько групп животных: 1 группа – интактные животные; 2 группа – интактные животные, которые получали ингаляционно N-ацилцистеин (250 мг/кг N-АЦ в 0,1 М фосфатном буфере, ингаляции проводили 1 раз в двое суток с помощью компрессорного небулайзера); 3 группа – животные, которые подверглись воздействию гипероксии (новорожденных животных помещали в плексигласовую камеру, где поддерживали концентрацию кислорода не менее 75% в течение 3 или 14 суток); 4 группа – животные, которые во время воздействия гипероксии получали ингаляционно N-ацилцистеин.

По окончании эксперимента животных наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг) и для исследования получали бесклеточный супернатант бронхоальвеолярной лаважной жидкости, в котором определяли активность глутатионпероксидазы, содержание восстановленного глутатиона и других SH-содержащих соединений, а также содержание карбонильных производных аминокислот в белках.

Результаты. Кратковременное воздействию гипероксии (3 суток) не оказывает влияние на содержание восстановленного глутатиона и других SH-содержащих соединений в бронхоальвеолярной лаважной жидкости новорожденных морских свинок. При увеличении продолжительности воздействия высоких концентраций кислорода до 14 суток содержание восстановленного глутатиона в бронхоальвеолярной лаважной жидкости резко снижается в 1,8 раза ($p < 0,005$) по сравнению с интактными животными. Активность глутатионпероксидазы также снижается: на 3 суток гипероксии – в 1,2 раза ($p < 0,005$) по отношению к контролю, а на 14 суток активность этого фермента в большинстве проб вовсе не определялась.

Под действием гипероксии в течении 3 и 14 суток увеличилось ($p < 0,005$) содержание карбонильных производных аминокислот в белках на 60% и 57% соответственно по сравнению с интактными животными.

У животных, которые получали N-АЦ в период длительного (14 суток) воздействия гипероксии, достоверно увеличилось содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы.

Содержание карбонильных производных аминокислот в белках также снизилось и достоверно не отличалось от контрольных значений. Таким образом, ингаляционное введение N-ацетилцистеина приводит к увеличению содержания SH-содержащих соединений, активности глутатионпероксидазы и к снижению уровня продуктов окислительной модификации белков в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у новорожденных морских свинок в условиях длительной гипероксии.

Е.Н. Саваневская

Импульсная активность в *Chorda tympani* при воздействии низкотемпературных раздражителей на рецепторы языка

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В формировании аппетита и восприятии пищи человеком и животными определяющую роль играет активность рецепторов, локализованных во вкусовых сосочках на поверхности языка. Процессы вкусовой рецепции остаются малоизученными, несмотря на возрастающее внимание исследователей к пищевому поведению и разработке новых способов контроля массы тела. Формирование и передача сигналов, наряду с другими мембранными процессами в рецептирующих клетках, зависят от разнообразных факторов, меняющих биофизические свойства липидного матрикса и мембранных белков. Одним из показательных примеров подобного влияния является воздействие температуры. Имеются классические публикации [1], в которых выявлено действие локального охлаждения волокон барабанной струны (*Chorda tympani*) на проведение импульсов. Работ по характеристике импульсации в этом нервном канале при охлаждении рецептивного поля – вкусовых сосочков – в литературе не обнаружено. Целью исследования стало выявление характера импульсной активности барабанной струны при действии замороженной воды на рецепторы языка.

Материалы и методы. Острые опыты проводились на 10 белых лабораторных крысах обоего пола массой 250–400 г, внутрибрюшинно наркотизированных уретаном (1 г/кг). Барабанная струна перерезалась дистально и лигировалась с целью исключения вклада эфферентов в общую реактивность. Далее нерв под вазелиновым маслом помещался на биполярный хлорсеребряный электрод. С помощью аппаратно-программного комплекса «Нейрон-Спектр 4» (ООО «Нейрософт», РФ) осуществлялась регистрация поступающего сигнала.

В качестве раздражителя на поверхность языка подавался кусок льда начальной температуры –10 °С неправильной формы массой около 0,5

г, затем рот закрывали. При осуществлении контрольных записей в ротовую полость помещался равный по массе ватный тампон. Доминирующая частота регистрируемого сигнала определялась каждые 15 с регистрации.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что аппликация на язык кускового льда исходной температурой -10°C оказывает ингибирующее влияние на импульсную активность *Chorda tympani*. Так, уже на первой минуте регистрации наблюдалось некоторое, еще не достоверное, снижение частоты импульсации до $10,3 \pm 2$ имп./с относительно $13,1 \pm 2,8$ имп./с в контроле ($p=0,13$). Минимальное значение уровня активности афферентных волокон в $6,7 \pm 0,9$ имп./с ($p=0,02$) было достигнуто на второй минуте регистрации. Далее по мере таяния льда происходило возвращение частоты импульсации к исходному уровню.

В исследованиях целого мозга, проведенных нами ранее [2] посредством электроэнцефалографии, также было зафиксировано снижение фоновой активности коры больших полушарий человека при предъявлении на язык кускового льда. Оно наблюдалось преимущественно в области центральной борозды.

Заключение. Таким образом, выявлено, что под действием низких температур на поверхность языка происходит снижение реактивности барабанной струны, что проявляется во временном падении частоты импульсации в ее афферентных волокнах. Ввиду концентрации большинства температурных афферентов в составе тройничного нерва вероятно, что указанный эффект не связан с активацией терморцепторов языка. Вероятным следствием указанных процессов является снижение поверхностной активности коры полушарий мозга, обнаруженное в исследованиях на человеке.

Литература

1. Ogawa, H. Multiple sensitivity of chorda tympani fibres of the rat and hamster to gustatory and thermal stimuli / H. Ogawa, M. Sato, S. Yamashita // J Physiol. – 1968. – Vol. 199, № 1. – P. 223–240.
2. Саваневская, Е. Н., Чумак, А. Г. Электрофизиологические корреляты активности орбито-фронтальной коры мозга в процессе сенсорной рецепции сладкого / Е. Н. Саваневская, А. Г. Чумак // Новости медико-биологических наук. News of biomedical sciences. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 16–22.

Свойства планковского излучения водных растворов

ФГБУН Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова
РАН, Фрязино, Российская Федерация.

Предложен комплексный метод исследования биологических и водосодержащих сред путем определения свойств их электромагнитных полей в сверхвысокочастотном (СВЧ) и миллиметровом (ММ) диапазоне длин волн на основе определения физических параметров вынужденного излучения (радиоотклика) на внешнее электромагнитное поле и статистических параметров планковского излучения, таких как Фурье-спектры и фазовые портреты. Продемонстрирована возможность определения физических, химических и биомедицинских параметров живых и водосодержащих субстанций и описан способ идентификации составов растворов при комплексном исследовании их электромагнитных полей до воздействия и после воздействия внешнего электромагнитного излучения (ЭМИ). Сделан вывод о применимости предложенного метода для исследования особенностей биологических организмов и идентификации растворов веществ различной природы.

Задача определения особенностей живых систем и идентификации исследуемых водных сред с точки зрения определения как состава растворённых веществ, так и их концентраций является одной из первостепенных задач, стоящих перед современной наукой. Теория генерации радиоотклика на внешнее ЭМИ, по всей видимости, в состоянии указать однозначное решение по определению состава водных растворов.

Цель настоящей работы – дать описание метода определения физических свойств ЭМИ водосодержащих сред и растворов веществ путем определения количественных и статистических параметров их планковского ЭМИ.

ЭМИ живых организмов и растворов веществ в свободном состоянии являет собой электромагнитное излучение водных свободных или связанных осцилляторов со случайной временной радиояркостной характеристикой, в общем случае хаотически меняющейся во времени. При внешнем воздействии ЭМИ, благодаря поляризации молекулы воды и механизму генерации радиоотклика на внешнее ЭМИ, возможно частичное упорядочивание молекул воды, которое может сказываться и после воздействия внешних электромагнитных полей.

Изменение в макромолекуле воды проявляется в изменении статистических свойств планковского ЭМИ исследуемого объекта, которое на первый взгляд является просто белым шумом. Однако статистические

характеристики, которыми являются Фурье-спектр радиояркой характеристики ЭМИ и сопутствующие Фурье-спектру математические объекты, такие как фазовые портреты во множестве параметрических пространств системы, полученные с помощью высокочувствительных радиометров, могут с высокой степенью вероятности указать характер воздействия ЭМИ и химический состав исследуемых водосодержащих сред.

Экспериментально показана значимость эффекта изменения параметров вынужденного ЭМИ, или радиоотклика, при действии ЭМИ на водные растворы веществ и живые организмы. Установлены основополагающие параметры радиоотклика, отвечающие физическим, химическим и медико-биологическим свойствам исследуемых биологических субстанций и водосодержащих веществ. Сделан вывод о том, что набор табличных значений установленных параметров радиоотклика всего многообразия частотных диапазонов сможет служить отправной точкой для определения биологических свойств живых организмов и химических составов водосодержащих субстанций.

Предложен метод определения водосодержащих и живых сред путем определения статистических свойств их планковского ЭМИ. Экспериментально показано изменение Фурье-спектров и фазовых портретов в пространстве определяющих параметров временной реализации радиояркой характеристики после воздействия на образец ЭМИ.

Предложенные методики определения значимых параметров вынужденного ЭМИ, или радиоотклика, на внешнее ЭМИ и статистических свойств их планковского излучения позволяют, при учете эффекта Казимира, определять физические, химические и медико-биологические свойства изучаемых живых и водосодержащих объектов.

Савельев С.В., Морозова Л.А.

Фармакологические препараты биологического происхождения нового поколения

ФГБУН Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова
РАН, Фрязино, Российская Федерация

В работе на основе экспериментальных данных показано, что предварительное, перед применением облучение миллиметровым (ММ) и терагерцовым (ТГц) излучением фармакологического препарата биологического происхождения «Пантовегин» приводит к повышению эффективности его действия. Установлено, что ТГц излучение обладает более активным по сравнению с ММ действием на препарат «Пантовегин».

Воздействие ММ и ТГц излучения нетепловой интенсивности на живые объекты широко изучается и применяется на практике как средство альтернативной и восстановительной медицины. Результаты воздействия разносторонни и повторяемы. Но методики исследования действия механизмов электромагнитного излучения (ЭМИ) обычно ограничены тем, что опытный живой объект состоит из великого множества сложных химических составляющих, и выделить конкретную составляющую, которая и ответственна за рассматриваемый отклик на воздействие, чрезвычайно трудно. Поэтому наиболее перспективным направлением в решении поставленной задачи предлагается рассмотреть результат действия на живой объект заранее облучённой субстанции. При этом субстанция должна быть получена из живого организма, частью которого она являлась.

Препарат «Пантовегин», широко применяемый в восстановительной медицине, является белковосодержащим препаратом, изготовленным на основе крови алтайских оленей-маралов, взятой в определённый период. Субстанция препарата создана на основе обширного спектра белков и содержит большой набор минеральных веществ, аминокислот, развитую липидную фракцию, пептиды и нуклеиновые кислоты. Основное действие препарата на биологический организм состоит в воздействии белковой фракции на гомеостаз живого организма в результате образования новой биологической структуры «белок – живая клетка биологического организма».

В наших опытах показано, что предварительное облучение препарата «Пантовегин» ММ и ТГц излучением приводит к более интенсивному и долговременному его действию на живую субстанцию. В качестве экспериментального материала использовалась популяция одноклеточных, содержащихся в водопроводной воде. Разработанная методика эксперимента гипотетически базировалась на возможности фиксации отклика системы «вода – популяция простейших» в виде изменения параметров водной среды при внешнем воздействии ЭМИ.

Проведённые опыты показывают, что предварительная, перед применением, экспозиция ММ и ТГц излучением белковосодержащего препарата «Пантовегин» приводит к изменению его свойств. Воздействие препарата становится более активным, действие его способствует стабилизации гомеостаза живых организмов при внешних воздействиях. Облученный препарат «Пантовегин» с экспозицией 60 минут сохраняет свои нетрадиционные свойства не менее чем 240 минут. Препарат «Пантовегин» может служить носителем действия ЭМИ ММ и ТГц диапазонов длин волн. Воздействие облучённого ЭМИ препарата на систему «популяция простейших – вода» говорит о том, что действие

белковосодержащих лечебных средств биологического происхождения на живые организмы можно изменить (усилить или сделать более разносторонними) с помощью воздействия на них ЭМИ. Стоит отметить, что действие препарата «Пантовегин» при облучении ТГц ЭМИ более эффективно, чем при облучении ММ излучением.

Облученный ЭМИ ММ и ТГц диапазонов препарат «Пантовегин» может передавать это воздействие живым организмам в течение длительного промежутка времени, составляющее не менее 4 часов.

Это означает, что применение белковосодержащих препаратов биологического происхождения, подвергшихся облучению ЭМИ ММ и ТГц диапазонов длин волн, может быть целенаправленно использовано при комплексной лечебной и восстановительной терапии для оптимизации биохимических показателей организма, повышения резервных возможностей и оказания неспецифического стимулирующего действия.

Сакович Т.Н.

Спектральный анализ кардиологических временных рядов с применением различных оконных функций

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Анализ variability ритма сердца начал развиваться в начале 60-ых годов. Современные кардиографы позволяют не просто записывать информацию, представляя ее графически в виде электрокардиограммы, но получать данные для анализа в виде файлов, содержащих информацию о временных интервалах между R – зубцами. R-R интервалы образуют временные ряды, характеризующиеся периодической структурой и наличием обязательной случайной компоненты. Для расшифровки спектра данных используют классический спектральный анализ Фурье. Однако применение этого метода к реальным данным часто приводит к неразрешимым проблемам, связанным с ограниченностью исследуемых временных рядов и наличием неизбежной случайной компоненты. Периодограммы теряют свою разрешающую способность, что приводит к сложности выделения спектральных составляющих.

Целью исследования является улучшение качества периодограммы, построенной для кардиологических временных рядов за счет применения оконных функций с различными параметрами.

Материалы и методы исследования. Один из методов получения более состоятельной периодограммы является метод ее сглаживания, основанный на применении некоторой весовой функции, которая по-

лучила название окна просмотра. Сегодня мы сталкиваемся с широким многообразием оконных функций и часто исследователю сложно определиться с выбором нужной. Приведем основные характеристики, которые следует учитывать при выборе окна просмотра данных:

- *Коэффициент ослабления оконной функции;*
- *Ширина главного лепестка спектра;*
- *Максимальный уровень боковых лепестков;*
- *Коэффициент эффективности [1].*

Результаты и выводы. Для проведения спектрального анализа кардиологических временных рядов были выбраны три оконные функции с разными показателями эффективности: окно Хемминга, Окно Барлетта и окно Блэкмана-Наталла. При проведении спектрального анализа применительно к кардиологическим временным рядам (R-R интервалам), параллельно строили периодограммы, сглаженные указанными выше окнами просмотра данных. Было исследовано 10 временных рядов. Приведем пример описания полученных результатов.

Временной ряд № 7019. Женщина, 46 лет. Выраженная брадикардия в течение всего времени наблюдения. Средняя частота сердечных сокращений днем – 62, ночью – 52. Циркадный индекс 1.13. График периодограммы обнаруживает частоту, равную 0.01 Гц и возможную частоту в диапазоне от 0.3 до 0.35 Гц. Точно определить сложно, поскольку δ -всплеск на частоте временного ряда перестал быть таковым и размылся до диапазона. Графики периодограмм, полученные с применением оконных функций имеют свои особенности. β параметр оконной функции по модулю самым большим был у окна Блэкмана-Наталла, именно это окно максимально уменьшило амплитуду значений периодограммы. Поскольку по характеристикам данное окно является окном низкого разрешения, то на графике периодограммы вообще утрачивается возможность обнаружить частоту в диапазоне от 0.3 до 0.35 Гц. Периодограммы Хемминга и Барлетта позволяют увидеть частоту 0.35 Гц, однако на них также выделяется всплеск на частоте 0.23 Гц.

Когда исследователь имеет дело с анализом реальных данных, у которых неизбежно присутствуют шумовые составляющие, может наблюдаться непостоянство спектра, следует подходить к спектральному анализу шире, дополняя его возможности вспомогательными математическими механизмами: сглаживание оконными функциями, проведение анализа на ограниченных временных подинтервалах, для выявления динамики спектра или применения более мощного математического аппарата, такого как вейвлет-преобразование. Практика построения периодограмм, сглаженных различными окнами, для кардиоло-

гических временных рядов, показывает, что полученные периодограммы становятся менее изрезанными, отвечают своим спектральным характеристикам, позволяют обнаруживать частоты исследуемых данных.

Литература

1. Сакович Т.Н. Спектральный анализ на ограниченном промежутке времени. Принципы выбора оконной функции / Т.Н. Сакович // Инновационные технологии обучения физико-математическим и профессионально-техническим дисциплинам: мат. XII междунар. науч.- практ. интернет-конф.- Мозырь, 2020 – С. 258-261

Семёнов И.О., Чиркин А.А.

Биоинформатическое исследование сигнальных путей апоптоза у человека и легочного пресноводного моллюска

УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова», Витебск, Республика Беларусь

Ранее было показано, что степень гомологии протеолитических ферментов апоптоза воспалительной каспазы 1, эффекторных (экзекуторных) каспаз 3, 7 и инициаторной каспазы 8 у человека и моллюска *Biomphalaria glabrata* составила 28,6, 50,4, 30,1 и 40,0%, соответственно [1]. Все каспазы синтезируются в неактивной форме и активируются инициаторными каспазами путем ограниченного протеолиза. Инициаторные каспазы активируются специальными белковыми комплексами (апоптосомами, PIDD-осомами, DISC). Эти результаты демонстрируют наличие среднего уровня гомологии каспаз человека и легочного пресноводного моллюска, играющих важную роль в процессах развития, поддержании клеточного гомеостаза и реакциях клеток на патогенны посредством запрограммированных типов гибели клеток (апоптоз, пироптоз, некроптоз). Последнее обосновывает возможность использования тканей моллюсков для биотехнологических и биофармацевтических исследований субстанций для человека. В то же время остается не исследованным вопрос о гомологии белковых компонентов сигнальных путей апоптоза человека и легочных пресноводных моллюсков. Выявление гомологичных сигнальных механизмов апоптоза между человеком и пресноводными легочными моллюсками может быть полезно для поиска путей подавления опухолевого роста и возможного рассмотрения данных организмов как моделей оптимизирующих доклинические исследования при разработке новых противоопухолевых субстанций.

Цель – сравнить сигнальные пути апоптоза у человека и пресноводного легочного моллюска *Biomphalaria glabrata* путём выявления гомологии между их белками, участвующими в сигналинге.

Материалы и методы: в работе рассматривались белки рецепторно-зависимого (внешнего) и митохондриального (внутреннего) сигнальных путей. Поиск и отбор аминокислотных последовательностей осуществлялся в базе данных Uniprot <https://www.uniprot.org> и NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Поиск гомологичных последовательностей для моллюсков осуществлялся на сервере <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> при помощи ресурса BLAST. Парное выравнивание и сравнение последовательностей человека и моллюсков выполнено в программе MEGA 5.2.

Результаты и выводы. В результате исследования рецепторно-зависимого сигнального пути человека и моллюска были установлены сходные уровни гомологии для рецепторов суперсемейства TNF CD95 – 28,95%, CD120a – 28,45%. Лиганд рецептора CD95- CD95L оказался гомологичным на 28,33%. Такой относительно низкий уровень гомологии белков внешнего пути запуска апоптоза связан, вероятно, с большими различиями в спектре управляющих лигандов человека и моллюсков.

При сравнительном анализе митохондриального сигнального пути были установлены следующие степени гомологии для апоптоз-индуцирующего фактора 1 митохондриального (AIFM1) – 59,55%, для цитохрома *c* – 81,55% и для белка p53 – 33,69%. Эти данные означают, что внутриклеточный путь запуска апоптоза в высокой степени близок в клетках млекопитающих и моллюсков.

Регуляторные белки семейства Bcl-2 оказались гомологичными в средней степени: индукторы апоптоза – BAX – 35,43%, BAK – 37,93%; репрессоры апоптоза – Bcl-2 – 37,93%, Bcl-W 32,80%. При попарном выравнивании аминокислотных последовательностей белков была выявлена высокая частота совпадений сайтов связывания, что может свидетельствовать о выполнении ими однотипных функций. Таким образом, можно сделать заключение об относительно высокой степени консерватизма белков, участвующих в запуске и реализации процессов запрограммированной гибели клеток человека и легочных пресноводных моллюсков, что позволяет рассматривать их как потенциальных модельных организмов для биофармацевтических исследований биологически активных субстанций для человека.

Литература

1. Семенов И.О., Чиркин А.А. Биоинформатический анализ ферментов ограниченного протеолиза человека и легочных пресноводных моллюсков / Матер. 72-й Региональной научно-практич. конф. преподавателей, научных сотрудников и аспирантов. Витебск, 20 февраля 2020 г. / Редкол. И.М. Прищепа (гл. ред.) [и др.] / Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова. – С. 82-84.

Влияние пищевых привычек студентов на показатели кислотно-щелочного состояния ротовой жидкости

ФГБОУВО «Кировский государственный медицинский университет»
МЗ РФ, Киров, Российская Федерация

Актуальность. Питание студентов в силу высоких учебных нагрузок, ряда бытовых факторов не всегда организовано должным образом: нарушаются и режим питания, и сбалансированность рациона. В том случае, когда данные нарушения проявляются систематически, можно говорить о формировании негативных пищевых привычек. В связи с этим требуется уточнить характер влияния пищевых привычек на кислотно-щелочное состояние полости рта. Уровень рН, в свою очередь, влияет на выполнение комплекса функций ротовой жидкости, поддерживая здоровье полости рта.

Цель исследования: выявить влияние пищевых привычек на кислотно-щелочное состояние ротовой жидкости студентов.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняло участие 42 студента первого курса в возрасте 17–25 лет. Для испытуемых было проведено анкетирование, в ходе которого выявлялись пищевые привычки по критериям: периодичность приемов пищи, типичное соотношение растительной и животной пищи в рационе, доля в рационе свежих (не подвергавшихся термической обработке) овощей и фруктов, доля в рационе продуктов, богатых легкометаболизируемыми углеводами; частота употребления кофе, сильногазированных напитков; прием витаминно-минеральных комплексов. Забор ротовой жидкости проводили в утренние часы путем сплевывания натошак в чистые пробирки. Биохимический анализ проводился в надосадочной жидкости после центрифугирования. Определялось содержание глюкозы, лактата методом колориметрирования, а также измерялся уровень рН. Содержание глюкозы и лактата является косвенным показателем кислотно-щелочного состояния полости рта, поскольку их метаболизм сопряжен с повышением кислотности ротовой жидкости. Статистический анализ проводился путем однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в программе SPSS 21.0.

Результаты. По итогам анкетирования были выявлены типичные негативные пищевые привычки: нерегулярность приемов пищи (52,3% опрошенных); высокая частота употребления пищи, богатой легкометаболизируемыми углеводами (47,6%); высокая частота употребления сильногазированных напитков (42,9%). Также для данного исследования значимо, что на момент исследования 26,2% респондентов принимали витаминно-минеральные комплексы.

В ходе анализа биохимических показателей ротовой жидкости выявлено, что уровень рН у всех участников исследования находится в пределах нормы (от 6,5 до 7,2), средний показатель составил $6,9 \pm 0,23$. Средний показатель содержания глюкозы в ротовой жидкости участников исследования составил $0,147 \pm 0,014$ ммоль/л; средний показатель содержания лактата - $0,258 \pm 0,029$ ммоль/л.

Однофакторный дисперсионный анализ установил статистически достоверное влияние наличие упорядоченного режима питания на снижение уровней глюкозы ($p \leq 0,05$), лактата ($p \leq 0,01$), повышение уровня рН ($p \leq 0,01$). Прием витаминно-минеральных комплексов достоверно влияет на снижение уровня лактата ($p \leq 0,05$), повышение уровня рН ($p \leq 0,01$). Высокая частота употребления пищи, богатой легкометаболизирруемыми углеводами, а также употребления сильногазированных напитков достоверно повышают уровни глюкозы ($p \leq 0,05$), лактата ($p \leq 0,01$), снижают уровень рН ($p \leq 0,01$). Также установлена достоверность влияния на показатели кислотно-щелочного состояния ротовой жидкости регулярности употребления свежих овощей и фруктов (уровень $p \leq 0,05$ для содержания лактата, рН). Не получено статистической достоверности при оценке влияния на показатели кислотности таких факторов питания, как частота употребления кофе, соотношение растительной и животной пищи.

Выводы. Таким образом, по результатам факторного анализа установлен характер влияния различных пищевых привычек на кислотно-щелочное состояние полости. Подтверждено благоприятное влияние таких факторов, как упорядоченный режим питания, прием витаминно-минеральных комплексов, свежих овощей и фруктов. Для показателей пищевых привычек установлено сходное влияние на содержание лактата и рН, что позволяет судить о вкладе процессов анаэробного гликолиза на уровень кислотности ротовой жидкости.

*Соколовский О.А.¹, Урьев Г.А.¹, Мурзич А.Э.¹, Пархоменко И.Н.²,
Власукова Л.А.², Камышан А.С.³, Комаров Ф.Ф.³*

Исследование минерального профиля тканей производной эпидермиса и костной структуры при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедра

¹РНПЦ травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

³НИУ «Институт прикладных физических проблем» им. А.Н. Севченко» БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Деформирующий артроз тазобедренного сустава (коксартроз), а также асептический некроз головки бедренной кости являются одними из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, приводящие к наиболее серьезным последствиям. Причинами коксартроза являются инволюционные процессы в синовиальной жидкости и покрытых гиалиновым хрящом суставных поверхностях (вертлужная впадина, головка бедренной кости). Асептический некроз тазобедренного сустава развивается при нарушении кровоснабжения костной ткани, что приводит к её гибели. Для диагностики коксартроза и асептического некроза обычно применяются следующие методы: рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, сцинтиметрия. Однако эти методы являются только методами визуализации, основанными на определении плотности кости, и не отражают химический состав костной ткани. Такая диагностика обычно позволяет выявить поздние стадии заболевания с фрагментарностью или деформацией головки бедренной кости. Для диагностических целей на ранних стадиях заболевания, а также для оценки риска переломов и проверки эффективности лечения, знание химического состава костной ткани может быть более эффективным.

Материалы и методы. В данной работе элементный состав костной ткани был исследован методом протон-индуцированного рентгеновского излучения (PIXE). Этот спектроскопический метод уже применялся для анализа макро- и микроэлементов в костной ткани. Однако для изучения фазового состава костной ткани на молекулярном уровне данный метод не подходит. Одним из многообещающих экспрессных, неразрушающих, бесконтактных оптических методов исследования биохимического состава и изменений молекулярной структуры кости и хряща является спектроскопия комбинационного рассеяния света (КРС), применяемая и в данном исследовании.

В качестве объектов исследования были использованы срезы костной ткани, взятые у пациентов (мужчин и женщин в возрасте от 51 до 69 лет) с клиническими проявлениями коксартроза и асептического некроза головки бедра при проведении эндопротезирования, а также ногти и волосы данных пациентов и здоровых людей.

Результаты. Было проведено сравнение элементного и фазового состава костной ткани, вырезанной из шейки бедра (относительно жизнеспособная ткань) и головки бедра (пораженная ткань) методами характеристического рентгеновского излучения и спектроскопии комбинационного рассеяния света. Было показано, что концентрации P и Ca в шейке выше, чем в головке бедренной кости, пораженной коксартрозом. В случае асептического некроза головка бедренной кости демонстрирует более высокую концентрацию P и Ca, чем шейка. Соотношение «минерал/коллаген» увеличивается и уменьшается при переходе от шейки к головке в случае асептического некроза и коксартроза соответственно.

Выводы. Выявлена корреляция структурных особенностей кератиновой структуры ногтей и волос со структурой костной ткани бедренной кости. Разработанная методика, на основе спектроскопии комбинационного рассеяния, представляется перспективным диагностическим инструментом для ранней диагностики коксартроза и асептического некроза.

Старовойтова С.А.

Метабиотики – как химический аналог пробиотиков

Национальный университет пищевых технологий, Киев, Украина

Актуальность. Хотя история использования живых пробиотиков не выделяет ни одной области, вызывающей серьезную обеспокоенность, последнее время все чаще публикуются экспериментальные данные о неблагоприятных эффектах и неопределенности в отношении уровня их риска. Это требует новых альтернативных подходов в профилактике и лечении патологических состояний, связанных с дисбалансом микробиоты хозяина. Метабиотики, метаболические вещества, вырабатываемые пробиотическими организмами, могут решить эту проблему.

Цель. Целью данной работы является на основе проведенной работы показать преимущества для профилактики и терапии различных патологических состояний хозяина эволюционно новым поколением пробиотиков – метабиотиками.

Материалы и методы исследования. Проведен метаанализ нового направления в технологии пробиотиков – создании и поиске метабио-

тиков, а также обобщены их основные свойства, характеристики и механизмы действия на организм хозяина. Используются базы данных: PubMed, Elsevir, EBSCO.

Результаты и выводы. Метабиотики – это структурные компоненты пробиотических микроорганизмов и / или их метаболитов и / или сигнальных молекул с известной химической структурой. Метабиотики могут влиять на метаболические и сигнальные пути микробиома и / или человека, оптимизируя состав и функцию местной микробиоты и специфической для хозяина физиологии, иммунитет и нейрогормонобиологию, а также регулировать метаболические и / или поведенческие реакции, связанные с активностью микробиоты хозяина. Различные пробиотические штаммы могут стать источником метаболических веществ.

Метабиотики имеют определенные преимущества перед классическими пробиотиками: - определенная химическая структура и дозировка; - безопасность; - длительный срок хранения.

Кроме того, метабиотики обладают лучшими способностями всасывания, метаболизма, распределения и выделения по сравнению с классическими пробиотиками на основе живых микроорганизмов. Метабиотики проявляют широкую ингибирующую активность в отношении различных видов патогенов. Метабиотические вещества содержат различные метаболиты и сигнальные молекулы, которые проявляют широкий антибактериальный спектр и иммуномодулирующее действие.

Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника. Метабиотики характеризуются высокой биодоступностью, не вступают в конфликт с собственной микробиотой, начинают работать, как только попадают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

К метабиотикам относятся различные низкомолекулярные молекулы с разнообразными химическими проявлениями. Основные виды метабиотиков можно классифицировать следующим образом: 1. Метаболические молекулы: аминокислоты, органические кислоты, витамины, антимикробные соединения, различные ферменты, коротко углеводные волокна; 2. Сигнальные молекулы: полиамины, гормоны, различные простые молекулы (CH₄, H₂, S, NO, CO), микроРНК, аутоиндуктор-2; 3. Молекулы имеющие как специфическую структуру, так и функцию: иммуномодуляторные молекулы (ИЛ-10, ИЛ-17), цитокины, фактор некроза опухоли – α , лиганды арилуглеводородных рецепторов, функции связанные с молекулярными повреждениями.

Анализ генома пробиотиков и его последующая функциональная характеристика (пробиогеномика), предоставили захватывающие новые возможности для идентификации метабиотических компонентов, которые отвечают за влияние на физиологию и иммунную функцию их соответствующего хозяина. Появление инструментов биоинформатики и подходов системной биологии постоянно используется для понимания детального механизма биоактивных соединений и их взаимосвязи с кишечной микробиотой. Более поздние технологические попытки секвенирования с высокой пропускной способностью из метабеномного и мета-транскриптомного секвенирования показывают функциональную связь пробиотиков и кишечного микробиома хозяина. Детальное понимание инициирования молекулярного диалога поверхностно-ассоциированных протеомов интенсивно исследовалось с помощью недавно разработанных неинвазивных инструментов, таких как методы метапротеомики, а также многие другие.

Эти подходы обещают расширить знания в области метабиотики, предоставляя возможности для разработки терапевтических подходов.

Степин С.Г.¹, Журба В.А.², Гласкович А.А.², Дикусар Е.А.³

Потенциальные лекарственные средства пероксидной природы

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

²Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, Витебск, Республика Беларусь

³ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Органические пероксиды являются довольно редкими, но перспективными лекарственными средствами. Пероксид бензоила используют для лечения ряда кожных заболеваний. Впервые его использовали для лечения акне в 1920 г, а повсеместное использование пероксида бензоила началось в середине 60-х годов прошлого века. Пероксид бензоила превосходит по эффективности большинство антибиотиков. В отличие от антибиотиков, бактерии не могут приобретать резистентность к нему [1]. Первым органическим пероксидом растительного происхождения, нашедшим применение в медицине в качестве антигельминтного средства, стал аскаридол, который был выделен из мари душистой.

Китайский биолог Ту Юю выделила органический пероксид артемизинин из полыни однолетней и с успехом использовала его для лечения малярии [2]. Артемизинин превосходит по эффективности все известные антималярийные средства и настолько безопасен и нетоксичен

чен, что его можно использовать для лечения беременных женщин и маленьких детей. В 2015 г Ту Юю за разработку артемизинина получила Нобелевскую премию в области медицины и физиологии. Артемизинин также используют для лечения рака. Получены положительные результаты при лечении коронавируса экстрактами полыни однолетней и артемизенином.

Цель настоящей работы заключалась в поиске новых потенциальных лекарственных средств пероксидной природы и исследованию их бактерицидной активности. В качестве объектов исследования использовали промышленные пероксиды: пероксид лауроила и *трет*-бутилпербензоат.

Материалы и методы исследования. Пероксид лауроила ТУ 6–05–1998–85, *трет*-бутилпербензоат ТУ 6–05–1997–85, пероксид бензоила ТУ 24-032-52470175-2003.

Испытания бактерицидной активности проводили на следующих культурах: кишечная палочка *Escherichia coli*, стафилококк золотистый *Staphylococcus aureus*, эпидермальный стафилококк *Staphylococcus epidermidis*, стрептококк *Streptococcus pyogenes*. Для исследования бактерицидной активности применяли 10%-ные образцы пероксидов в полиэтиленгликоле (ПЭГ-400).

Результаты и обсуждение. Известно, что многие органические пероксиды, например, пероксид бензоила, являются неустойчивыми и взрывоопасными соединениями и могут разлагаться при хранении, что снижает содержание активного вещества в лекарственных формах. Несмотря на высокую иницирующую активность пероксида лауроила, его разложение идет без пламени и звука, а его токсичность гораздо ниже, чем у пероксида бензоила. *Трет*-бутилпербензоат также менее взрывоопасен и токсичен по сравнению с пероксидом бензоила [3].

Бактерицидная активность пероксида лауроила в отношении кишечной палочки равна активности пероксида бензоила. Антибактериальная активность пероксида лауроила по отношению к стафилококку золотистому, эпидермальному стафилококку и стрептококку *Streptococcus pyogenes* практически не отличается от активности пероксида бензоила.

Трет-бутилпербензоат несколько уступает по антибактериальной активности пероксиду бензоила и пероксиду лауроила в отношении кишечной палочки, стафилококку золотистому и эпидермальному стафилококку. Однако его активность по отношению к стрептококку *Streptococcus pyogenes* выше, чем у пероксида лауроила и пероксида бензоила.

Заключение. Предложенные нами для замены известного пероксида бензоила: пероксид лауроила и *трет*-бутилпербензоат являются новыми, более термоустойчивыми и менее токсичными, эффективными потенциальными лекарственными средствами с бактерицидной активностью и могут быть использованы в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения кожных заболеваний.

Литература

1. Аспекты патогенеза и современной терапии акне /А.А. Кабанов [и др.]// Лечащий врач. – 2016. –№11. – С. 30-33.
2. Klayman, D. Quingaosu (Artemisinin): An antimalarial Drug from China/ D. Klayman//Science. – 1985. – V. 228. –P.1049-1055.
3. Антоновский, В.Л. Органические перекисные инициаторы/ В. Л. Антоновский. – М.: «Химия», 1972. – 448 с.

Сутягин А.А., Вайсман В.О.

Синтез и молекулярное связывание фенилэтиламина

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск, Российская Федерация

β -фенилэтиламин – биогенный амин, исходное соединение для синтеза в организме дофамина и адреналина. Как лекарственный препарат, он применяется при лечении неврологических дисфункций и поведенческих расстройств. В организме вещество подвергается быстрой ферментативной трансформации под действием моноаминоксигеназы, N-метилтрансферазы и допамин- β -гидроксилазы, обуславливая краткий период полураспада амина (6-16 мин.) и понижение фармакологического действия экзогенного препарата [2].

Защита от ферментативного воздействия и повышение биодоступности экзогенного препарата может быть достигнута путем инкапсуляции препарата внутрь полости молекулы – хозяина. В качестве такого соединения может быть использован β -циклодекстрин – циклический олигосахарид, хорошо зарекомендовавший себя для данных целей благодаря наличию внутренней гидрофобной полости и набора гидроксильных групп, обрамляющих полость [1].

Целью работы является изучение возможности связывания β -фенилэтиламина молекулой β -циклодекстрина.

На первом этапе проведен направленный синтез β -фенилэтиламина двумя путями: и декарбоксилированием натриевой соли фенилаланина.

Первый путь – восстановлением фенилацетонитрила проводили в водно-спиртовом растворе боргидридом натрия при двукратном мольном избытке восстановителя. После экстракции при стоянии на возду-

хе вещество быстро твердеет, переходя в карбонат фенилэтиламина. Выход продукта составил 47%.

Синтез по второму пути проводили путем декарбоксилирования, сплавляя натриевую соль фенилаланина с двукратным мольным избытком гидроксида натрия. Выход продукта составил 43%.

Структура полученных соединений подтверждена методом спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H . Спектры регистрировали на приборе JEOLCX-400 на частоте 399.78 МГц относительно сигнала тетраметилсилана в дейтерированном диметилсульфоксиде. В спектре полученного соединения фиксируются сигналы протонов всех групп фенилэтиламина. В спектре соединения, получаемого по второму способу, помимо сигналов протонов фенилэтиламина наблюдаются дополнительные сигналы протонов 3,6-дибензилпиперазин-2,5-диона – продукта конденсации фенилаланина.

Для получения соединения включения амина с циклодекстрином использовали β -циклодекстрин фирмы Sigma, предварительно высушенный в пистолете Фишера над P_2O_5 . В качестве гостя использовали продукт, полученный по второму способу. Соединение включения получали из водной суспензии при эквимольных соотношениях циклодекстрин : амин при перемешивании смеси в течение 48 часов. Продукт высаживали и промывали уксусом, сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . В спектре ЯМР на ядрах ^1H полученного соединения фиксируются сигналы протонов всех групп как циклодекстрина, так и амина, что может свидетельствовать о связывании гостя – амина молекулой хозяина – циклодекстрина

Анализ интегральных интенсивностей протонов $\text{C}^1\text{-H}$ циклодекстринового остова и протонов аминогруппы амина показывает, что в связанную форму перешло 65% амина (соотношение циклодекстрин : амин 3:2).

Таким образом, показано, что фенилэтиламин может быть синтезирован путем восстановления фенилацетонитрила и декарбоксилированием натриевой соли фенилаланина с близкими выходами целевого продукта. Процесс по первому пути может завершаться образованием соли амина, а по второму пути образуется большое количество побочного продукта конденсации.

β -циклодекстрин может рассматриваться в качестве молекулярного контейнера для инкапсуляции 2-фенилэтиламина. Связывание происходит в водной суспензии, при этом в связанную форму переходит 65% амина.

Литература

1. Никитин, Н.А. Циклодекстрины и их комплексы включения (обзор литературы) / Н.А. Никитин. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 6. С. 3-11
2. Xie, Z. Beta-phenylethylamine alters monoamine transporter function via trace amine-associated receptor 1: implication for modulatory roles of trace amines in brain / Z. Xie, G.M. Miller // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2008. – № 325(2). – p. 617-628

*Счастлиная Н.И.¹, Ерофеева А.-М.В.¹, Кузнецова Т.Е.¹,
Рыжковская Е.Л.¹, Василевич И.Б.¹, Пинчук С.В.², Волотовский И.Д.²,
Молчанова А.Ю.¹*

Влияние мезенхимальных стволовых клеток на восстановление функционального состояния организма экспериментальных животных при перетренированности

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Перетренированность достаточно распространенное явление в современном спорте высших достижений. Это патологическое состояние у спортсменов, клиническую картину которого определяют изменения, как со стороны сердечно-сосудистой, так и со стороны центральной нервной и эндокринной систем. До настоящего времени отсутствует специфическое лечение данного состояния, поэтому поиск путей эффективного и быстрого восстановления функционального состояния спортсменов является актуальным.

Целью исследования явилась экспериментальная оценка эффективности системного введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) на восстановление функционального состояния организма крыс с расстройством вегетативной нервной системы (РВНС), вследствие перетренированности.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 117 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200-220 г. Для формирования РВНС использовали одну из модификаций теста Порсолта – проба с множественным повторным предъявлением плавательной нагрузки (тест вынужденного плавания с грузом 10% от массы тела).

Введение МСК ЖТ осуществляли в боковую вену хвоста однократно сразу после чрезмерной тренировки и на вторые сутки (в случае двукратного введения) в дозах 500 000 и 1 000 000 клеток на животное. Оценку физического состояния организма крыс проводили через 1 час, на вторые и седьмые сутки после моделирования РВНС по показателям артериального давления (АД), частоты сердечных сокраще-

ний (ЧСС), гематологического и биохимического анализов крови. Исследование структурных изменений скелетной мускулатуры крыс проводили на трехглавой мышце голени.

Анализ полученных данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel с определением среднего арифметического значения и его стандартной ошибки $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Моделирование РВНС приводило к снижению АД у крыс, как через 1 час (на 21,2%), так и на 2-е сутки (на 15,8%) после его формирования по отношению к интактным животным ($p < 0,05$). В результате исследования крови отмечено снижение концентрации глюкозы (на 13,4%) и повышение активности АЛТ (на 127,8%) через час после чрезмерных тренировок, увеличение количества лейкоцитов (на 35,2%) на вторые сутки и повышение уровней КФК (на 16,8%) и ЛДГ (на 18,2%) на седьмые сутки после формирования РВНС по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). Гистологические исследования в эти промежутки времени выявили интерстициальный отек, участки дистрофии мышц, воспалительную инфильтрацию, а также дегрануляцию тучных клеток.

Заключение. Системное введение МСК ЖТ во всех тестируемых режимах введения сопровождалось нормализацией уровня АД, ЧСС, а также гематологических и биохимических показателей крови, измененных вследствие чрезмерных тренировок. Согласно результатам гистологических исследований наиболее эффективным при перетренированности явилось двукратное системное введение МСК ЖТ в дозе 1 000 000 клеток на крысу, что сопровождалось более полным восстановлением структурной организации трехглавой мышцы голени и активизацией процессов фиброгенеза в ней. Кроме того двукратное введение МСК ЖТ в этой дозе повышало выносливость животных с РВНС в тесте принудительного плавания с нагрузкой, увеличивая его продолжительности в 2,7 раза.

Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Колб А.В.

Прогностическая ценность рецептора CD44v6 для ранней диагностики наличия метастазов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. За последние десятилетия уровень заболеваемости раком легкого вырос в десятки раз в большинстве стран, несмотря на улучшение диагностики и методов лечения. Частым осложнением

наиболее распространенного вида рака легкого – немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является образование метастазов в региональных лимфоузлах и в других, отдаленных от легкого, органах.

Цель – разработать новые подходы для ранней диагностики наличия метастазов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основании экспрессии вариантной формы рецептора клеточной адгезии CD44v6 на клетках крови.

Материал и методы. Материалом для исследования служила кровь 110 пациентов с подтвержденным диагнозом НМРЛ I-IV стадии, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и 30 клинически здоровых лиц. Определение экспрессии клетками крови вариантной формы рецептора клеточной адгезии CD44v6 проводили на проточном цитофлуориметре Navios («Beckman Coulter», США).

Результаты. У пациентов с НМРЛ с метастазами в региональных лимфоузлах отмечено возрастание средней интенсивности флуоресценции (MFI) лимфоцитов и гранулоцитов, экспрессирующих рецептор CD44v6, по сравнению с пациентами без метастазов в региональных лимфоузлах. Так, для гранулоцитов рост MFI составил от 2,1 до 3,3 ($p=0,014$), для лимфоцитов увеличение MFI составило от 3,1 до 3,9 ($p=0,0023$). Для моноцитов рост MFI также наблюдался от 5,5 до 7,7 ($p=0,047$), однако в случае моноцитов не наблюдалось статистически достоверных различий между пациентами с НМРЛ и здоровыми людьми, в отличие от лимфоцитов и гранулоцитов, где подтверждалась статистически достоверная разница у пациентов с НМРЛ в сравнении со здоровыми людьми. В случае наличия метастазов в отдаленных от легкого органах статистически достоверным являлось как увеличение числа гранулоцитов, экспрессирующих рецептор CD44v6 (с 3,9 у пациентов без метастазов до 4,9 у пациентов с метастазами ($p=0,049$)), так и увеличение MFI гранулоцитов с рецептором CD44v6: от 2,2 до 3,0 соответственно, что свидетельствует об увеличении количества рецепторов CD44v6 на указанных клетках.

Выводы. Статистический анализ выявил значимые различия в уровне как клеток крови, экспрессирующих вариантную форму рецептора клеточной адгезии CD44v6, так и возрастание количества рецепторов на клетках у пациентов с НМРЛ как по сравнению со здоровыми людьми, так и в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфоузлах и в отдаленных органах, что позволяет в дальнейшем использовать данные показатели для разработки новых подходов к оценке риска развития опухолевой прогрессии у пациентов с НМРЛ.

Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Мурашко Д.И., Прудникова К.А.
**Ось CXCL8/CXCR1,2 в ранней диагностике немелкоклеточного
рака легкого**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В Республике Беларусь ежегодно число заболевших раком легких увеличивается на 3%. Так, в прошлом году количество новых случаев составило 4,8 тыс. В структуре онкозаболеваемости нашей страны рак легких занимает второе место, уступая раку предстательной железы. При этом, рак легких относится к новообразованиям с высоким уровнем летальности. В большинстве стран однолетняя выживаемость не превышает 30%. В Беларуси одногодичная летальность составляет 49%.

Цель – разработать новые подходы к ранней диагностике немелкоклеточного рака легкого на основании концентрации хемокина CXCL8 (интерлейкина-8) в сыворотке крови и экспрессии клетками крови его рецепторов CXCR1 и CXCR2.

Материал и методы. Материалом для исследования служила кровь 110 пациентов с подтвержденным диагнозом НМРЛ I-IV стадии, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и 30 клинически здоровых лиц. Определение концентрации хемокина CXCL8 в сыворотке пациентов с НМРЛ и здоровых людей осуществлено с помощью ИФА-наборов «Вектор-Бест» (РФ) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение оптической плотности ИФА-наборов проводилось при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия). Определение экспрессии клетками крови хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 проводили на проточном цитофлуориметре Navios («Beckman Coulter», США).

Результаты. У пациентов с НМРЛ статистически значимо повышено содержание CXCL8 в сыворотке крови. Так медиана для здоровых людей составила 28,4 пг/мл, для пациентов с НМРЛ – 73,9 пг/мл ($p=0.013$). Отмечено увеличение содержания лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR1 и CXCR2. Статистически значимым оказались увеличение содержания лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы CXCR1 и CXCR2, для остальных случаев уровень статистической значимости оказался более 0,05. Установлено статистически значимое увеличение средней интенсивности флуоресценции (MFI) клеток крови, содержащих рецепторы CXCR1 и CXCR2. В случае рецептора CXCR1 рост MFI составил для лимфоцитов с 1,7 до 3,0 ($p=0,000001$), для моноци-

тов с 2,3 до 2,8 ($p=0.044$) и для гранулоцитов с 28,3 до 52,7 ($p=0,00011$), что свидетельствует о повышении количества рецепторов CXCR1 на указанных клетках крови у пациентов с НМРЛ в сравнении со здоровыми людьми. В случае рецептора CXCR2 также отмечен статистически значимый рост средней интенсивности флуоресценции (MFI): для лимфоцитов – с 12,2 до 14,3 ($p=0,0044$), для моноцитов – с 13,4 до 20,7 ($p=0,0001$), для гранулоцитов – с 92,9 до 107,2 ($p=0,01$). Установлена умеренная корреляция содержания ($R=0,6483$, $p=0,027$) и средней интенсивности флуоресценции ($0,493$, $p=0,034$) рецептора CXCR1 на лимфоцитах от стадии опухолевого процесса.

Выводы. Установлены значимые различия в концентрации хемокина CXCL8 и уровне клеток крови, экспрессирующих рецепторы CXCR1 и CXCR2, у пациентов с НМРЛ по сравнению со здоровыми людьми, а также в зависимости от стадии опухолевого процесса, что позволяет в дальнейшем использовать данные показатели для разработки новых подходов ранней диагностики раковой опухоли у пациентов с НМРЛ.

Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Мурашко Д.И., Прудникова К.А.

Хемокин CXCL5 и его рецептор CXCR2 в оценке распространенности опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время рак легкого остается ведущей причиной смертности во всем мире. Согласно данным литературы, 5-летняя выживаемость при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в разных странах составляет не более 15%.

Цель – разработать новые подходы к оценке распространенности опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основании концентрации хемокина CXCL5 (эпителиальный нейтрофил – активирующий пептид-78) в сыворотке крови и экспрессии клетками крови его рецептора CXCR2.

Материал и методы. Материалом для исследования служила кровь 110 пациентов с подтвержденным диагнозом НМРЛ I-IV стадии, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и 30 клинически здоровых лиц. Определение концентрации хемокина CXCL5 в сыворотке пациентов с НМРЛ и здоровых людей осуществлено с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение оптической плотности ИФА-наборов проводилось при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия). Определение экспрессии клетками крови хемокинового ре-

цептора CXCR2 проводили на проточном цитофлуориметре Navios («Beckman Coulter», США).

Результаты. У пациентов с поздними стадиями (III-IV) НМРЛ по сравнению с ранними (I-II) повышена концентрация хемокина CXCL5 в сыворотке крови: 238,20 пг/мл и 175,90 пг/мл соответственно ($p=0.0088$). Данные показатели также статистически значимо отличались от концентрации CXCL5 в крови здоровых людей (75,30 пг/мл). У пациентов с поздними стадиями НМРЛ по сравнению с ранними данные проточной цитометрии показали увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CXCR2 (23,0% и 11,8% соответственно, $p=0,0022$). Изменение содержания моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих рецептор CXCR2, у пациентов с ранними и поздними стадиями НМРЛ незначительны, однако отмечено статистически значимое возрастание средней интенсивности флуоресценции (MFI) моноцитов (с 15,8 до 21,4) и гранулоцитов (с 99,4 до 112,2), что свидетельствует о повышении количества рецепторов CXCR2 на данных клетках при распространении опухолевого роста. Установлена умеренная корреляция ($R=0,623$, $p=0,045$) концентрации CXCL5 от стадии опухолевого процесса. Также умеренная корреляционная связь со стадией НМРЛ характерна для количества лимфоцитов, экспрессирующих CXCR2 ($R=0,645$, $p=0,037$).

Выводы. Выявлены значимые различия в уровне клеток крови, экспрессирующих рецептор CXCR2, и сывороточной концентрации хемокина CXCL5 у пациентов с НМРЛ по сравнению со здоровыми людьми, а также в зависимости от стадии опухолевого процесса, что позволяет в дальнейшем использовать данные показатели для разработки новых подходов к оценке риска развития опухолевой прогрессии у пациентов с НМРЛ.

*Тамашевский А.В.¹, Гармаза Ю.М.¹, Федуро Н.А.², Пасюков В.В.²,
Слобожанина Е.И.¹*

Тест-система для определения чувствительности лейкозных клеток к химиотерапевтическим лекарственным средствам в зависимости от их редокс-состояния

¹ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,
Минск, Республика Беларусь

²РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь

Ферментативные и низкомолекулярные антиоксиданты (НА) формируют разветвленную сеть внеклеточных и внутриклеточных антиоксидантов, изучение которых необходимо для оценки редокс-состояния

организма человека *in vivo*, а также они являются важными биомаркерами при мониторинге клинического статуса пациента. Известно, что изменение окислительно-восстановительного баланса в лимфоцитах человека (как инициирующая стадия развития апоптоза) предшествует клеточной гибели и, таким образом, учет основного компонента баланса (содержания антиоксидантов или восстановителей) может стать подходящим методом для оценки прогностического параметра клеточных повреждений, индуцированных терапевтическими факторами.

Цель работы. Разработка тест-системы, определяющей ответ клеток пациентов с лейкозами на повреждения, индуцированные терапевтическими факторами, на основе учета их редокс-состояния. Для достижения поставленной цели была проведена адаптация метода “тролокс-эквивалент антиоксидантной активности” (ТЭАА), основанного на модельной системе “метмиоглобин– H_2O_2 –АБТС–тролокс” для определения содержания НА в периферических мононуклеарных клетках крови (ПМНК) пациентов с хроническим и острым лимфобластным лейкозом (ХЛЛ и ОЛЛ), а также в клетках условно здоровых доноров для проведения сравнительного анализа.

Материалы и методы. В группы пациентов с В-ХЛЛ и ОЛЛ согласно критериям включения и исключения вошли по 20 человек, а в группу условно-здоровых доноров мужчины, I(0) группы крови ($n=20$). Оценку редокс-статуса ПМНК пациентов с лейкозами и доноров проводили с помощью ТЭАА-теста, а жизнеспособность клеток исследуемых групп контролировали с помощью МТТ теста. Лекарственные средства (флударабел (*Flu*), винкристин (*Vincr*), иматиниб (*Imat*), дексаметазон (*Dex*)), использовали в концентрациях близких к терапевтическим в течение 24 ч (ТЭАА-тест) или 48 ч (МТТ тест). Все измерения были выполнены на планшетном спектрофотометре.

Результаты и обсуждение. Установлено, что в ПМНК пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ содержание НА было достоверно выше (в 1,5–2,5 раза) по сравнению с группой условно здоровых доноров. Для возможности проведения корреляционного анализа между содержанием НА в интактных ПМНК человека и жизнеспособностью клеток после воздействия всех исследованных лекарственных средств был рассчитан средний индивидуальный профиль лекарственной чувствительности условно здоровых доноров и пациентов с лейкозами. Данный профиль отражает средние значения процентного содержания жизнеспособных клеток, определенных с помощью МТТ-теста, после воздействия 4-х исследуемых лекарственных средств. Проведение статистического анализа выявило обратную корреляционную зависимость ($r_s=-0,55$) между содержанием жизнеспособных клеток (МТТ-тест) в среднем

индивидуальном профиле лекарственной чувствительности условно здоровых доноров и содержанием НА в соответствующих интактных клетках (ТЭАА-тест). В тоже время, проведенный корреляционный анализ выявил статистически достоверную прямую зависимость ($r_s = 0,75-0,85$) между процентным содержанием жизнеспособных лейкозных клеток (МТТ-тест) в среднем индивидуальном профиле лекарственной чувствительности пациентов и содержанием НА в соответствующих интактных лейкозных клетках (ТЭАА-тест).

Полученный результат указывает на принципиальное различие роли антиоксидантов в ПМНК условно здоровых доноров и пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ в процессе метаболизма лекарственных средств. Высокие коэффициенты корреляции свидетельствует о возможности использования абсолютной величины содержания НА в клетках пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ *in vitro* в качестве прогностического маркера их чувствительности к исследуемым лекарственным соединениям.

Таким образом, представленная тест-система для определения чувствительности лейкозных клеток к химиопрепаратам в зависимости от их редокс-состояния позволяет оценивать индивидуальный профиль лекарственной чувствительности клеток пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ *in vitro*.

Терехова Т.Н.¹, Бутвиловский А.В.¹, Володкевич Д.Л.²

Сравнительный анализ эффективности однократной и динамической мотивации родителей детей с кариесом временных зубов

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.

Минск, Республика Беларусь

²УЗ «Минская областная стоматологическая поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Мотивация родителей детей, имеющих пораженные кариесом временные зубы, является основополагающим фактором успеха проводимого лечения. Данная мотивация может проводиться однократно (при первом обращении) или динамически (непрерывно в течение лечения). Известно, что мотивация в динамике родителей детей приводит к достоверно более высокой (по сравнению с однократной мотивацией) субъективной оценке адаптации детей к стоматологическому приему [1]. Актуальность настоящего исследования связана с тем, что в Республике Беларусь отсутствуют данные по клинической эффективности (например, по приросту интенсивности кариеса, убыли значений индексов гигиены полости рта и т.д.) однократной и динамической мотивации родителей детей с кариесом временных зубов.

Цель: провести сравнительный анализ эффективности однократной и динамической мотивации родителей детей с кариесом временных зубов.

Материалы и методы. Проведено стоматологическое обследование 58 детей с кариесом временных зубов с определением индексов интенсивности кариеса (кпуз), их поверхностей (кпуп) и гигиены полости рта (PLI). В группе 1 (n=28) проведена однократная мотивация родителей, в группе 2 (n=30) – мотивация проводилась в динамике, после чего всем родителям были выданы рекомендации по устранению факторов риска кариеса зубов у детей. Через год проведено повторное стоматологическое обследование детей.

Описание количественных переменных представлено в виде медианы, нижнего и верхнего квантиля Me (Q1–Q3). Достоверность различий определена по критерию U (Манна-Уитни) с критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез, равном 0,05 [2, 3].

Результаты. Установлено, что в группе 1 прирост кпуз составил 2,0 (1,0-3,0), что статистически значимо отличалось от значения этого показателя в группе 2 (0 (0-1,0), U=167; p<0,001). Значение Δ кпуп при однократной мотивации родителей составило 4,0 (2,0-5,8), а при динамической мотивации – 0 (0-1,0). Параметр U для данного сравнения оказался равным 127, что свидетельствовало о статистически значимых различиях между группами (p<0,001). В группе 1 индекс PLI уменьшился на 0,5 (0,3-0,9), что на 140% меньше чем в группе 2 (1,2 (1,5-1,8), U=126; p<0,001).

Выводы. При динамической мотивации родителей детей с кариесом временных зубов наблюдается (по сравнению с однократной мотивацией) статистически значимо (p<0,001) меньший прирост интенсивности кариеса временных зубов и их поверхностей (по индексам кпуз и кпуп, соответственно) и статистически значимо большее снижение индекса гигиены PLI.

Литература

1. Оценка адаптации детей к стоматологическим вмешательствам при применении методов приостановления кариеса временных зубов с однократной и динамической мотивацией их родителей / Т.Н. Терехова и др. // Современная стоматология. – 2019. №1. – С. 65-69.
 2. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М. Медиасфера, 2002. – 312 с.
- Hammer, O. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis / O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // Palaeontologia Electronica. – 2001. Vol. 4(1). – P. 1-9.

Терехова Т.Н.¹, Бутвиловский А.В.¹, Юркевич Е.С.²,
Бутвиловский В.Э.¹, Колб А.В.¹

Влияние экспериментальной смеси для приостановления кариеса зубов на некоторые биохимические маркеры функции печени в субхроническом эксперименте

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Для минимизации окрашивания зубов, возникающего после применения фторида диамминсеребра (ФДС), нами предложен новый способ его использования, основанный на незамедлительной (после нанесения ФДС) аппликации на поверхность зуба 10%-го раствора повидон-йода [1]. Изучение влияния продуктов реакции гидроксиапатита, как основного компонента твердых тканей зуба, ФДС и повидон-йода на биохимические маркеры функции печени до настоящего времени не проводилось.

Цель: проанализировать влияние экспериментальной смеси (ЭС) для приостановления кариеса зубов на некоторые биохимические маркеры функции печени конвенциональных животных в субхроническом эксперименте.

Материалы и методы. Объектом исследования служили 36 здоровых рандомизированных белых крысят-отъемышей (самцов) массой 120-130 г, возраст 8-12 недель. Для оценки кумулятивного действия животным повторно (20-кратно) внутрижелудочно с помощью иглы-зонда вводили ЭС в виде 50%-ой водной взвеси в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от DL₅₀ (более 5000 мг/кг); контрольные животные получали дистиллированную воду в эквивалентных количествах в течение 30 суток. Состав ЭС: 1 грамм гидроксиапатита (AC371260010, «Acros Organics»), 0,3 мл раствора ФДС («Аргенат однокомпонентный», «ВладМиВа») и 10,97 мл 10% раствора повидон-йода («Бетадин», «EGIS») [2]. По завершению эксперимента проводили забор крови у всех животных для определения содержания общего белка, общего билирубина, триглицеридов и активности АЛАТ с использованием общепринятых методик.

Результаты. Содержание общего белка в сыворотке крови в контрольной группе составило 46,6 (42,4–54,4) г/л, в группе 1/50 от DL₅₀ – 43,5 (34,1–57,1) г/л, в группе 1/20 от DL₅₀ – 55,6 (40,5–70,5) г/л и в группе 1/10 от DL₅₀ – 44,7 (42,8–53,9) г/л. При множественном сопоставлении получено значение критерия Н, равное 1,73 (p=0,631).

Содержание общего билирубина в контрольной группе составило 12,1 (8,0–13,6) мкмоль/л, в группе 1/50 от DL₅₀ – 9,1 (8,4–10,9) мкмоль/л, в группе 1/20 от DL₅₀ – 8,7 (7,1–11,1) мкмоль/л и в группе 1/10 от DL₅₀ – 9,5 (8,2–12,7) мкмоль/л. Значение критерия Н по данному показателю составило 2,57 (p=0,463).

Содержание триглицеридов в сыворотке крови животных контрольной группы составило 0,26 (0,23–0,31) ммоль/л, в группе 1/50 от DL₅₀ – 0,19 (0,18–0,27) ммоль/л, в группе 1/20 от DL₅₀ – 0,23 (0,20–0,25) ммоль/л и в группе 1/10 от DL₅₀ – 0,26 (0,20–0,27) ммоль/л. Значение критерия Н по данному показателю составило 3,64 (p=0,301).

В контрольной группе активность АлАТ составила 63,4 (53,9–81,7) Ед/л, в группе 1/50 от DL₅₀ – 70,7 (55,4–78,7) Ед/л, в группе 1/20 от DL₅₀ – 71,2 (58,2–88,8) Ед/л и в группе 1/10 от DL₅₀ – 73,1 (66,1–81,9) Ед/л. При множественном анализе групп по активности АлАТ в сыворотке крови статистически значимые отличия не зафиксированы (H=1,99; p=0,574).

Выводы. При изучении кумулятивного действия в условиях повторного интрагастрального введения влияния ЭС на содержание общего белка, общего билирубина, триглицеридов и активности АлАТ в сыворотке крови лабораторных животных не установлено.

Литература

1. Терехова, Т.Н. Способ приостановления карнеса зубов с помощью фторида диамминсеребра / Т.Н. Терехова, А.В. Бутвиловский, В.В. Хрусталева // Современная стоматология. – 2019, №3. – С. 28-30.
2. Химическое моделирование взаимодействия препаратов серебра с твердыми тканями зуба и иодидами / А.В. Бутвиловский [и др.] // Медицинские новости. – 2019. №9. – С. 73-77.

Терехова Т.Н.¹, Матвеев А.М.², Близнюк В.В.², Бутвиловский А.В.¹

Анализ плановых стоматологических осмотров детского населения в Республике Беларусь

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Система плановой санации (включая плановые осмотры) являлась одной из основ стоматологической помощи детям в СССР. В настоящее время плановые стоматологические осмотры преимущественно осуществляются в организованных детских коллективах. Актуальность настоящего исследования связана с тем, что в Республике Беларусь отсутствуют данные по многолетнему анализу количества детей, планово осмотренных стоматологами.

Цель: проанализировать динамику количества плановых осмотров детского населения стоматологами Республики Беларусь.

Материалы и методы. Изучены сводные ведомости лечебно-профилактической работы государственных организаций здравоохранения Республики Беларусь (форма № 039-СВ/у-10, прием за счет средств государственного бюджета) за 2015-2019 годы. Изучена динамика численности детского населения Республики Беларусь в период 2015-2018 гг. [1-4]. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты. Установлено, что в 2015 году количество детей, планово осмотренных стоматологами, составило 814478, в 2016 году – 739181, в 2017 году – 703997, в 2018 году – 717402 и в 2019 году – 688842. Таким образом, в 2016 и 2017 годах число детей, осмотренных планово, уменьшилось на 75297 и 35184 человека, соответственно. В 2018 году отмечен рост числа плановых осмотров на 13405 (темп прироста 1,90%), а в 2019 году – их снижение на 28560 (темп убыли – 3,98%). Средний многолетний темп роста количества детей, планово осмотренных стоматологом, составил 0,96, интенсивность вариации – слабая ($V=6,72$), устойчивость тенденции – сильная ($\rho=-0,9$; $p=0,05$). Динамика данного показателя описывается нисходящим линейным трендом $y=-27305x+814695$ с коэффициентом аппроксимации $R^2=0,77$. Установленная нами закономерность подтверждается данными о том, что в 2009 году в государственных организациях здравоохранения Республики Беларусь в плановом порядке были осмотрены 922369 детей и подростков (Терехова Т.Н. и соавт., 2010), что значительно превышает аналогичные показатели 2015-2019 годов.

Следует отметить, что в 2015 году стоматологи провели плановые осмотры 44,65% детского населения Республики Беларусь, в 2016 году – 39,91%, в 2017 году – 37,76% и в 2018 году – 38,40%. Таким образом, в анализируемом периоде планово осмотрены были менее половины детей. По нашему мнению, плановые осмотры являются перспективным резервом деятельности стоматологической службы, поскольку требуют малых временных и материальных затрат, позволяют выявить детей, нуждающихся в санации, и тем самым предоставляют их родителям возможность выбора стоматолога и организации, которые будут исполнителями санации.

Выводы. Средний многолетний темп роста количества детей, планово осмотренных стоматологом, в 2015-2019 годах составил 0,96, интенсивность вариации – слабая ($V=6,72$), устойчивость тенденции – сильная ($\rho=-0,9$; $p=0,05$). В 2015 году стоматологи провели плановые осмотры 44,65% детского населения Республики Беларусь, в 2016 году – 39,91%, в 2017 году – 37,76% и в 2018 году – 38,40%.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2015 г. — Минск : ГУ РНМБ, 2016. — 278 с.: табл.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2016 г. — Минск : ГУ РНМБ, 2017. — 277 с.: табл.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2017 г. — Минск : ГУ РНМБ, 2018. — 274 с.: табл.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2018 г. — Минск : ГУ РНПЦ МТ, 2019. — 261 с.: табл.

Терехова Т.Н.¹, Матвеев А.М.², Близнюк В.В.², Бутвиловский А.В.¹
Динамика оказываемой в государственных организациях здравоохранения терапевтической и хирургической помощи детям с кариесом зубов и его осложнениями

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Согласно данным эпидемиологического обследования детского населения Республики Беларусь, проведенного в 2017 году [1], интенсивность кариеса зубов у 6-летних и 12-летних детей составляла соответственно 4,88 и 2,50. Несвоевременное предупреждение и лечение кариеса зубов приводит к развитию осложненных форм кариеса и нередко к преждевременному удалению временных зубов. В настоящее время в Республике Беларусь оказание стоматологической помощи детскому населению проводится преимущественно в государственных организациях здравоохранения на бюджетном приеме. Для рационального планирования лечебно-профилактических мероприятий детям необходимо проводить анализ оказываемой им помощи.

Цель: проанализировать динамику оказываемой в государственных организациях здравоохранения терапевтической и хирургической помощи детям с кариесом зубов и его осложнениями.

Материалы и методы. Изучены сводные ведомости лечебно-профилактической работы государственных организаций здравоохранения Республики Беларусь (форма № 039-СВ/у-10, прием за счет средств государственного бюджета) за 2017, 2018, 2019 годы. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты. Установлено, что в 2017, 2018 и 2019 годах завершено лечение соответственно 704958, 710435 и 724728 временных зубов по поводу кариеса. Темп прироста показателя составил 0,78% и 2,01% по отношению к предыдущему году.

В 2017, 2018 и 2019 годах завершено лечение соответственно 145428, 155152 и 154880 пульпитов временных зубов. Темп прироста (год к году) составил 6,69% и -0,18%.

В 2017, 2018 и 2019 годах завершено лечение соответственно 176312, 202594 и 195964 временных зубов по поводу апикальных периодонитов. Темп прироста показателя составил 14,91% и -3,27%.

В 2017 году были удалены 364791 временных зубов, в 2018 году – 412677 (темп прироста 13,13%), в 2019 году – 369899 (темп прироста равен -10,37%). При этом в 2017 году количество удаленных временных зубов по причинам, не связанным с физиологической сменой, составило 138970 (38,10% от общего количества удаленных временных зубов), в 2018 году – 158916 (38,51%), в 2019 году – 143066 (38,68%). Необходимо отметить, что доля временных зубов, удаленных не по причине физиологической смены, сопоставима с таковой в 2009 году (39,01%) [2].

Выводы. В 2017-2019 годах количество вылеченных временных зубов с неосложненными формами кариеса увеличилось. В 2019 году отмечено снижение (по отношению к 2018 году) количества вылеченных и удаленных временных зубов с осложненными формами кариеса.

Литература

1. Терехова, Т.Н. Динамика интенсивности кариеса зубов у детей Республики Беларусь при реализации различных программ профилактики / Т.Н. Терехова, Е.И. Мельникова // Современная стоматология. – 2019, №3. – С. 31-33.
2. Терехова, Т.Н. Некоторые показатели лечебно-профилактической работы государственных организаций здравоохранения Республики Беларусь на детском стоматологическом приеме за 2009 год / Т.Н. Терехова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика: материалы VI научно-практической конференции с международным участием. – Москва-Санкт-Петербург, 2010. – С. 233-236.

*Терпинская Т.И.¹, Янченко Т.Л.¹, Полукошко Е.Ф.¹, Радченко А.В.²,
Артемов М.В.²*

Влияние тиольных групп полимерной оболочки наночастиц на их взаимодействие с клетками

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

Клеточная мембрана характеризуется наличием тиольных групп, которые служат для защиты клетки от окислительных повреждений, а также регулируют активность мембранных белков. Вероятно, что сульфгидрильные группы в составе внеклеточных молекул или наночастиц могут взаимодействовать с тиольными группами клеточной

мембраны и изменять биологические функции клеток, в том числе процессы эндоцитоза.

Целью нашей работы было изучить влияние тиольных групп в оболочке наночастиц на их взаимодействие с клетками.

Материалы и методы. Использованы флуоресцентные наночастицы CdSe/ZnS, инкапсулированные амфифильным полимером, без тиольных групп и с тиольными группами в оболочке (модификация аминокислотой), с ζ -потенциалом +5 мВ.

Клетки глиомы С6, Hela или асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) суспензировали в фосфатном буфере и вносили ингибиторы клатрин-зависимого (хлорпромазин или сахарозу), кавеолин-зависимого (генистеин) эндоцитоза, макропиноцитоза (этилипропил амилорид – ЭИПА), ингибитор динамина динасор, хелатор кальция ЭГТА, ингибитор формирования микротрубочек нокодазол или инкубировали клетки без ингибиторов. Через 30 мин добавляли наночастицы, затем оценивали интенсивность флуоресцентной маркировки клеток методом проточной цитометрии.

Результаты. Наночастицы без тиолов в оболочке связывались со всеми исследованными типами клеток, причем с клетками Hela – в три раза интенсивнее, чем с клетками глиомы С6 и АКЭ. Тиолы способствовали снижению связывания наночастиц с клетками Hela в 1,9 раза, аналогичная тенденция зарегистрирована для клеток глиомы С6; для клеток АКЭ изменений не выявлено.

Исследовали влияние тиолов в оболочке наночастиц на механизмы их эндоцитоза. Динасор в 2 – 2,8 раза, ЭГТА – в 12 – 25 раз снижали маркировку всех типов клеток наночастицами без тиолов. Для клеток АКЭ также выявлена тенденция к снижению маркировки в присутствии хлорпромазина и снижение в 3 и 2 раза в присутствии сахарозы и ЭИПА соответственно. Нокодазол усиливал маркировку клеток глиомы С6 и АКЭ (в 2,5 и 3 раза), генистеин – клеток Hela (в 1,3 раза). При наличии тиолов в оболочке наночастиц зависимость их связывания с клетками от динамина и ионов кальция сохранялась – маркировка клеток АКЭ и Hela снижалась в присутствии динасора (в 3,1 и 2,8 раза соответственно) и ЭГТА (в 13,6 и 15,4 раза). Для клеток глиомы С6 наблюдали ослабление этой зависимости и снижение маркировки в 1,7 раза в присутствии динасора и в 4,4 раза в присутствии ЭГТА. Маркировка клеток АКЭ, как и в экспериментах с наночастицами без тиолов, подавлялась сахарозой и ЭИПА (в 2,4 и 2,7 раза). Более интенсивному связыванию наночастиц с клетками глиомы С6 способствовали хлорпромазин и нокодазол (в 1,8 и 1,7 раза), с клетками АКЭ – хлорпромазин и генистеин (в 3,3 и 1,8 раза). Так как хлорпро-

мазин является ингибитором кальмодулина, вероятно, активация поглощения происходила вследствие усиления кальмодулин-независимых механизмов.

Заключение. Тиольные группы в оболочке наночастиц со слабоположительным дзета-потенциалом не изменяют их связывание с клетками АКЭ и в различной степени снижают связывание с клетками Hela и глиомы С6. Механизмы, обеспечивающие взаимодействие клеток с наночастицами, зависят от динамина и от ионов кальция. Тиольные группы в оболочке наночастиц снижали эту зависимость для клеток глиомы С6. Хлорпромазин способствовал усилению связывания наночастиц, несущих тиольные группы, с клетками глиомы С6 и АКЭ, вероятно, вследствие активации кальмодулин-независимых механизмов.

Титовец Э.П.

Конвективный нанофлюидный механизм водного обмена и оксигенации тканей головного мозга

РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск,
Республика Беларусь

Водный обмен головного мозга с его подвижной внесосудистой водной средой играет важную роль в реализации нейрональной активности. Интерстициальная жидкость, представляющая внешнюю среду клеток головного мозга, обеспечивает межклеточную коммуникацию (транспорт сигнальных молекул, нейротрансмиттеров, цитокинов), массоперенос субстратов, газов, фармакологических соединений, вывод конечных продуктов метаболизма, перенос тепла.

Интерстициальное пространство головного мозга по своим характеристическим размерам попадает в классический нанофлюидный диапазон, где движение воды подчиняется закономерностям нанофлюидики, а не диффузии. Здесь реализуются эффекты пристеночного скольжения жидкости и многократно возрастает скорость потока. В нанофлюидном домене наноканал AQP4 является ключевой молекулой, контролирующей перенос воды через гематоэнцефалический барьер. Все это лежит в основе конвективного нанофлюидного механизма водного обмена головного мозга [1, 2].

С позиций ортодоксального диффузионного механизма оксигенации головного мозга, основанного на концепции Крога, артериолы, как источник кислорода, выпадали из круга рассмотрения уже по теоретическим соображениям. В отличие от капилляров, они были слишком удалены от нейроцитов – основных потребителей кислорода.

Компьютерное моделирование массопереноса кислорода, выполненное в рамках конвективного нанофлюидного механизма с учетом но-

вых экспериментальных данных о топографии распределения кислорода в тканях головного мозга, показывает, что артериолы представляют собой важный источник кислорода. Их участие в оксигенации тканей центральной нервной системы позволяет объяснить, в частности, экспериментальные данные по «аномальному» распределению парциального давления кислорода в тканях головного мозга, увеличение содержания кислорода в оттекающей венозной крови [3, 4]. Конвективный нанофлюидный механизм предоставляет принципиально новые подходы к пониманию процессов газообмена и оксигенации головного мозга.

Литература

1. Titovets E: Novel Computational Model of the Brain Water Metabolism: Introducing an Interdisciplinary Approach. *J Comp Biol Sys* 2018, 2(1):1-11.
2. Titovets E: Mass-Transfer Events in the Nanofluidic Domain of the Brain Interstitial Space: Paradigm Shift. *JGCB*, 2019, 2(1):112-114.
3. Titovets E: Computer Modeling of Convective Mass Transfer of Glucose, Oxygen and Carbon Dioxide in the Neurovascular Unit *J Comp Biol Sys*, 2019, 4(1):1-8.
4. Titovets E: Computer Simulations of Brain Oxygenation at the Microvascular Level Validating a New Role of the Arterioles. *JCSB*, 2020, 5(1):1-8.

Ткаченко А.С., Мясоедов В.В., Наконечная О.А., Онищенко А.И.

Оценка экспрессии антиапоптотического белка B-cell lymphoma-2 (bcl-2) в лимфоцитах крыс при инкубации с полуочищенным каррагином

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков,
Украина

В настоящее время в научном сообществе активную дискуссию вызывают вопросы безопасности пищевых добавок E407 (очищенный каррагинан) и E407a (полуочищенный каррагинан), которые широко используются в продуктах питания в качестве гелеобразователей и загустителей. Анализ литературы показал противоречивость данных относительно безопасности и токсичности пищевого каррагинана в экспериментах на животных. Опыты *in vitro* также не смогли внести ясности. Тем не менее, известно, что токсичность гетерополисахарида каррагинана зависит от молекулярной массы, которая варьируется в пределах 10-800 кДа, и степени сульфатированности моносахаридных фрагментов. Токсичность низкомолекулярных каррагинанов хорошо описана и они запрещены в пищевой промышленности. В то же время их высокомолекулярные аналоги продолжают использоваться. Одним из возможных механизмов токсичности каррагинанов является развитие окислительного стресса, который приводит к апоптозу клеток, интенсивность которого регулируется, в том числе и антиапоптотическим белком B-cell lymphoma-2 (bcl-2), ингибирующим активную кас-

пазу-3 и, как следствие, апоптоз. Показано, что каррагинаны не всасываются, однако они могут проникать внутрь иммунокомпетентных клеток в желудочно-кишечном тракте, что и обуславливает интерес к изучению их влияния именно на лейкоциты.

Целью работы явилось изучение интенсивности экспрессии белка B-cell lymphoma-2 (bcl-2) в лимфоцитах крыс на фоне краткосрочной инкубации клеток с пищевой добавкой E407a.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 8 половозрелых крысах популяции WAG. Кровь отбирали в вакутейнеры, содержащие ЭДТА. Затем отбирали три порции крови от каждого животного (по 500 мкл) для инкубации с 100 мкл натрий-фосфатного буфера (контроль), 2% и 5% растворами полуочищенного каррагинана в течение 2 часов. Затем отбиралось 100 мкл крови, которая лизировалась (FACSLyse solution, Becton Dickinson, США) и отмывалась (PBS, pH 7.4; Becton Dickinson, США) дважды для получения суспензии лейкоцитов (Becton Dickinson Technical Support Protocol, 2002). Отмытые лейкоциты инкубировали с FITC-мечеными антителами к bcl-2 (FITC mouse anti-Bcl-2, BD Pharmingen™, США) с предварительной фиксацией и пермеабиллизацией (Fixation/Permeabilization Solution Kit, BD Cytotfix/Cytoperm™, США). Образцы анализировались на проточном цитометре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson, США).

Результаты. Регион лимфоцитов гейтировали на основании комбинации прямого и бокового светорассеивания и анализировали количество bcl-2⁺-клеток, а также среднюю интенсивность флуоресценции (MFI). Установлено, что инкубация лимфоцитов с полуочищенным каррагинаном не приводила к изменению количества клеток, экспрессирующих белок bcl-2 ($p > 0.05$). Однако анализ уровня экспрессии bcl-2 в bcl-2⁺-лимфоцитах путем сравнения значений MFI показал статистически достоверное увеличение экспрессии bcl-2 приблизительно на 25% в обеих опытных группах на фоне контроля ($p < 0.05$). MFI в контрольной группе равнялось 236 [221; 261] у.е., в то время как при инкубации данный параметр достигал 291 [274; 306] у.е. и 296 [280; 311] у.е. (2% и 5%). В то же время нами было показано, что инкубация с каррагинаном в схожих условиях не проводила к активации каспазы-3 и, как следствие, апоптозу лимфоцитов. Мы можем предположить, что кратковременная инкубация лимфоцитов с полуочищенным каррагинаном изначально приводит к гиперэкспрессии bcl-2 с целью предотвращения гибели клеток, поскольку известно, что bcl-2 ингибирует каспазу-3 и предотвращает апоптоз. Однако мы полагаем, что необходимо дальнейшее изучение особенностей взаимодействия меж-

ду проапоптотическими и антиапоптотическими факторами для определения дальнейшей судьбы клетки под влиянием каррагинанов.

Выводы. Инкубация лимфоцитов с полуочищенным каррагинаном приводит к гиперэкспрессии антиапоптотического белка bcl-2.

Томашѐва А.Ю., Ваганов Ю.В., Лукьяненко Т.Н.

Некоторые физико-технические аспекты лучевых методов диагностики

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Актуальность. В современной медицине существует большое количество диагностических методов и методик, в связи с этим часто возникают трудности в определении наиболее целесообразных лучевых исследований для каждого конкретного пациента.

Цель. Разработать алгоритм комплексного применения методов лучевой диагностики у различных категорий пациентов.

Материалы и методы. Нами была предпринята попытка систематизировать методы лучевой диагностики для практического здравоохранения в зависимости от их сложности и значимости. Было предложено три уровня диагностических методик.

Результаты. В первый уровень включили стандартную рентгенографию, по показаниям рентгеноскопию, линейную томографию, ультразвуковое исследование (базовое).

Во второй уровень вошли специальные методы рентгенографии, ангиография (обычная и дигитальная), компьютерная томография, специализированное ультразвуковое исследование (внутриполостное и доплеровское, с высокочастотными датчиками), маммография, сцинтиграфия и, на наш взгляд, магнитно-резонансная томография (ранее ее относили к третьему уровню), термография.

К третьему уровню отнесли позитронную эмиссионную томографию и иммуносцинтиграфию.

Выводы. При построении диагностических алгоритмов важным является определение информативности каждого из них. С этой целью следует применять такие привычные критерии информативности как: чувствительность, специфичность и точность. Таким образом, рациональное использование всего спектра диагностических методик у пациентов различных категорий возможно при условии последовательного к ним подхода и четких показаний к назначению, учитывая их безопасность и информативность.

Региональное и клеточное распределение АТФ-синтазы в мозге крысы

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. АТФ-синтаза использует энергию, созданную протонным электрохимическим градиентом, для фосфорилирования АДФ в АТФ и отличается чрезвычайно высоким коэффициентом полезного действия. Кроме того, АТФ-синтаза участвует в формировании структуры крист митохондрий и является одним из маркеров их энергетической активности.

Цель исследования – выяснить региональное и клеточное распределение АТФ-синтазы в мозге крысы.

Материалы и методы. Для исследования использован материал от 5 беспородных белых крыс-самцов массой 220-250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария на полноценном рационе. Соблюдались все требования гуманного отношения к животным. Проводилась стандартная быстрая декапитация крыс в утренние часы, извлекали головной мозг и шейный отдел спинного мозга. Головной мозг делили на части фронтальными разрезами. Фиксация проводилась в цинк-этанол-формальдегиде при +4°C в течение 20 часов, образцы обезжизивали, просветляли и заключали в парафин. Серийные срезы изготавливали с использованием микротомы Leica 2125 RTS (Германия) и монтировали на заранее подготовленные стекла. Один срез серии окрашивали по методу Ниссля для идентификации структур мозга, другой – иммуногистохимически для выявления АТФ-синтазы. Применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-АТР5А antibody фирмы Abcam (Великобритания, ab. 14748) в оптимальном разведении 1:2400, экспозиция 20 ч, при +4°C во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Abcam (Великобритания, ab. 80436). Изучение препаратов, микрофотографирование и цитофотометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0 для Windows.

Результаты. Иммуноокрашивание АТФ-синтазы выявлено в цитоплазме нервных клеток и нейропиле всех отделов мозга. Ядра нейронов, при этом, остаются неокрашенными – это соответствует приня-

тым представлениям о расположении митохондрий в цитоплазме тел нейронов и их отростков. В обонятельной луковице отмечается низкая интенсивность иммуноокрашивания; исключения составляют крупные митральные клетки. В пириформной коре наибольшая интенсивность окрашивания отмечена в пирамидном слое, нейроны которого крупные и плотно расположены. В гиппокампе интенсивное окрашивание характерно для нейронов пирамидного слоя, особенно поля СА3, и зернистого слоя зубчатой извилины. В структурах неокортекса – например, во фронтальной коре – минимальное окрашивание наблюдается в I слое. В нейронах II и III слоев содержание АТФ-синтазы ниже, чем в нейронах глубоких слоев. Значительное иммуноокрашивание обнаружено в ядрах таламуса, среди которых паравентрикулярное, медиальное габенулярное и латеральное габенулярное ядра. В нейронах гипоталамуса также отмечается достаточно сильное иммуноокрашивание. В коре мозжечка наибольшее содержание АТФ-синтазы наблюдается в зернистых нейронах, несколько меньшее – в клетках Пуркинье. Высокое содержание АТФ-синтазы имеют структуры ствола – как нейроны ядер, так и осевые цилиндры миелиновых волокон проводящих путей. Наибольшее содержание АТФ-синтазы обнаружено в мотонейронах спинного мозга. Вставочные нейроны задних рогов окрашены менее интенсивно. В белом веществе окрашиваются отростки нейронов, а миелиновая оболочка вокруг них остается неокрашенной. Эпендимоциты, выстилающие желудочки мозга, центральный канал и покрывающие сосудистые сплетения характеризуются интенсивным иммуноокрашиванием.

Вывод. АТФ-синтаза локализована в цитоплазме нейронов и эпендимоцитов, характеризуется гетерогенным распределением в структурах головного и спинного мозга крысы. При этом наибольшее содержание АТФ-синтазы обнаружено преимущественно в крупных, ганглиозных нейронах: пирамидных нейронах гиппокампа, внутреннем пирамидном слое неокортекса и, особенно, мотонейронах спинного мозга. Следовательно, именно эти нейроны имеют наибольший энергетический потенциал, необходимый для выполнения ими функций.

Усманова С.Р.¹, Джонмуродов А.С.¹, Мухидинов З.К.¹, Джумаев Б.Б.²

Полифенолы прополиса различных регионов Таджикистана

¹Институт химии им. В.И. Никитина, Душанбе, Республика Таджикистан

²Институт ботаники, физиологии и генетики растений, Душанбе, Республика Таджикистан

Актуальность. На Востоке прополис использовали для лечения различных заболеваний кожи. Ещё великий Авиценна говорил о двух разных видах пчелиного воска: чистом и чёрном воске, под которым, вероятно, подразумевался прополис [1]. Из-за широкого спектра биологических активностей прополис, в последнее время, широко используется в пищевых продуктах и напитках для улучшения здоровья и профилактики многих заболеваний [2,3]. Рядом исследователей [1], было идентифицировано более 500 различных химических соединений в прополисе, которые принадлежат к флавоноидам, фенилпропаноидам, терпеноидам, стилбенам, лигнанами, кумаринами и их пренилированными производными. В качестве основных составляющих прополиса, флавоноиды вносят значительный вклад в его фармакологические свойства.

Цель. Изучение состава полифенолов для контроля качества прополиса, выделенных из регионов Таджикистана (Яванский район 655 м, Варзобский район 2300 м и Дарвазский район 4480 м над уровнем моря).

Материалы и методы исследования. Последующая экстракция биохимических соединений прополиса, полученных из трёх регионов, с использованием различных подходов на восьми стадиях, включая обезжиривание с последующим изолированием полифенольных соединений 96% и 70% водно-этаноловым раствором, затем другие вещества (белки, моно-, олиго- и полисахариды) были экстрагированы с использованием воды и раствора кислоты в последующих этапах. Общее количество фенольных соединений (флавоноиды и фенольные кислоты) определяли методом Folin-Ciocalteu, а полный состав фенолов капиллярным электрофорезом (CZE) и хромато-масс спектроскопией.

Результаты и выводы. Общее количество фенольных соединений, экстрагируемых органическими и водными растворителями, было практически одинаковым: 41,55% и 43,5% от всех соединений прополиса, соответственно, в образцах прополиса из Явана и Варзоба. Образец прополиса, полученный из региона Дарваз, содержит гораздо меньше жира и воска, но самое большое количество растворимого в спирте материала - 61,0%, в основном, представлен фенольными со-

единениями. Полученные образцы прополиса, в основном, состояли из катехина, гомованиловой кислоты, 2- (гидроксифенил) этанола, кверцитрина и сириновой кислоты. Было показано, что доминирующим фенольным соединением прополиса Варзоба является катехин, гомованиловая кислота, кверцитрин, 2- (гидроксифенил) этанол, ванилин и сириновая кислота. Результаты данного исследования показали, что все исследованные образцы прополиса имеют различный тип и количество отдельных полифенолов. Образцы прополиса Варзоба и Дарваза содержат одинаковое количество 2- (гидроксифенил) этанола и гидрата физетина, но различаются по количеству катехина, 3,4-диметоксибензойной кислоты, гомованилловой кислоты, ванилина, транс-коричной кислоты, кверцитрина, сириновой, п-кумаровой и транс-феруловой кислот, гидрата физетина. В образце прополиса Явана обнаружены другие фенольные соединения, такие как кофейная, галловая и 3,4-дигидроксibenзойная кислоты. Фенольные соединения, такие как гомогентистическая и галиевая кислоты были одинаковы во всех образцах. Таким образом, из представленных данных можно выделить конкретный маркер для оценки качества собранного мёда и прополиса в изученных регионах.

Литература

1. Мухидинов З.К., С.Р. Усманова, Носирова Ф.Ю. Перспективы изучения прополиса в Таджикистане. Вестник Авиценны. Том 19, № 3, 2017, С. 413-421.
2. Tosi EA, Re E, Ortega ME, Cazzoli AF. Food preservative based on propolis: Bacteriostatic activity of propolis polyphenols and flavonoids upon *Escherichia coli*. *Food Chemistry*. 2007; 104(3): P. 1025-1029.
3. Luis-Villaroya A, Espina L, Garcia-Gonzalo D. et al. Bioactive properties of a propolis-based dietary supplement and its use in combination with mild heat for apple juice preservation. *Int J Food Microbiol*. 2015; 205: P. 90-97.

Федоров В.П., Гундарова В.В.

Радиационно-индуцированные изменения дегидрогеназ нейронов коры головного мозга

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.

Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

В предшествующих наших работах показано, что морфологические и гистохимические изменения в головном мозге при различных режимах радиационных воздействий в малых дозах на всем протяжении жизни не имеют статистически значимого характера. На этом фоне представляет интерес состояние энергетического обмена, который в головном мозге отличается чрезвычайно высокой реактивностью к патологическим воздействиям, но его изменения при действии ионизирующего излучения изучены недостаточно.

Целью работы явилось исследование в радиобиологическом эксперименте изменений энергетического обмена в нейронах коры головного мозга при гамма-облучении в малых дозах.

Исследование выполнено на 270 половозрелых белых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес., которых подвергали радиационному воздействию в суммарных дозах 0,1; 0,2 и 1,0 Гр однократно и фракционировано (равными порциями в течение 5 дней). Материал забирали на протяжении всей жизни облученных животных. Из нефиксированных участков теменной коры формировали комбинированные тканевые блоки, замораживали в твердой углекислоте и в камере криостата готовили срезы толщиной 10 мкм. Выявление активности основных окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) проводили стандартными тетразолий-редуктазными методиками с использованием соответствующего субстрата и соли «нитро-СТ». Активность ферментов оценивали по величине оптической плотности конечных продуктов гистохимических реакций в видимой части спектра с помощью компьютерной программы «Image J» и последующим определением для полученных показателей средних значений и доверительных интервалов при уровне значимости 95%, а также математическим моделированием и определением прогноза их состояния в различные временные интервалы пострадиационного периода.

Настоящее исследование показало, что возрастная динамика изменений дегидрогеназ нейронов теменной коры головного мозга не претерпевает статистически значимых изменений, хотя на отдельных этапах эксперимента и отличалась выраженными колебаниями. При радиационном воздействии как однократно, так и фракционировано изучаемые дозы ионизирующего излучения не вызывали достоверных изменений активности окислительно-восстановительных ферментов в нейронах теменной коры. В отдельные сроки эксперимента наблюдались отклонения активности дегидрогеназ от возрастного контроля не превышающие 10 %. При этом конечный результат определяется совместным действием облучения и временем пострадиационного периода. В связи с этим для построения математической модели проведен сравнительный анализ зависимости активности дегидрогеназ от воздействия каждого фактора. Модель динамики изменений активности дегидрогеназ представляли уравнением регрессии: $P = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3$, где x - доза облучения; y - время, после наступления которого снимались показатели; xy , x^2 , y^2 , x^3 , y^3 - взаимные влияния параметров x, y и нелинейное влияние каждого из этих параметров; a_0, a_1, a_2 - соответствующие коэффициенты регрессии; P - исследуемый показатель активности ферментов. Анализ

функций уравнений регрессии показал нелинейный стохастический характер влияния однократного облучения на энергетический обмен в нейронах головного мозга. Радиационный фактор значимо влияет на активность СДГ и Г-6-ФДГ, но эти изменения со временем репарируются. В связи с этим можно предполагать, что при увеличении дозы радиационного воздействия изменения будут нарастать и приобретут более однонаправленный характер. При фракционированном воздействии радиационный фактор практически не влияет на активность изучаемых ферментов, а их динамика зависит только от прошедшего после начала эксперимента времени. На активность основного фермента анаэробного окисления ЛДГ изученные дозы радиационного воздействия не оказывали влияния. Динамика ЛДГ в течение эксперимента зависела только от прошедшего времени, т.е. от возраста животного.

Таким образом, проведенные исследования не выявили статистически значимых радиационно-индуцированных изменений активности изученных окислительно-восстановительных ферментов в нейронах головного мозга.

Филиппова Д.П.

Антиоксидантная активность экстрактов корня женьшеня

Брестский государственный университет им. А.С. Пушкина, Брест,
Республика Беларусь

Актуальность. Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, таких как УФ-излучение, радиация, загрязнения атмосферы и пищевых продуктов химическими соединениями на человека приводит к образованию в организме избыточного количества свободных радикалов, тем самым вызывает дисбаланс в его антиоксидантном статусе. Система защиты организма от избытка свободных радикалов складывается из активности ферментов оксидоредуктаз и разнообразных реакций низкомолекулярных антиоксидантов: хелатных соединений, гормонов, водо- и жирорастворимых витаминов, тиолсодержащих аминокислот и полипептидов, флавоноидов, каротиноидов и т.д. Большинство из перечисленных соединений препятствует развитию окислительного стресса, прерывая цепную реакцию образования свободных радикалов, поэтому эти вещества называют как веществами с противорадикальной активностью, так и антиоксидантами. Источниками антиоксидантов для человека могут служить пищевые продукты и напитки на основе растительного пряно-ароматического и плодоовощного сырья. Одним из растений, обладающим ярко выраженными антиоксидантными свойствами является женьшень.

Целью исследования является изучение антиоксидантной активности женьшеня.

Материалы и методы исследования. Образец №1 представляет собой настой женьшеня: препарат, купленный в аптеке г. Бреста. Материалом для образца №2 служила сырая биомасса селективного штамма женьшеня, выращенная в Центральном ботаническом саду г. Минска в соответствии с прописью по паспорту для данного штамма. Штамм культивировали в темноте в течение 30 суток при температуре 26-27°C.

Для получения экстракта женьшеня определенную навеску растительного сырья, предварительно растертого с небольшим количеством экстрагента, дважды экстрагировали 70% (по объему) этанолом и настаивали в течение 7 дней. Далее полученный экстракт подвергали исследованию. Определение антиоксидантной активности женьшеня проводили с использованием модельных систем с катион-радикалами ABTS (2,2-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфонат) и FRAP (от англ. Ferric Reducing Antioxidant Power – железо-восстанавливающая антиоксидантная мощность). Исследование проводили спектрофотометрическим методом на аппарате Proscan MC 122 при $\lambda=734$ нм и $\lambda=593$ нм соответственно.

Результаты и выводы. Нами было выявлено, что в настоящее время существуют следующие методы определения АОА: различающиеся по типу источника окисления, окисляемого соединения и способу измерения окисленного соединения. Проанализировав данные, мы установили, что методики ABTS и FRAP наиболее пригодны для определения биохимических параметров экстрактов, в частности для измерения антиоксидантной активности их компонентов и, таким образом, выбраны нами для проведения эксперимента.

При измерении нами методами ABTS и FRAP образцов экстракта женьшеня: аптечного (образец №1) и изготовленного самостоятельно (образец №2) была выявлена их высокая антиоксидантная активность. Было установлено, что среднее значение % ингибирования методом ABTS составляет $73,90 \pm 4,46\%$, а методом FRAP $98,1 \pm 0,12\%$.

Можно отметить, что многие авторы, изучающие АОА растительных препаратов, отмечают объективную невозможность существования единого метода для ее оценки, а также невозможность сравнения результатов, полученных разными методами. Они связывают это с многообразием протекающих в природе радикальных процессов, так как в лабораторных условиях изучается антиокислительная активность соединения (или группы соединений), применяемого для стабилизации химических продуктов и полимеров, а в естественных условиях эти

процессы протекают в живой клетке. В результате каждый исследователь выбирает готовый, создает новый или модифицирует уже известный метод, исходя из своих целей и возможностей.

Полученные нами результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по разработке элементного метода для идентификации происхождения образцов женьшеня и их медико-биологической оценки. Для более полной характеристики видовой специфики элементного состава женьшеня и его пластичности необходимы дальнейшие исследования с привлечением большей выборки образцов из различных частей ареала вида.

Исследования в этой области могут привести к получению в будущем высокоактивных фармацевтических компонентов, предотвращающих разрушающее и пагубное действие свободных радикалов на различные биологические системы, в том числе на организм человека.

Хайруллин Д.Д., Зиннатов Ф.Ф.

Лечение кроликов при экспериментальном нитритном токсикозе
ФГБОУВО «Казанская государственная академия ветеринарной
медицины имени Н.Э.Баумана», Казань, Российская Федерация

Актуальность. При длительном употреблении кормов с повышенным содержанием нитратов и нитритов у животных отмечают нарушение репродуктивной функции: аборт, учащение случаев эмбриональной смертности [1, 2]. К растениям, фиксирующим азот, относятся: кормовая свекла, кукуруза, подсолнечник. В организме животных нитраты превращаются в нитриты, которые в десятки раз более токсичны, что и приводит к росту заболеваемости, снижению продуктивности, нарушению репродуктивной функции [3].

В настоящее время одной из задач ветеринарной фармакологии и токсикологии является разработка средств профилактики и лечения животных при отравлениях нитратами и нитритами.

Цель. Изучить токсические дозы нитритов для кроликов, провести апробацию антидотных средств при экспериментальном токсикозе.

Материалы и методы. Опыты были проведены на 18 кроликах породы «шиншилла» массой 1,7-2,3 кг. Для определения параметров острой токсичности препарат вводили в виде раствора внутрижелудочно. Степень токсического действия препаратов определяли по тяжести симптомов отравления, времени гибели животных. Расчет токсических доз проводили по методу Кербера. С целью определения эффективности антидотных препаратов применяли разные составы антидотов при экспериментальном токсикозе кроликов. Животные были разделены на 2 группы.

Результаты. Определение острой токсичности натрия нитрита для кроликов показало, что при минимальной дозе натрия нитрита 200 мг/кг клиника отравления характеризовалась отказом от корма и беспокойством, при этом слизистые оболочки глаз и ротовой полости приобретали вишневый цвет, а пульс и дыхание были учащены в течение $60 \pm 4,7$ минут. При максимальной дозе 400 мг/кг через $10 \pm 3,7$ минут наблюдали резкое угнетение нервной деятельности, отмечали тремор скелетной мускулатуры, нарушение координации движений, животные принимали боковое положение. Перед смертью рефлексы роговицы и брюшины ослаблялись, пропадало дыхание и пульс.

По проведенным результатам определена среднесмертельная доза (LD_{50}) натрия нитрита при однократном оральном введении кроликам: 292 мг/кг. Абсолютно смертельная (LD_{100}) доза составила 400 мг/кг. При определении эффективности комплекса антидотных препаратов в первую группу входили метиленовый синий и глюкоза (хромосмон), а во вторую группу – унитиол и токоферол. При введении этих препаратов через 10-15 минут после абсолютно смертельной дозы натрия нитрата указанные антидоты защищали животных от гибели.

Наблюдали высокую терапевтическую эффективность препарата, состоящего из 1% метиленового синего, растворенного в 25% растворе глюкозы. Эффект оказался настолько сильным, что кролики, которым вводили смертельную дозу токсиканта, выживали в 100% случаев.

При применении антидота, в состав которого входил унитиол, обладающий способностью к восстановлению гемоглобина, и токоферол, который вступает в реакцию с ядами, находящимися в крови и образует с ними нетоксичные комплексы, которые выводятся с мочой, выжили 75% кроликов.

Выводы. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что антидот, содержащий хромосмон (1% раствор метиленового синего в 25% растворе глюкозы) оказывал 100% эффект, в то время как состав из унитиола и токоферола обладал 75% эффективностью.

Литература

1. Алеев, Д.В. Хроматографические методы определения пестицидов из группы неоникотиноидов. Алеев Д.В., Халикова К.Ф., Буркин К.Е., Маланьев А.В., Егоров В.И. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2019. Т. 237. №1. С. 6-10.
2. Закирова, Г.Ш. Влияние рационов с содержанием генетически модифицированной сои на организм животных. Закирова Г.Ш., Папуниди К.Х., Кадиков И.Р., Семёнов Э.И. Ветеринарный врач. 2019. №2. С. 37-43.
3. Филина, Е.Н. Профилактика желудочно-кишечных болезней телят с применением биологически активных веществ. Филина Е.Н., Смоленцев С.Ю. Актуальные вопросы

Хайруллин Д.Д., Овсянников А.П.

Изучение действия УВМК на коров

ФГБОУВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана», Казань, Российская Федерация

Актуальность. В настоящее время технология кормления животных нацелена на получение максимальных привесов, надоя молока и др., чего невозможно добиться без применения премиксов и кормовых добавок. Также слабая кормовая база не всегда позволяет удовлетворить потребность организма животных в необходимых макро- и микроэлементах, углеводах и витаминах [2, 4, 5]. Известно, что при их недостатке в организме животных снижается активность обменных процессов, что, как следствие, отражается на продуктивности и на иммунитете. В связи с чем, одной из основных задач рентабельного животноводства является разработка профилактических мероприятий для предотвращения нарушений обмена веществ у животных [1, 3].

Цель – изучить действие углеводно-витаминно-минерального концентрата (УВМК) на коров.

Материалы и методы. Для изучения эффективности УВМК провели исследования на коровах, которых разделили на две группы по 6 голов в каждой. Животных подобрали по принципу аналогов, контрольная группа получала основной рацион, а животные опытной группы получали УВМК в дополнение к рациону. За время наблюдения был изучен морфологический состав крови на автоматическом анализаторе. Экспериментально полученные данные обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты. Установлено, что за время исследования в течение 30 суток контрольной группой было съедено на $3,1 \pm 0,27\%$ корма больше, чем опытной. Коровы опытной группы употребляли УВМК путем облизывания от 50 до 150 раз за 12 часов. Таким образом, за сутки употребляли $230,7 \pm 0,35$ г УВМК. Применение УВМК в опытной группе коров привело к улучшению перевариваемости питательных веществ рациона, о чем свидетельствуют гематологические показатели крови. Количество гемоглобина и эритроцитов в опытной группе увеличилось на $7,1 \pm 2,1\%$ и $10,2 \pm 3,4\%$ по сравнению с контрольной группой. Наблюдали незначительное снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов на $5,3 \pm 1,3\%$ и $2,4 \pm 2,1\%$ соответственно. Количество базофилов, эозинофилов, и моноцитов в крови увеличилось от $5,1 \pm 1,6$ до $7,8 \pm 1,1\%$ в сравнении с контрольной группой коров. Также регистри-

ровали незначительное снижение количества тромбоцитов и гранулоцитов на $5,1 \pm 0,18\%$ и $8,2 \pm 0,27\%$.

Выводы. На основании проведенных исследований можно заключить, что корма в контрольной группе коров поедались лучше, чем в контрольной. Доказано, что УВМК способствует лучшему перевариванию питательных и усвоению минеральных веществ рациона, что подтверждают гематологические показатели крови коров, которые за все время исследования находились на уровне физиологической нормы.

Литература

1. Зиннатов, Ф.Ф. Молекулярная генодиагностика лейкоза крупного рогатого скота: автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.04 / Зиннатов Фарит Фатихович. - Казань, 2008. - 25 с.
2. Зиннатова, Ф.Ф. Роль генов липидного обмена (DGAT1, TG5) в улучшении хозяйственно-полезных признаков крупного рогатого скота / Ф.Ф. Зиннатова, Ф.Ф. Зиннатов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана. - 2014. - Т. 219. - С. 164-168
3. Смоленцев, С.Ю. Кормление коров пророщенным зерном пшеницы вакуумной сушки на метаболизм / С.Ю. Смоленцев, Ф.К. Ахметзянова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2018. Т. 235. №3. С. 155-160.
4. Шантыз, А.Х. Влияние кормовой добавки тетра-п на антиоксисическую функцию печени высокопродуктивных коров при сочетанных микотоксикозах / А.Х. Шантыз, Е.В. Панфилина, П.В. Мирошниченко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2018. Т.7. №1. С. 238-243.
5. Yakupov, T.R. Features of humoral immunity in cows infected with the leukaemia virus / T.R. Yakupov, M.M. Valiev, F.F. Zinnatov, A.M. Alimov, A.K. Galiullin, D.D. Hairullin, R.M. Papaev, S.Yu. Smolentsev // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. 2020. Т. 11. №1. С. 290-293.

Khalfaoui S., Shvets O.M.

Morocco's tuberculosis disease situation: from a strict reproach to steady steps towards change

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background: In it's report, on tuberculosis cases in the world over and until the year 2018 that was published in 2019, the world health organization (WHO) indicated that the amount of cases of this disease registered in Morocco is estimated of 10 to 99 cases for 100.000 citizen ,while the proportion of children infected with tuberculosis varies between 5 and 9.9 %.

Aim. the main purpose of this study is to assess the progress of the fight against tuberculosis , after an approach made by WHO on how the disease is managed in Morocco .

Materials: the latest health department data ,WHO report published in 2019, Moroccan associations to fight tuberculosis reports.

Results. Morocco has achieved significant results in the fight against tuberculosis, being its 6th development goal of this millennium, after the decline in tuberculosis between 1990 and 2015. The incidence rate estimated by the World Health Organization (WHO) decreased by 27% and the death rate decreased by 59%. According to ministry data, the prevalence indicators for tuberculosis cases increased from 75% to 85%, which allowed more diagnoses and treatments for already existing tuberculosis cases, maintaining the treatment success rate at more than 86% since 1995 and reducing the dropout rate to just 7.9%.

Moreover, the prevalence rate of drug-resistant tuberculosis remained very low, with 1% of initial resistance and 11% of secondary resistance. Morocco has an integrated network of 26 centers specializing in the diagnosis and treatment of tuberculosis and respiratory diseases, in addition to health establishments and private clinics in certain districts. The national tuberculosis control program involves overseeing the development of the National Strategic Plan for the period 2018-2021, which aims to reduce the number of tuberculosis related deaths by 40% by 2021.

The program's goal in particular is to bring the annual number of cases detected to 36,300, to achieve a treatment success rate of at least 90% by 2021, to increase the detection rate of drug-resistant tuberculosis to 75% and to achieve a treatment success rate of at least 80% by 2021. A multiple section framework for the elimination of tuberculosis will be developed by 2030, according to a global approach, also taking in consideration the human rights aspect, in order to eliminate the risk factors and the socio-economic factors considered as a key determinant of the spread of tuberculosis in Morocco and around the world.

Conclusion. Thus, and through the interventions that will be implemented, this plan will guarantee the improvement of the detection rate and the therapeutic success rate of Tuberculosis, including for multi-resistant forms, and consequently a significant reduction in mortality estimated to be related to tuberculosis.

Khancheuski M.A., Sysa A.G., Trifonova A.R., Kvasyuk E.I.

Assessment of cytotoxicity for modified nucleosides and nucleotides at their effect on lymphoid millstands cells

Belarusian State University, International Sakharov Environmental Institute, Minsk, Belarus

Analogues nitrogenous bases and nucleosides realize their cytotoxic effect by mimicking a natural endogenous nucleosides (after their phosphorylation into nucleotides). The mechanism of action can be associated either with inhibition of enzymes or with the substitution of endogenous nucleo-

sides as substrates during the synthesis of nucleic acid molecules, which leads to DNA and RNA damage and disruption of DNA methylation processes.

Often, the process of triphosphorylation of nucleoside analogues is difficult or impossible due to the high specificity of cell nucleoside- and nucleotide kinases. Nucleoside-5'-monophosphates cannot be used directly because their transport to the cell is extremely limited. In addition, they rapidly degrade to the corresponding nucleosides on the cell membrane.

These reasons arouse wide interest in the synthesis of pronucleotides, i.e. chemically modified nucleoside monophosphates and their analogues, which would have the ability to penetrate into the cell and turn into the corresponding antimetabolites as a result of chemical or enzymatic transformations.

The aim of the work is to evaluate the cytotoxicity of some modified nucleosides and nucleotides when they are exposed to lymphoid cells.

Materials and research methods. Object of study – modified nucleosides: cytarabine (1), cyclocytidine HCl (2), nelarabin (5), and nucleotides: fludarabine phosphate (H^+ – form) (3), fludarabine phosphate emoxipine salt (4),

Peripheral blood was collected in sterile heparinized tubes, diluted 1: 1 with saline, layered on the density gradient of Histopaque-1077 («Sigma », Germany) and centrifuged for 30 min at 1500 on / min at 4°C. The resulting interphase ring mononuclear peripheral blood (MIC) was collected in sterile tubes and washed twice in saline for 10 min at 1500 on / min and 4 °C. Cell culture viability of BMD was determined by flow cytometry using the Annexin A5 FITC / 7-AAD kit (Beckman Coulter, USA).

Results and conclusions. Modified nucleotides (3) and (4), and nucleoside (5) in the studied concentration range of 10^{-5} – 10^{-7} M exerted a cytotoxic effect on lymphoid cells mainly due to the induction of early and late apoptosis. It should be noted that at a concentration of 10^{-5} M, these compounds also increased the specific gravity of cells that underwent necrosis (from 6.0 to 7.15%), which is extremely unfavorable at the extrapolation of these results to the human body.

Modified nucleosides (1) and (2) in the investigated range of concentrations [10^{-5} M– 10^{-7} M for (2), and a concentration of 10^{-7} M for (1)] does not have a pronounced cytotoxic effect on the lymphocytes. The specific weight of viable cells in this case ranged from 95.51 to 97.15%. Cytarabine (1) at a concentration of 10^{-5} – 10^{-6} M induced early cell apoptosis ($p < 0.05$) while maintaining the overall cell viability of up to 90%.

Роль структуры полиметиновых красителей в процессах комплексообразования с белками сыворотки крови

¹УО «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники», Минск, Республика Беларусь

²НИИ ПФП им. А.Н. Севченко Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

Перспективы использования фотосенсибилизаторов (ФС), имеющих спектры поглощения и флуоресценции в ближней инфракрасной области, обусловлены возможностью их использования как для лечения солидных опухолей методом фотодинамической терапии, так и для визуализации паталогических тканей при оперативном вмешательстве. К числу таких ФС относятся полиметиновые (индотрикарбоцианиновые) красители (ПК) имеющие интенсивные полосы поглощения (720-750 нм) в так называемой «полосе прозрачности тканей». Избирательность накопления ФС в опухолевых клетках во многом определяется механизмом транспорта этих соединений в крови. Большинство ныне используемых ФС, как показано, перемещаются в кровеносной системе в составе комплексов с основными транспортными белками – альбумином и липопротеинами. В данной работе изучено влияние ПК с различной структурой, но сходными фотофизическими характеристиками, на связывание с белками сыворотки крови. Для этих целей были синтезированы индотрикарбоцианиновые красители с ортофениленовым мостиком в цепи сопряжения – ПК154 и ПК220, а также с незамещенной цепью – ПК222. Отличительной особенностью ПК220 и ПК222 и является наличие в их структуре двух молекул полиэтиленгликоля с молекулярной массой 300Да, повышающих водорастворимость данных ПК, а краситель ПК154 представляет собой соединение с двумя карбоксильными группами [1].

Гель-хроматографический анализ связывания ПК с компонентами сыворотки крови человека показал, что основная масса ПК154 и ПК220 находится в составе комплексов с сывороточным альбумином (САЧ) и липопротеинами низкой плотности (ЛНП), тогда как ПК222 присутствует в сыворотке крови в свободном (несвязанном) состоянии. При исследовании спектров поглощения ПК в различных фракциях белков сыворотки установлено, что разница в положении максимумов поглощения ПК во фракции ЛНП и САЧ составляла от 12 нм для ПК154 до 20 нм для ПК220. Это свидетельствует о том, что молекулы ПК в составе комплексов с ЛНП находятся в менее полярном микроокружении в сравнении с комплексами ПК-САЧ. Возможно, молекулы ПК могут погружаться в липидный слой липопротеиновой частицы, в то

время как связывание с молекулами САЧ происходит на неспецифических сайтах, имеющих различное сродство к молекулам ПК. При этом глубина встраивания молекул ПК154, вероятно, больше, чем для молекул ПК220, у которых цепочки полиэтиленгликоля ограничивают глубину их погружения в липидную оболочку ЛНП.

При экстракции ПК из окрашенной сыворотки крови показано, что для ПК154 процесс распределения в двухфазной системе бутанол-сыворотка приводил к переходу более 50% красителя в органический растворитель, тогда как почти весь ПК220 оставался в водной фазе. Данный факт не связан с различиями в водорастворимости ПК, поскольку при смешивании растворов красителей в воде или фосфатном буфере с бутанолом около 97% как ПК154, так и ПК220 переходили в органический растворитель. Можно предположить, что в процессе образования комплексов ПК220 с белками сыворотки происходит ковалентное связывания красителя с альбумином. В частности, наиболее вероятный путь – это взаимодействие с единственным свободным остатком *Cys34* в молекуле САЧ с замещением мезо-*Cl* в молекуле ПК220. Возможная роль молекул полиэтиленгликоля заключается в пространственном позиционировании молекул ПК220, облегчающем образование ковалентных аддуктов САЧ-ПК220, что блокирует процесс перераспределения этого красителя с белков в органическую фазу.

Литература

1. Lugovski A. [et al.] //J. Photochem. Photobiol. A. 2016. V. 316. P. 31-36.

Hall M.E., Shvets O.M.

Tuberculosis morbidity in Zimbabwe

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background: According to WHO, Zimbabwe is one of the top thirty countries burdened with a high tuberculosis (TB) morbidity rate. The country is also facing more cases among HIV positive patients and a burst of new cases with Rifampicin resistance strains (Rif-TB).

Aim. In this study, we will try to review Zimbabwe's current morbidity status, focusing on the groups most affected by TB and how best to help the WHO reduce these numbers in the near future.

Material and Methods. To understand Zimbabwe's current morbidity status worldwide and on a national level, data from these published sources was used: The Global Tuberculosis Report 2019 and CDC. These sources reported a greater spread of TB among HIV positive patients. Data also shows an increase in the number of Rifampicin resistant TB strains even among HIV negative patients from the last survey done in 2017. A higher

number of serum positive cases are among males when compared to females, regardless of their HIV status.

Results. When you break down the data analysis, the final results show that 58% of all TB cases affect the male gender. The number of Rifampicin resistant cases have increased to 91% for newly diagnosed and 97% for previously treated patients. In addition, 62% of TB cases recorded are among HIV positive patients, who know their HIV status.

This study shows that HIV positive patients, due their lowered immunity, are at a higher risk of contracting TB. An increased amount of resistant cases in newly diagnosed patients, shows a prevalence of primary resistance TB. This makes treatment more difficult, so the morbidity will remain high in the near future.

Conclusion. The only way to address this problem is to increase education on HIV and TB prevention in Zimbabwe, so that people are aware of the growing treat. If the people are well informed, more cases of TB and HIV will be diagnosed early and treated promptly for the best prognosis. Investors also need to help on purchasing better equipment for testing and more drugs to treat the growing numbers so no one is left without medication. If we help the people, they will help us.

Хотько Е.А

Анализ роли полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы эстрогена и витамина D, в развитии хронической обструктивной болезни легких

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения всех стран. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ повышаются концентрации воспалительных медиаторов – цитокинов и хемокинов, что усиливает интенсивность системного воспалительного ответа. На уровень медиаторов воспаления в сыворотке крови существенное влияние оказывают эстрогены и витамин D посредством связывания со своими рецепторами и последующей модификации транскрипционной активности генов.

Измененная экспрессия эстрогеновых рецепторов и рецепторов витамина D на поверхности иммунокомпетентных клеток при ХОБЛ может являться результатом генетических перестроек, связанных с одонуклеотидными заменами. Так, носительство минорной аллели полиморфизма rs731236 гена VDR связано с более высокими уровнями экспрессии мРНК, а полиморфный вариант rs2234693 гена ESR1 влия-

ет на связывание с факторами транскрипции семейства *myb*, влияя на экспрессию своей мРНК. Таким образом, изменения в структуре генов VDR и ESR1 могут оказывать влияние на формирование предрасположенности к развитию ХОБЛ.

Цель: изучить ассоциацию полиморфных локусов генов, кодирующих эстрогеновый рецептор и рецептор витамина D, с развитием хронической обструктивной болезни легких в популяции белорусов.

Материалы и методы. Для проведения исследования были отобраны 59 человек с ХОБЛ и 19 клинически здоровых лиц в качестве контрольной группы. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов крови. Наличие мутации определяли методом полимеразной цепной реакции «в реальном времени». Носительство «дикий» или «мутантной» аллели регистрировали с помощью программы q-PCR. Статистическую обработку проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 23».

Результаты. Анализ полиморфизма rs2234693 гена ESR1 не выявил отклонений в распределении частот генотипов от ожидаемых при равновесии Харди-Вайнберга среди пациентов с ХОБЛ и в контрольной группе ($\chi^2=1,38$, $p=0,24$ и $\chi^2=0,45$, $p=0,5$ соответственно). Сравнительный анализ исследуемых выборок показал, что частота «мутантной» аллели T гена ESR1 в контрольной группе составила 31,6%, в то время как у пациентов с ХОБЛ – 47,5% ($\chi^2=2,95$, $p=0,09$). Согласно доминантной модели наследования генотипы, несущие «мутантную» аллель, в опытной группе (74,6%) встречались чаще, чем среди здоровых лиц (47,4%). При этом носительство генотипов, содержащих аллель T, в 3,26 раза повышало вероятность развития ХОБЛ по сравнению с носительством гомозиготного «дикого» генотипа (ОШ=3,26, 95%ДИ=1,11-9,54). Также не было выявлено отклонений в распределении генотипов от равновесия Харди-Вайнберга в отношении полиморфного варианта rs731236 гена VDR как для опытной ($\chi^2=0,12$, $p=0,73$), так и для контрольной групп ($\chi^2=0,05$, $p=0,82$). Однако при сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в исследуемых выборках значимых различий обнаружено не было.

Выводы. 1. Носительство генотипов полиморфного варианта rs2234693 гена ESR1, содержащих «мутантную» аллель T, связано с увеличением риска развития ХОБЛ в 3,26 раза по сравнению с носительством «дикого» гомозиготного генотипа у жителей Республики Беларусь. 2. Отсутствует статистически значимая ассоциация полиморфного варианта rs731236 гена VDR с развитием ХОБЛ в популяции белорусов.

Взаимосвязь полиморфизма гена COL1A1 с риском развития хронической обструктивной болезни легких

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является воспалительным заболеванием, сопровождающимся ограничением воздушного потока в легких, которое в значительной степени необратимо. В развитии ХОБЛ предполагается как участие факторов воспаления, так и факторов, регулирующих пролиферацию соединительной ткани – систем коллагенолиза и фибринолиза, о чем свидетельствует высокая активность и повышенная экспрессия генов коллагеназ и эластаз. Как следствие, наблюдается снижение количества коллагена, что приводит к замедлению репаративных процессов в альвеолярной ткани. Установлено, что содержание коллагена I типа (COL1A1) у пациентов с ХОБЛ снижается по мере тяжести заболевания. Возможной причиной таких изменений может быть не только усиленный распад белковых молекул коллагена, но и изменения генов, кодирующих их структуру, в частности, наличие однонуклеотидных замен (ОНЗ). Наиболее изученной ОНЗ является полиморфизм rs1800012 гена COL1A1, кодирующего белок α -1 цепи коллагена I типа, который характеризуется заменой гуанина на тимин в первом интроне.

Цель: исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 с риском развития хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Беларусь.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила ДНК клеток крови 59 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и 50 клинически здоровых лиц. Полиморфные варианты были генотипированы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием TaqMan зондов. Детекцию флюоресценции проводили «по конечной точке» при ее появлении не позже 32 цикла амплификации. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS 23.0 и программы Hardy-Weinberg equilibrium calculator (<http://www.genes.org.uk/software/hardy-weinberg.html>). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга (HWE) и для сравнения распределений частот генотипов в контрольной и опытной группах использовали критерий χ^2 .

Результаты. При исследовании частоты полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 отклонение от равновесия Харди-Вайнберга выявлено не было ($p > 0,05$). Распределение частот генотипов полиморфного локуса rs1800012 значительно различалось у пациентов с ХОБЛ и контрольной группы ($\chi^2 = 7,40$, $p = 0,02$). Частота гомозиготного генотипа, содержащего аллель G, была ниже у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами (59,3% против 86,0%). В то же время среди пациентов с ХОБЛ отмечено большее число гомозиготных носителей минорной аллели. Так, генотип с двумя аллелями T был обнаружен у 6,8% пациентов с ХОБЛ и только у 2,0% здоровых людей. Вместе с тем, при гетерозиготном носительстве G/T полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 показатель отношения шансов составил 4,1 (95%ДИ: 1,48-11,31), что указывает на повышенный риск развития ХОБЛ среди носителей генотипа G/T по сравнению с лицами, являющимися носителями гомозиготных генотипов G/G и T/T в 4,1 раза.

Заключение. Генотип G/T полиморфного локуса rs1800012 гена COL1A1 связан с повышенной вероятностью развития ХОБЛ и может быть использован для прогнозирования возникновения заболевания среди жителей Республики Беларусь.

Хотько Е.А, Харлап А.Ю.

Аллельный полиморфизм генов IL4 и IL4R у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное заболевание, патогенез которого включает усиленную миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления. Избыточное накопление лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и других клеток в легких является результатом измененного синтеза про- и противовоспалительных молекул этими клетками, связывание которых с соответствующими рецепторами привлекает в очаг повреждение еще больше участников. Было показано, что одним из цитокинов, способствующим развитию ХОБЛ является интерлейкин 4 (IL4). Функциональная активность молекулы зависит как от самого цитокина, так и от рецептора (IL4R), с которым происходит комплементарное связывание. Модификация структуры участников лиганд-рецепторного взаимодействия, а также количество синтезируемого белка при ХОБЛ могут быть связаны с наличием однонуклеотидных замен в генах, кодирующих эти белковые молекулы. Тем самым, по-

лиморфизмы генов IL4 и IL4R могут иметь существенное значение в развитии ХОБЛ.

Цель: выявить ассоциацию полиморфизмов rs1801275 гена цитокинового рецептора IL4R (замена глутамина на аргинин в 551 положении цитоплазматического домена зрелого белка) и rs2243250 гена IL4 (усиливает связывание ядерных факторов транскрипции с промоторной областью гена и приводит к наработке цитокина) с ХОБЛ у пациентов – жителей Республики Беларусь.

Материалы и методы. Клиническое обследование и диагностика проводились на базе учреждения здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр». Материалом для исследования служила сыворотка крови 95 человек с ХОБЛ и 95 клинически здоровых лиц. Генотипирование проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с детекцией флуоресценции («по конечной точке»). Статистическую обработку проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 23».

Результаты. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs1801275 гена IL4R отклонений от равновесия Харди-Вайнберга как в группе пациентов ($\chi^2=1,523$, $p=0,467$), так и в группе здоровых лиц ($\chi^2=1,818$, $p=0,403$) выявлено не было, что указывает на репрезентативность исследуемых выборок. Анализ соответствия распределения генотипов полиморфного локуса rs2243250 гена IL4 равновесию Харди-Вайнберга дал схожие результаты: $\chi^2=0,785$, $p=0,676$ для пациентов с ХОБЛ и $\chi^2=0,808$, $p=0,668$ для клинически здоровых лиц.

Далее было проведено сравнение рисковости генетических факторов с использованием доминантной модели наследования. Биологический смысл такой модели заключается в том, что при доминантном наследовании вероятность развития ХОБЛ одинакова для всех носителей генотипов (гомо- и гетерозигот), где присутствует доминантная аллель. Сравнение распределения частот генотипов полиморфизма rs1801275 в обследуемой выборке с таковым в группе здоровых лиц выявило существенные различия между исследуемыми группами ($\chi^2=5,622$, $p=0,018$). Так, среди здоровых лиц процент носительства аллели G составлял 83,2%, в то время как среди лиц, страдающих ХОБЛ, этот показатель был равен 68,4%. В то же время, при оценке носительства генотипов полиморфизма rs2243250 значимых отличий выявлено не было ($\chi^2=0,556$, $p=0,456$), что указывает на отсутствие ассоциации полиморфного локуса rs2243250 с риском развития ХОБЛ у белорусов. После анализа частотного распределения был также рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) для полимор-

физма rs1801275. В результате полученных нами данных, ОШ составило 0,439 (95%ДИ=0,220-0,875, $\chi^2=5,622$, $p=0,018$). Это свидетельствует о пониженном риске развития ХОБЛ у гетеро- и гомозиготных носителей с аллелью G в 2,28 раза.

Выводы. Носительство минорной аллели полиморфного варианта rs1801275 гена цитокинового рецептора IL4R у жителей Республики Беларусь ассоциировано со снижением вероятности развития ХОБЛ в 2,28 раза ($p=0,018$; ОШ=0,439; 95%ДИ<1).

Хрусталёв В.В.¹, Хрусталёва Т.А.², Стожаров А.Н.¹, Ткачёв С.В.¹

Мутационное давление в гене Adenomatous polyposis coli в опухолевых клетках

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Ген, кодирующий белок APC (Adenomatous polyposis coli) человека, часто вовлекается в процесс развития злокачественных новообразований. В результате нонсенс мутации в этом гене соответствующий белок перестаёт связывать бета-катенин, что приводит к запуску неконтролируемой пролиферации клетки без поступления внешнего сигнала (без связывания Wnt с рецептором). Другой механизм потери C-концевого бета-катенин связывающего домена – альтернативный сплайсинг. Направление мутационного давления в гене (относительно консенсусной последовательности) можно определить по записям о зафиксированных нуклеотидных заменах из баз данных Ensembl и COSMIC. Об отрицательном отборе мутаций (стабилизирующем отборе) свидетельствует достоверное превышение частотой синонимичных замен частоты миссенс замен. В случае положительного (расщепляющего) отбора, наоборот, частота миссенс мутаций достоверно превышает частоту мутаций синонимичных.

Цель: работы заключается в сравнении частот возникновения герминативных и соматических нуклеотидных замен в опухолевых клетках в гене APC.

Материалы и методы. В качестве материала использована консенсусная нуклеотидная последовательность гена, кодирующего белок APC человека из базы данных Ensembl (ENST00000257430.9). Из той же базы данных получены сведения об изменчивости этого гена: записи об однонуклеотидном полиморфизме (SNP) составили 3919 мутантных сайтов в экзонах и 24054 мутантных сайтов в интронах. Информация об однонуклеотидных мутациях в том же гене, но исключи-

тельно в опухолевых клетках, получена из базы данных COSMIC (2018 мутантных сайтов в экзонах). В консенсусной последовательности рассчитано количество синонимичных, миссенс и нонсенс сайтов для каждого типа нуклеотидных замен. Частоты замен определены путём деления количества сайтов с соответствующим типом мутации на количество сайтов, в которых эта замена будет синонимичной, миссенс и нонсенс мутацией. Частоты замен сравнивали друг с другом с помощью t-теста для относительных величин.

Результаты. В гене APC частота замен по направлению GC на AT достоверно превышает частоту замен обратного направления, как во время герминативного мутагенеза, так и во время соматического мутагенеза в опухолевых клетках. Нельзя не отметить, что абсолютное количество сайтов с транзициями А на G в этом гене превышает количество сайтов с транзициями G на А. Однако для остатка гуанина шанс подвергнуться мутации выше, чем для остатка аденина. Во время герминативного мутагенеза в гене APC лимитируются как транзиции T на C, так и трансверсии T на G. Остальные типы миссенс замен фиксируются с такой же частотой, как синонимичные. Интересно отметить, что десять из двенадцати типов нуклеотидных замен в интронах гена APC подвергаются отрицательному отбору. Такие результаты указывают на наличие в интронах гена APC большого количества функциональных регуляторных элементов.

Во время соматического мутагенеза в опухолевых клетках ген APC подвержен положительному отбору: шесть из двенадцати типов миссенс мутаций фиксируются в малигнизированных клетках чаще, чем синонимичные, а остальные шесть типов – с такой же частотой. Помимо этого, все типы нонсенс мутаций в гене APC опережают по частоте своей фиксации не только синонимичные, но и миссенс мутации. Действительно, потеря функционального APC приводит к невозможности связать бета-катенин, а, следовательно, к постоянному получению клеткой сигнала к пролиферации.

Выводы. Ген, кодирующий белок APC, подвержен мутационному AT-давлению. Только некоторые типы мутаций в его экзонах подвергаются отрицательному отбору во время герминативного мутагенеза, в отличие от мутаций в интронах. Во время соматического мутагенеза в опухолевых клетках положительному отбору подвергаются не столько миссенс, сколько нонсенс мутации. Последние могут быть не только исходной причиной развития опухоли, но и возникать в процессе онкогенеза – как дополнительный механизм озлокачествления.

Анализ биохимических изменений и липидного спектра крови у детей с артериальной гипертензией

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

На базе 4-й городской детской клинической больницы г. Минска и НИЛ БелМАПО нами было проведено обследование и динамическое наблюдение 150 детей (52 девочки и 98 мальчиков) в возрасте от 10 до 17 лет, имеющих артериальную гипертензию (АГ). В качестве контрольной группы были взяты 50 практически здоровых детей того же возраста.

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты с повышенным артериальным давлением (АД) и нормальной массой тела (49 детей). Во вторую группу вошло 47 пациентов с повышенным АД и избытком массы тела. В третью группу вошли 54 пациента с повышенным АД и с ожирением. Все дети, включая контрольную группу, обследовались по единой программе «Унифицированная схема обследования детей с артериальной гипертензией».

При лабораторном исследовании углеводного обмена оказалось, что содержание глюкозы в сыворотке крови в разных группах обследованных детей отличий не имело, однако проведение глюкозотолерантного теста позволило выявить нарушение толерантности к глюкозе у 10,2% детей первой группы, у 19,1% детей второй группы и у 22,2% детей третьей группы. Эти данные говорят о более частом нарушении углеводного обмена у детей с избыточной массой тела (ИМТ) и особенно у пациентов с ожирением.

Нами выявлено, что уровень альдостерона в сыворотке крови у пациентов с АГ на фоне ожирения был достоверно выше (316,8 пг/мл), чем у пациентов с нормальной массой тела (279,4 пг/мл) и в контрольной группе. Установлена также положительная корреляционная связь между концентрацией альдостерона и окружностью талии. Известно также, что увеличение уровня альдостерона в сыворотке крови приводит к повышению концентрации натрия в крови и в итоге способствует повышению АД.

В результате исследования липидного спектра у обследованных детей было установлено, что содержание общего холестерина не превышало норму и не имело отличий во всех группах, включая контрольную.

Уровень триглицеридов был достоверно повышен в сыворотке крови у детей 2-й и 3-й групп при сравнении с контрольной группой. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был достоверно снижен в этих же группах пациентов. При этом особенно снижен был главный

белковый компонент ЛПВП – аполипопротеин А (АpoA). Известно, что соотношение АpoA1/АpoB является ценным показателем для подтверждения атерогенной направленности и риска развития АГ и атеросклероза с течением времени. В норме этот показатель должен быть меньше 1. По нашим данным соотношение АpoA1/АpoB больше 1 (1,9 - 2,0) было у 15% детей с ожирением, у 10,6% с ИМТ, у 8,1% детей с АГ и нормальной массой тела.

Аполипопротеин Е (АpoЕ) входит в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП), иницируя их захват и удаление из крови путем взаимодействия со специфическим рецептором, расположенном на поверхности клеток печени. В нашем исследовании установлено, что у детей с ожирением наблюдался достоверно повышенный уровень АpoЕ по сравнению с группой контроля.

Липопротеинлипаза (LPL) является ключевым ферментом метаболизма липидов. Установлена прямая зависимость между ее содержанием в сыворотке крови и концентрацией ЛПНП и обратная – с уровнем ЛПВП. Наиболее высокое содержание LPL нами было выявлено у детей с АГ на фоне ожирения. Выявлено также значимое отличие по гендерному признаку: уровень LPL в сыворотке крови у девочек составил 25,8 нг/мл, у мальчиков – 15,6 нг/мл.

Хрусталёва Е.К., Колупаева Е.А., Король С.М.

Результаты длительного наблюдения за детьми с артериальной гипертензией

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Артериальная гипертензия занимает ведущее место во многих регионах мира как причина преждевременной смерти и инвалидности среди пациентов наиболее трудоспособного возраста. По данным ВОЗ в развитых индустриальных странах почти у 40% взрослого населения отмечается повышенное артериальное давление (АД). Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди детей составляет до 18%. Ранняя диагностика и эффективное лечение АГ у детей и подростков имеют первостепенное значение для улучшения состояния здоровья взрослых и увеличения продолжительности жизни.

Под нашим наблюдением в течение 6-ти лет находилось 103 пациента (34 девочки и 69 мальчиков) с АГ в возрасте от 10 до 17 лет. Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей того же возраста. Исследование проводилось на базе 4-й городской детской клинической больницы г. Минска и НИЛ БелМАПО. Все дети с АГ были разделены на 2 группы: 1-я – с нормальной массой тела (49 че-

ловек), 2-я – с ожирением (54 человека). На каждого пациента заполнялась разработанная и утвержденная «Унифицированная схема обследования детей с артериальной гипертензией». Обследование включало: сбор семейного анамнеза, антропометрию, инструментальные (измерение АД, суточное мониторирование АД, ЭКГ, УЗИ сердца, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы) и лабораторные методы обследования (изучение липидного и углеводного спектра крови) в динамике, а также молекулярно-генетическое исследование. Выделение ДНК из пятен крови осуществлялось классическим методом с применением протеиназы и обработкой фенол-хлороформом с последующей очисткой спиртами в лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и патологии НАН Беларуси».

Статистическая обработка полученных данных проводилась традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Statsoft Statistica 6.0, «Primer of Biostatistics».

В результате обследования выявлено, что у 80% детей 1-й группы наблюдалась наследственная отягощенность по АГ (у 47,8% детей по материнской линии, у 33,3% - по линии отца, у 18,9% - по линии обоих родителей). У детей 2-й группы – лишь у 18,5% выявлена наследственная отягощенность по АГ. У детей 2-й группы наблюдалась наследственная отягощенность по ожирению (59%), по сахарному диабету (18,5%), по ишемической болезни - сердца 18,9% (16,7%), что не было установлено у пациентов 1-й группы.

У детей 1-й группы нарушения липидного спектра крови (повышение уровня триглицеридов и ApoE, снижение уровня ЛПВП) выявлялись в 18,4% случаев. У детей 2-й группы аналогичные изменения выявлены в 60% случаев, при этом они были относительно стойкими в течение последующих лет. Кроме того, у 22% детей 2-й группы было установлено нарушение глюкозо-толерантного теста.

Нами также были установлены молекулярно-генетические критерии предрасположенности к АГ, которые практически не выявлялись у детей 2-й группы. У детей 1-й группы выявлялся генотип DD гена ACE, генотип GG гена REN, генотип 4a/4a гена eNOS, генотип Ser/Ser гена LPL, генотип e3/e4 гена ApoE. Можно предполагать, что если у ребенка обнаружен хотя бы один из перечисленных генотипов или их комбинации, он имеет повышенный риск развития артериальной гипертензии.

Тактика ведения детей 1-й группы была направлена на снижение АД традиционными гипотензивными препаратами. У 61% детей до сих

пор сохраняется повышение АД. У детей 2-й группы практически не применялись гипотензивные препараты, лечение было направлено на снижение массы тела, изменение образа жизни, питания. С течением времени у 83% детей этой группы АД нормализовалось.

Хрусталёва Т.А., Новаковская С.А., Рудниченко Ю.А., Лукашевич В.С.

Морфофункциональная оценка привитой на линии мышей Af карциномы Эрлиха, как модели рака молочной железы

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Рак молочной железы занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин в Республике Беларусь (17,6%) и первое место в структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований (16,9 %) [Болотник В.С. и др., 2017]. Для исследования возможных претендентов для лечения данной патологии необходимо наличие адекватной экспериментальной модели. Известно, что митохондрии играют важную роль в продукции энергии посредством синтеза АТФ, поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза, регуляции выживаемости и апоптоза клеток. Описанные функции имеют прямое отношение к развитию рака [Ward P.S. et al., 2012; Gaude E. et al., 2014]. Различные митохондриальные дефекты в опухолевых клетках приводят к образованию активных форм кислорода и, как следствие, к мутациям в митохондриальном геноме [Ward P.S. et al., 2012].

Цель: настоящего исследования заключается в создании экспериментальной модели рака молочной железы и определении морфофункционального состояния клеток и митохондрий солидной формы карциномы Эрлиха.

Материалы и методы. Прививку асцитной и солидной карциномы Эрлиха (КЭ) проводили самцам мышей массой от 18 до 22 г., содержащимся в стационарных условиях вивария. Клетки асцитной КЭ брали у мышей-опухоносителей через 9-10 дней после внутрибрюшинной прививки. Для развития солидной формы опухоли суспензию опухолевых клеток (6×10^6 клеток/мышь) вводили подкожно на спину животного справа [Поздняк Л.В. и др., 2012]. Далее в течение 17 суток проводили мониторинг роста солидных карцином. Через 17 суток мышей декапитировали, предварительно подвергнув эфирному наркозу. Часть опухолевой ткани забирали на морфологическое исследование, из оставшейся части получали три фракции – осветлённый гомогенат, цитозольную и митохондриаль-

ную фракции. Биохимические показатели определяли в сыворотке крови (железо, тестостерон, эстрадиол, супероксиддисмутаза, каталаза) мышей и в клеточных фракциях (супероксиддисмутаза, каталаза, общий белок, пировиноградная кислота, лактатдегидрогеназа, лактат).

Результаты и выводы. Изучение динамики развития солидной КЭ в хроническом эксперименте в первые 10 суток выявило 2-4 кратный темп роста, с последующим замедлением до 25% к 15-17 суткам.

Гистологическое исследование показало, что опухоль прорастает во все слои кожи и подкожную клетчатку. Выражен клеточный полиморфизм. Выявлены множественные, в том числе патологические, митозы, например, многополюсный митоз, дилатированные сосуды, центральные и периферические некрозы. Электронно-микроскопическое исследование солидной формы КЭ показало тканевую и клеточную атипичность опухоли. Опухолевые клетки представлены полиморфными недифференцированными структурами с большими ядрами неправильной формы и небольшим количеством органелл. Митохондрии немногочисленны, отмечается повреждение митохондриального матрикса с частичным или полным разрушением крист вследствие набухания и вакуолизации органелл. Часть митохондрий подвергается тотальной деструкции. Отмечаются некрозы клеток паренхимы опухоли, очаги некроза и лизиса стромы опухоли.

Анализ биохимических показателей сыворотки крови мышей-опухоносителей выявил увеличение гормонального и снижение антиоксидантного статуса при неизменном уровне железа в сыворотке крови по сравнению с контрольными животными. Исследование митохондрий выявило увеличение содержания лактата, пировата и, особенно выражено и достоверно, увеличение активности лактатдегидрогеназы, что указывает на активацию гликолиза в опухолевых клетках. Показано значительное снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы в митохондриальной фракции опухолевых клеток. Такие нарушения могут приводить к дисбалансу между прооксидантной и антиоксидантной системами и оказывать существенное влияние на жизнеспособность опухолевой клетки и её функциональную состоятельность.

Работа выполнена в рамках гранта ГКНТ М19ИНДГ-005.

Хрусталёва Т.А.¹, Попинако А.В.², Хрусталёв В.В.³, Побойнев В.В.³

Вторичная структура белка-предшественника бета-амилоидных пептидов в районе сайта связывания с бета-секретазой по результатам работы алгоритма PentaFOLD 3.0

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²ФИБ «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Поиск эффективных препаратов для борьбы с болезнью Альцгеймера на данный момент не увенчался успехом. Основным этапом в патогенезе этого заболевания считается преимущественный протеолиз белка-предшественника амилоидных пептидов в его надмембранной части с помощью бета-секретазы, в отличие от альфа-секретазы, фрагментирующей в области вблизи внешней поверхности мембраны (неамилоидогенный путь протеолиза). Гамма-секретаса «разрезает» тот же белок в трансмембранной части. Образующиеся в результате амилоидогенного протеолиза бета-амилоидные пептиды, содержащие гидрофобный фрагмент трансмембранного домена, агрегируют за счёт формирования межмолекулярной бета-структуры. Если структурные исследования амилоидных пептидов весьма многочисленны, но неоднозначны, то вторичная структура сайта связывания белка-предшественника с бета-секретазой до сих пор неизвестна.

Цель: оценить возможность образования вторичной структуры в районе сайта связывания белка-предшественника бета-амилоидных пептидов с бета-секретазой.

Материалы и методы. В качестве материала использовали аминокислотную последовательность белка-предшественника бета-амилоидных пептидов (Uniprot ID: P05067). Вторичную структуру предсказывали с помощью оригинального алгоритма PentaFOLD 3.0 (<http://chemres.bsmu.by/PentaFOLD30.htm>), основанного на вероятностных шкалах: аминокислотной, дипептидных и пентапептидной. В последней шкале 20 аминокислотных остатков проклассифицированы на гидрофильные и гидрофобные. Алгоритм оценивает вторичную структуру по аминокислотной и пентапептидной шкалам, а также по альфа-спиральному и бета-структурному паттернам – с использованием дипептидных шкал.

Результаты. По аминокислотной шкале алгоритма PentaFOLD 3.0 было предсказано, что вероятный сайт связывания белка-предшественника бета-амилоидных пептидов с бета-секретазой нахо-

дится в составе короткой альфа-спирали: 669-VKMDAEF-675. По пентапептидной шкале того же алгоритма в районе сайта протеолиза (671/672) находится бета-тяж: 670-KMDAE-674. При использовании альфа-спирального паттерна для предсказаний интересующий нас фрагмент белка входит в состав С-концевой части длинной альфа-спирали (661-IKTEEISEVKMDAEF-675), а при использовании бета-структурного паттерна находится в составе короткого бета-тяжа (671-MDAE-674).

Такие результаты обусловлены наличием в исследуемой последовательности аминокислотных остатков, преимущественно формирующих альфа-спирали: Ala, Glu, Met, Lys. При этом гидрофильные и гидрофобные аминокислотные остатки на участке 668-EVKMDAEFR-676 чередуются через один, что характерно для бета-тяжей, находящихся на поверхности белков. Кроме того – на данном участке есть и остатки, предпочтительно образующие бета-структуру: Val и Phe.

Неоднозначность предсказаний заставляет задуматься над тем, не является ли данная область белка склонной к альфа-бета переходам. Следует отметить, что в последовательности самих бета-амилоидных пептидов алгоритм по обоим шкалам и обоим паттернам предсказывает бета-тяж от остатка 701 до остатка 713 – в трансмембранном домене. В середине же последовательности бета-амилоидных пептидов (остатки 682 – 693) алгоритм предсказывает возможность формирования как альфа-спирали, так и бета-структуры. Эти неоднозначные предсказания находят своё подтверждение по результатам ЯМР. Альфа-спираль или две короткие альфа-спирали присутствуют в этой области на структурах: 1AMB, 1AMC, 1AML, 1BA4, 1BA6, 1BJB, 1BJC, 1IYT, 1Z0Q и др. (здесь и далее структуры белка обозначены в соответствии с идентификатором PDBID). Та же самая область образует бета-тяж на структурах: 2BEG, 2LMN, 2LMO, 2LMP, 2LMQ, 2LNQ, 2MPZ и др.

Выводы. Для разработки препаратов, способных блокировать сайт связывания белка-предшественника бета-амилоидных пептидов с бета-секретазой необходимо установить его вторичную структуру *in vitro* с помощью спектроскопии кругового дихроизма соответствующего пептида в водном растворе, оценить стабильность такой структуры с помощью методов молекулярной динамики.

*Церахава М.М.¹, Магіера Я.², Цю Дж.³, Мажараль Ж.-П.³,
Брышэўска М.², Шчарбін Д.Г.¹*

Амфіфільныя дэндроны і іх уплыў на кампаненты крыві

¹Інстытут біяфізікі і клетачнай інжынерыі НАН Беларусі, Мінск, Рэспубліка Беларусь

²Лодзінскі ўніверсітэт, Лодзь, Польшча

³Нацыянальны цэнтр навуковых даследаванняў, Тулуза, Францыя

Уводзіны. Амфіфільныя дэндроны з'яўляюцца новым класам наначасціц, якія спалучаюць у сябе якасці дэндронаў (высокаразгалінаваных сінтэтычных наначасціц са строга зададзенай структурай) і міцэл (наначасціц, якія складаюцца з амфіфільных сапалімераў і маюць усярэдзіне гідрафобную поласць, а звонку – гідрафільны слой). Здольнасць амфіфільных дэндронаў звязваць розныя рэчывы патэнцыйна дае магчымасць ужываць іх у якасці сістэм дастаўкі ў розных сферах, напрыклад, у таргетнай тэрапіі. Але акрамя ўласна супрацьпухліннай актыўнасці, трэба таксама ўлічваць уплыў наначасціц на астатнія сістэмы арганізма.

Мэта: вывучыць уплыў шэрагу амфіфільных дэндронаў на кампаненты крыві.

Матэрыялы і метады. У дадзенай працы вывучана цытатаксічнасць амфіфільных дэндронаў на пухлінных клетках праміелацытарнай лейкеміі чалавека (лінія HL-60), іх здольнасць звязваць і інтэрналізаваць у гэтых клеткі малыя інтэрферэнцыйныя рыбануклійныя кіслі (міРНК) метадам праточнай цытаметрыі, іх гематаксічнасць, а таксама іх уплыў на белкі плазмы крыві (альбумін і трамбін) метадамі трыптафанавай флуарэсцэнцыі і кругавога дыхраізму. Былі даследаваныя шесць водарашчынных амфіфільных дэндронаў, якія адрозніваліся па генерацыі галін, факальным і тэрмінальным групам.

Рэзультаты. У выніку даследавання цытатаксічнасці амфіфільных дэндронаў на працягу 72 гадзін на лініі клеткак праміелацытарнай лейкеміі чалавека было выяўлена, што амфіфільныя дэндроны з піперыдынавымі тэрмінальнымі групамі значна больш таксічныя за дэндроны з піралыдынавымі тэрмінальнымі групамі, у той час як уплыў структуры факальных груп на цытатаксічнасць нязначны. Даследаванне гематаксічнасці паказала, што дэндроны другой генерацыі прыводзяць да гемолізу звыш 20% ужо пачынаючы ад канцэнтрацыі 1 мкМ, тады як дэндроны першай генерацыі з піперыдынавымі тэрмінальнымі групамі прыводзілі да 20% гемоліза пачынаючы ад 5 мкМ, а дэндроны першай генерацыі з піралыдынавымі тэрмінальнымі групамі – ад 10 мкМ. Даследаванне здольнасці амфіфільных дэндронаў інтэрналізаваць міРНК у клеткі праміелацытарнай лейкеміі пака-

зала, што дэндроны другой генерацыі здольныя дастаўляць генетычны матэрыял у звыш за 90% клетак, дэндроны першай генерацыі з піралідынавымі тэрмінальнымі групамі дастаўлялі міРНК у прыблізна 30% клетак, тады як здольнасць дэндронаў першай генерацыі з піперыдынавымі тэрмінальнымі групамі была нязначнай. Даследаванне ўплыву амфіфільных дэндронаў на трацічную (даследавалася метадам трыптафанавай флуарэсцэнцыі) і другасную (метадам кругавога дыхраізму) структуру альбуміну і трамбіну паказала, што дэндроны першай генерацыі ўплываюць на іх значна менш за дэндроны другой генерацыі, якія могуць істотна змяняць як трацічную, так і другасную структуру бялкоў.

Вынікі. Амфіфільныя дэндроны першай генерацыі з піралідынавымі тэрмінальнымі групамі паказалі аптымальныя суадносіны нетаксічнасці і эфектыўнасці дастаўкі генетычнага матэрыялу. Дэндроны другой генерацыі былі значна больш эфектыўнымі, аднак яны таксама былі і таксічнымі. Дэндроны першай генерацыі з піперыдынавымі тэрмінальнымі групамі у выніку дадзенага даследавання апынуліся найменш перспектыўнымі.

Дадзеная работа падтрымана Беларускай рэспубліканскай фундаментальнай даследавальняў і Дзяржакамітэтам РБ па навуцы і тэхналогіях, гранты Б19АРМГ-002, Б20СЛКГ-002; Польскім агенцтвам NAWA, грант EUROPARTNER, No. PPI/ARМ/2018/1/00007/U/001.

Чаплинская Е.В., Кошецян М.Н.

Спектральный анализ волос как метод диагностики минерального дисбаланса

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность: В настоящее бурное в своем развитии время, постоянно происходящие изменения (экологические, социальные, психологические), которые имеют место в окружающем нас мире, накладывают свою печать на каждого конкретного человека. Это, в первую очередь, сказывается на переменах в образе и стиле жизни современного человека, что, безусловно, влияет на состояние здоровья каждого из нас. Из-за недостатка времени, а также модных новшеств в питании (набор пищевых продуктов, состав пищи, способ ее приготовления и пр.) люди, зачастую, не обращают должного внимания на свой рацион, что может приводить к недостатку важных минералов в организме человека. Данная проблема особенно актуальна для растущего молодого организма, к категории, которых относится студент любого высшего

учебного заведения (возрастная группа 17-23 года). В связи с этим внедрение в практическое использование удобных экспресс-методов диагностики минерального дисбаланса у данной категории людей является крайне важным и злободневным. В настоящее время, имеется ряд методов диагностики минерального баланса организма, в которых может использоваться цельная кровь или ее сыворотка, волосы, ногти испытуемого. Среди данного перечня исследуемых биоматериалов, приоритетным выбором в плане удобства и биологической безопасности являются волосы. По мере того как волосы закладываются и растут, достигают поверхности кожи, их внешние слои затвердевают, фиксируя продукты метаболизма, накопленные в период формирования. Преимуществом использования волос является и то, что они дают информацию о минеральном статусе и метаболической активности организма за определенный период времени.

Цель: оценить потенциальную возможность использования спектрального анализа волос для масштабных антропологических исследований современной студенческой молодежи.

Результаты. Спектральный анализ волос представлен следующим алгоритмом действий: отрезают пряди волос от корней длиной 3–4 см (волосы должны быть неокрашенными); анализ проводится с помощью высокочувствительного прибора нового поколения спектрометра энергий рентгеновского излучения СЕР-01 (в данных спектрометрах излучение рентгеновской трубки возбуждает атомы исследуемого вещества; при этом возникает вторичное флуоресцентное излучение, которое попадает на кристалл-анализатор; отразившись от кристалл-анализатора, излучение регистрируется детектором). При изменении угла падения излучения на детектор, в него попадают разные спектральные линии, которые отражаются от кристалла. Интенсивность спектральных линий говорит о количественном содержании того или иного элемента. Анализ волос на содержание химических элементов позволяет: оценить обеспеченность организма минеральными компонентами; определить уровень загрязнения тяжелыми металлами; определить нарушения баланса элементов уже на ранней стадии; контролировать эффективность приема препаратов, нормализацию питания и очистки организма в целом.

Заключение. Спектральный анализ волос позволяет выявить минеральные вещества, находящиеся в организме длительное время; метод используется для определения дисбаланса минеральных веществ, а не в постановке диагноза; данный методический подход используется во многих странах мира, поскольку является универсальным и простым способом контроля минерального состава

организма человека. С помощью спектрального анализа в ходе масштабных антропологических исследований, проводимых на кафедре биологии Белорусского государственного медицинского университета где реализуется научно-исследовательская работа «Сравнительная характеристика антропометрических показателей и адаптационных возможностей студентов БГМУ из разных стран мира», есть возможность дать объективную и достоверную характеристику сходства или различий по минеральным показателям обследуемых белорусских студентов-медиков и студентов иной этнической принадлежности.

Choporova O.I., Vijayan S.P.

Infrared laser emission at the liver failure compliance of the patients with multidrug and rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis

Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine

Objective. Daily application of polychemotherapy (PHT) to multidrug and rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis (MDR TB, RR TB) patients worsens function of liver, cause of adverse reactions (AR), while standard liver protectors have insufficient effect. Our goal was to study usage of infrared laser emission (L) («MILTA-01», Moscow, Russia) with L-arginine L-glutamate (G), made by “Zdorovie” [Kharkiv, Ukraine].

Materials and Methods: There were 77 patients suffering with MDR TB and RR TB. It was 2 groups of patients as follows: I group (39 patients)- [PHT+G+L], II group (38 patients) – PHT-control group were equal as far as age, gender, specific inflammation spreadness, intoxication signs were concerned. Liver blood stream and portal system evaluation was carried out by doppler ultrasound (DUS). Before and after the treatment defined the changes of intrahepatic hemodynamic, the level of the albumin-globulin coefficient, the level of Diene conjugates (DC), Malondialdehyde (MDA) of blood serum; estimated frequency and character of AR.

Results: The main reasons in the worsening of the liver function in MDR TB, RR TB cases are:

1) increase in MDA content, which correlates with signs of increased TB activity i.e. the prevalence, the presence of lung decay, bacterial excretion, erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.25$ and $r = 0.44$; $p < 0.05$) before beginning of the treatment; The level of DC, MMP before treatment had less significant connection with TB activity. MMP level doesn't exceed twice its normal level. 2) progression of the liver failure depends on its function at 1 month of the CT (from $r = - 0.27$ to $r = - 0.23$). According to DUS, two types of intrahepatic disorders was revealed, that coincide with TB activity, increased levels of MDA and MMP and reduced efficacy of PHT. Hypoki-

netic dystonia of the liver vessels (DLV) reduces the efficacy of PHT almost by 2 times ($p < 0.05$). The negative impact of hyperkinetic DLV on restoration of lung parenchyma is because of the reduction of the synthetic ability of hepatocytes due to ischemia and hypoxia. It is established the laser-induced vasodilatation earlier constricted microvessels and significant restoration of an intrahepatic bloodstream at propensity to the hypotonia of vessels of small and average calibre ($p < 0,01$). CHT+G+L therapy promoted statistically authentic increase of level of the albumin-globulin coefficient. It is established, that on a background of application L and G AR arose in 1.64 times less often, than in II group. From AR are noted: toxic reactions at 8 patients (20.5 %) I groups and 13 (34.2 %) II groups, toxic-allergic reactions at 2 (5.12 %) and 5 (13.15 %), allergic - at 5 (12.8 %) and 10 (26.3 %) accordingly.

Conclusion: The changes of IH of the patients with MDR TB, RR TB are caused by endogenous intoxication and expression of oxidative stress markers which entail decelerate of reparative processes of the lung parenchyma, hence adversely affecting PHT. In order to improve the effectiveness of TB treatment individualized approach of accompanied pathogenic treatment should be prescribed. It has been shown that combined therapy by [G+L+CHT]-1) promotes restoration of a bloodstream and delivery of the medicines directed on normalization of function of hepatocytes, 2) reduces side effects frequency, that promotes better compliance with PHT and its efficacy.

Чудиловская Е.Н., Мигалевич А.С., Митюкова Т.А.

Влияние высококалорийной диеты на биохимические показатели и тиреоидный статус крыс

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Алиментарное ожирение может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, гипотиреозу и ряду других болезней. В настоящее время известно, что тиреоидный статус определяет многие стороны метаболизма (тиреоидные гормоны обладают выраженным влиянием на основной обмен, термогенез, липолиз и обмен липидов в целом). При сниженной функции щитовидной железы наблюдаются неблагоприятные атеросклеротические сдвиги со стороны липидного обмена, усугубляющие последствия высококалорийной диеты. Поэтому состояние тиреоидного статуса также заслуживает пристального внимания с точки зрения возможных негативных метаболических сдвигов. Связь между тиреоидным статусом и ожирением

подтверждается во многих публикациях, однако эти данные являются противоречивыми.

Цель: изучение влияния высококалорийной диеты на некоторые биохимические показатели и гормоны щитовидной железы у крыс линии Вистар.

Материалы и методы исследования. Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах линии Вистар с соблюдением правил биоэтики. Контрольная группа животных ($n=11$) получала стандартный рацион питания вивария. Опытная группа животных ($n=17$) получала высококалорийную диету (ВКД), включавшую в себя дополнительное количество жиров животного происхождения (45 % от суточной калорийности пищи) и углеводов (замена питьевой воды на 10 % раствор фруктозы со свободным доступом к поилкам) на протяжении 17 недель. Проводили тест на гипергликемическую нагрузку после 8-9-часового голодания. Крысам вводили 40 % раствор глюкозы (из расчёта 2 г/кг), проводили измерения уровня глюкозы в крови до инъекции и через 30, 60 и 90 минут, используя глюкометр FreeStyle Optium Neo. Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативными методами на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 (Китай) с использованием коммерческих наборов фирмы «Диасенс» (Республика Беларусь). Уровни тиреоидных гормонов (общий Т3 и Т4, свободный Т3 и Т4) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, с использованием коммерческих наборов «ХЕМА» (Россия) и «Диагностические системы» (Россия). Для анализа полученных данных был применён ППП Statistica 7.0, использовали методы непараметрической статистики. Достоверность отличий определяли с помощью критерия Манна-Уитни при $p \leq 0,05$.

Результаты и выводы. Глюкозотолерантный тест показал, что у крыс группы ВКД наблюдается повышение концентрации глюкозы в крови натощак на 37 % по сравнению с контролем. Спустя 30, 60 и 90 минут после гипергликемической нагрузки в группе «ВКД» концентрация глюкозы была достоверно повышена по сравнению с группой контроля. Определение биохимических показателей в сыворотке крови выявило достоверное повышение уровня триглицеридов и глюкозы на 41 и 27 % соответственно по отношению к контролю. При этом уровень общего холестерина не изменялся.

Показано достоверное увеличение общих фракций тиреоидных гормонов в сыворотке крови у животных, находящихся на высококалорийной диете по сравнению с контрольными животными (на 38 % для общего Т3 и на 34 % для общего Т4). Достоверного изменения уров-

ней свободного Т3 и свободного Т4 у животных группы «ВКД» по отношению к контролю не было обнаружено.

Результаты глюкозотолерантного теста, а также повышение уровней триглицеридов и глюкозы, в сыворотке крови свидетельствуют о развитии признаков метаболического синдрома. Увеличение общих фракций гормонов щитовидной железы в сыворотке крови отражает активизацию работы щитовидной железы, что, по-видимому, носит адаптивный характер и направлено на повышение общего обмена при питании высококалорийной пищей.

Шаденко В.Н.^{1 2}, Сидоров В.Н.¹

Влияние высоких концентраций глюкозы на активность идентифицированных кардиорегуляторных нейронов центральных ганглиев моллюска *Lymnaea stagnalis*

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²РНПЦ психического здоровья, Минск, Республика Беларусь

Введение. В центральных нервных ганглиях (ЦНС) пресноводного моллюска *Lymnaea stagnalis* ряд крупных пептидсодержащих нейронов (R.Pa.D.1 и клетки пары V.D.1 и R.Pa.D.2) вовлечены в регуляцию сердечной деятельности. Её активность, определяющая формирование гидроскелета и, следовательно, работы всей мышечной системы, является одним из факторов, определяющих реализацию двигательных (моторных) реакций организма моллюсков. **Целью** данной работы было изучить быстрые нейротропные эффекты высоких концентраций глюкозы на электрические характеристики ряда нейронов кардиореспираторной сети *Lymnaea stagnalis*.

Материалы и методы. В работе использовали моллюсков лабораторного разведения, обладающих слабопигментированной раковиной, что позволяло проводить визуальные наблюдения за сокращениями сердца. Их содержали в аквариумах при температуре 20 ± 1 °С. Пищей служили листья салата (питание *ad libitum*). опыты проводились на животных одинакового размерного класса с высотой раковины 2,5 – 3 см и массой $1,0 \pm 0,2$ г. Электрофизиологическая часть выполнена на препаратах изолированной ЦНС. При помощи стеклянных электродов изучена спонтанная электрическая активность нейронов V.D.1/R.Pa.D.2 и R.Pa.D.1. Указанные клетки идентифицировали по расположению в пределах ЦНС, размеру и окраске сомы.

Результаты. Инкубация животных в высококонцентрированном (100 ммоль/л) растворе глюкозы вызывает умеренное (в 1,1 раза), но статистически значимое ($t = 4,67, p < 0,0023$) возрастание ЧСС у моллюсков

опытной группы по сравнению с контрольной (с 40 до 45 уд./мин), что ассоциируется с многократным (в 6 раз) увеличением концентрации глюкозы в гемолимфе – с 0,09 (0,08; 0,10) до 0,54 (0,44; 0,69) ммоль/л соответственно ($z = 3,75$; $p = 0,0002$, критерий Манна – Уитни). Отмечено нейротропные эффекты высококонцентрированного (10 ммоль/л) раствора глюкозы в отношении характеристик спонтанной электрической активности нейронов пары V.D.1 и R.Pa.D.2 ($n = 4$ для каждой клетки) и клетки R.Pa.D.1 ($n = 4$). Нанесение такого раствора на поверхность ЦНС влечет быструю реакцию со стороны исследуемых клеток. В отношении пары V.D.1 и R.Pa.D.2 оно приводит к быстрому (в течение 30 с), 1,6-кратному статистически значимому ($z = 2,02$; $p = 0,0431$) увеличению частоты импульсации, происходящей на фоне прогрессирующей умеренной деполяризации (на 5–10 мВ) мембраны клеток. Наблюдаемые различия имели статистическую достоверность и в последующие периоды наблюдения – на 2-й и 4-й минутах ($z = 2,52$; $p = 0,0117$) по-прежнему сохраняли повышенные по сравнению с контролем значения. В отношении R.Pa.D.1 действие глюкозы ассоциируется с появлением синаптических входов, что является отражением активирующего влияния в отношении истинных кардиостимулирующих нейронов ЦНС.

Вывод. Изменение глюкозного гомеостаза выступает триггером ответных реакций со стороны центральных нейронов *Lymnaea stagnalis* за счет прямого действия глюкозы, вызывающего изменения электрической активности полифункциональных клеток кардиорегуляторной сети.

Shahab S.¹, Sheikhi M.², Khancheuski M.¹, Trifonova A.¹

Triazavirin – as a potential coronavirus M protease inhibitor 2019-nCoV

¹International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus

²Islamic Azad University, Gorgan, Iran

In 2019, a novel Coronavirus 2019-nCoV was found to cause Severe Acute Respiratory symptoms and rapid pandemic in China, France, United States of America, Germany, Italy, Japan, Russia. In order to find candidate drugs for 2019-nCoV. We have carried out a computational study to screen for effective available drug Triazavirin which may work as inhibitor for the Mpro of 2019-nCoV.

The quantum chemical calculations have performed for the most stable conformation and optimized the using the Density Functional Theory

(DFT/B3LYP) method with MidiX basis sets by the Gaussian 09W program package on a Pentium IV/4.28 GHz personal computer.

Triazavirin is an antiviral drug synthesized in Russia through a joint effort of Ural Federal University, Russian Academy of Sciences, Ural Center for Biopharma Technologies and Medsintez Pharmaceutical.

Triazavirin (TZV) is a synthetic analogue of the bases of purine nucleosides (guanine). It belongs to azoloazines – heterocyclic compounds structurally resembling the nitrogenous bases. Research on azoloazines began at the UPI in 1993.

Triazavirin has a wide spectrum of antiviral action and effectively inhibits not only many epidemic strains of influenza viruses type A such as H1N1 (swine flu), H3N2, H5N1 (avian influenza), H5N2, H7N3, H9N2, including the pandemic strain H1N1 pdm 2009, but also influenza viruses Type B. TZV has also been found to have antiviral activity against a number of other viruses including Tick-borne encephalitis virus, Forest-Spring Encephalitis virus and is also being investigated for potential application against the Coronavirus 2019-nCoV. The efficiency index of Triazavirin in animal experiments for influenza viruses Types A and B is 65–85%. The effectiveness of the drug against fever of Rift Valley, West Nile, tick-borne encephalitis and other dangerous infections has been established.

Clinical trials have confirmed the high therapeutic effect of Triazavirin; it was registered by the Ministry of Health of the Russian Federation as a medicament for the treatment of the influenza virus (registration certificate LP-002604).

The study of the crystal structure of the drug gives an idea about a set of spatial and electronic features that can be used in the search for responsible biological targets and molecular modeling of new useful compounds. The molecular docking approach used to model the interaction between a small molecule and a protein at the atomic level, which allow us to characterize the behavior of small molecules in the binding site of target proteins as well as to elucidate fundamental biochemical processes.

We have used Time Dependent Density Functional Theory (TD-DFT) for calculation of the electronic transitions of the lowest energy conformation of the title compound. The electronic properties such as EHOMO, ELUMO, HOMO-LUMO energy gap, dipole moment (μD), point group, Mulliken atomic charges, and natural charge of the title structure were calculated. The optimized molecular structures, molecular electrostatic potential (MEP) surface, HOMO and LUMO surfaces were visualized using GaussView 05 program. Interaction between structures of Coronavirus 2019-nCoV and Triazavirin has been investigated by HyperChem Profes-

sional 08, PyMOL and Molegro Molecular Viewer software programs. The protein sequences of 2019-nCoV was downloaded from GenBank.

Shahab S.¹, Sheikhi M.², Khancheuski M.¹, Trifonova A.¹

Zidovudine – as a potential coronavirus M protease inhibitor 2019-nCoV

¹International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus

²Islamic Azad University, Gorgan, Iran

In 2019, a novel Coronavirus 2019-nCoV was found to cause Severe Acute Respiratory symptoms and rapid pandemic in China, France, United States of America, Belgium, Germany, Italy, Japan, India, Russia. In order to find candidate drugs for 2019-nCoV, we have carried out a computational study to screen for effective available drug Zidovudine which may work as inhibitor for the Mpro of 2019-nCoV.

The interaction of the Zidovudine with the Coronavirus 2019-nCoV was performed by molecular docking studies.

In the present work, the molecular docking studies of the Zidovudine molecule were performed against Coronavirus 2019-nCoV using HyperChem Professional 08, PyMOL and Molegro Molecular Viewer software programs.

The molecular docking analysis is an important tool for drug design and molecular structural biology [4]. The aim of molecular docking analysis is to predict the preferred binding location, affinity and activity of drug molecules and their protein targets.

The MEP Map of the optimized molecule Zidovudine was calculated at B3LYP/MidiX level of theory. The electrophilic and nucleophilic reactive sites of the molecular structure are also identified with the MEP map. In MEP map of Zidovudine, the oxygen atom (O13) of hydroxyl group is found to be electron rich site, which is due to the lone pairs of oxygen atoms. Also, the O16 and O19 atom in the carbonyl groups is shown partially negative charge site. Therefore, the O13, O16 and O19 are nucleophilic regions. The H31 atom in the hydroxyl group and the H32 atom in the amide group are shown electron poor and electrophilic sites. The electrophilic and nucleophilic regions of the Zidovudine illustrate the interaction with other molecules in chemical reactions.

Molecular basis of interactions between Coronavirus 2019-nCoV molecule and the Zidovudine can be understood with the help of docking analysis and interactions. We found 5 positions in which there is a strong interaction between the drug molecule and the virus that leads to the destruction of the protein structure. The binding energy for Coronavirus 2019-nCoV and Zi-

dovudine is -47.206 kcal/mol in which shows good binding affinity between the Zidovudine and 2019-nCoV. Was observed eleven hydrogen bonding formation between reduces Gln 110 bonded with N and O atoms, Thr 111 bonded with N atom, Asp 295 bonded with N and O atoms, Thr 292 bonded with N and O atoms, Gln 127 bonded with O atom, Ser 158 bonded with N atom, Asn bonded with N and N atoms, Asp 153 bonded with N atom of the Zidovudine are observed. Also, Asp 153, Ser 158, Asn 151, Thr 292, Thr 111 and Phe 294 are contact with negatively and positively charged in the Zidovudine binding environment. It was found that the ligand Zidovudine shows the best affinity towards of the 2019-nCoV compared to other known antiviral drugs: Colistin, Valrubicin, Icatibant, Bepotastine, Epirubicin, Epoprostenol, Vapreotide, Aprepitant in which the binding energy for Coronavirus 2019-nCoV and them is -11.206, -10.934, -9.607, -10.273, -9.091, 10.582, -9.892 and -11.376 kcal/mol that shows weak binding affinity between them and 2019-nCoV.

Shvets O.M., Stepanenko H.L.

Possible mechanism of insulin resistance development during the treatment of tuberculosis

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Introduction. There is an opinion that TB can lead to glucose metabolism disorders, such as hyperglycemia and insulin resistance (IR) and contribute to new onset of DM. In most cases the association between hyperglycemia and TB disappears after tuberculosis treatment. However, a recent study reported on the development of IR in TB patients who received anti-tuberculosis treatment (ATT) and initially were not insulin resistant, which is contests the stress hyperglycemia hypothesis, as well as the improvement of an inflammatory state.

Aim: to find out possible mechanism of insulin resistance development in pulmonary tuberculosis patients during the antituberculosis therapy.

Materials and methods. Study was performed on 56 patients aged 18 - 55 years (44 men (78.5%) and 12 women (21.5%)) with new cases of pulmonary TB. We excluded those subjects, who had initial insulin resistance, drug-resistant TB, body mass index over 25 kg/m² and comorbid diseases (HIV/AIDS, DM, liver diseases, cancer diseases, and alcohol consumption). Standard four-component treatment scheme was prescribed. We performed an oral glucose tolerance test (OGTT) and measured fasting plasma insulin level at the beginning of the treatment and in the end of intensive phase. Group I (n=36) included patients whose HOMA-IR index was below 2.7 (patients did not develop IR); Group II (n=20) included patients whose HOMA-IR index was higher than 2.7 (patients developed IR).

Results. Males prevailed in both groups: group I - 26 (72.2%), group II - 17 (85%). There was no significant difference in age between groups. Among subjects who developed IR during the ATT, the median BMI was 19.59. Three patients (15%) had fibrous cavernous pulmonary TB and the rest – had infiltrative TB. On the X-ray, one-side pathologic changes prevailed - 12 (60%). Massive mycobacteria excretion had 10 (50%) patients. In the group of patients, who developed IR during the treatment initial median fasting plasma glucose level was 3.5 mmol/L. After 30 days of ATT, we observed increase of median fasting plasma glucose level to 4.39 mmol/L ($p>0.05$). We found significant increase of median postprandial plasma glucose level during the treatment of pulmonary tuberculosis patients (3.33 mmol/L vs 5.24 mmol/L). Baseline median fasting plasma insulin level increased from 8.2 mcU/ml to 16.33 mcU/ml ($p<0.05$) and HOMA-IR rised from 1.5 to 4.94. We found statistically significant changes, such as an increase in total cholesterol level (4.02 vs 5.06 mmol/L), LDL-level (2.58 vs 3.21) and atherogenic index (2.78 vs 3.31). During the treatment, we revealed that the median level of ALAT in the group of IR-patients increased in 2 times – 42 IU/L ($p<0.05$). We explain these changes by hepatotoxicity of the first-line antituberculosis drugs.

Conclusions. 1. Newly-diagnosed patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis who developed insulin resistance during the antituberculosis therapy have expressed metabolic changes, in the form of impaired carbohydrate and lipid metabolism. 2. The pathogenetic basis of these changes may be an impairment of liver function, due to the influence of first-line antituberculosis drugs.

*Шевченко О.С.¹, Тодорико Л.Д.², Овчаренко И.А.¹, Погорелова О. А.¹,
Полуэктова И.В.³*

Динамика соотношения матриксной металлопротеиназы-9 к тканевому ингибитору матриксных металлопротеиназ-1 у больных мультирезистентным туберкулезом легких, как маркер риска неэффективного лечения

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

²Высшее государственное учебное заведение Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, Черновцы, Украина

³Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областной противотуберкулезный диспансер №1», Харьков, Украина

Актуальность. Мультирезистентный туберкулез (МРТБ) легких является одной из самых опасных в эпидемиологическом отношении форм

туберкулеза (ТБ). Особенно часто при ТБ происходит разрушение легочной ткани с последующим формированием грубых остаточных изменений. Процессы разрушения легких регулируют протеазы, одной из которых является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), а их активность контролируют специфические тканевые ингибиторы металлопротеиназ, такие как тканевой ингибитор металлопротеиназ-1. Перестройка соединительной ткани при деструктивном легочном ТБ можно оценить соотношением ММП к их ТИМП, то есть ММП/ТИМП, которое в норме близится к 1, а превалирование ММП над ТИМП указывает на активность разрушения внеклеточного матрикса.

Цель: изучить динамику ММП-9/ТИМП-1 у больных МРТБ легких, как маркер неблагоприятного прогноза эффективности лечения.

Материалы и методы. 84 пациента с мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) легких были ретроспективно распределены на 2 группы: Группа I (n=56) – пациенты с эффективным лечением и Группа II (n=28) – пациенты с неэффективным лечением (эффективное – прекращение бактериовыделения и положительная клинкорентгенологическая динамика; неэффективное – сохранение бактериовыделения и отсутствие положительной клинкорентгенологической динамики). В группах сравнивалась динамика ММП-9/ТИМП-1. У пациентов были определены уровни ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови методом ИФА в начале лечения, через 2 и 3 месяца лечения и определено соотношение ММП-9/ТИМП-1. Статистическая обработка проводилась в программе STATISTICA 8.0, использовались критерий Манна-Уитни, критерий знаков.

Результаты. Начальный уровень ММП-9/ТИМП-1 был значительно выше в Группе II ($2,88 \pm 0,04$), чем в Группе I ($2,69 \pm 0,13$). Ко второму месяцу лечения в обеих группах произошло существенное снижение ($p < 0,05$) ММП/ТИМП-2, однако он всё так же оставался достоверно выше в Группе II ($2,37 \pm 0,03$), чем в Группе I ($2,23 \pm 0,02$). К третьему месяцу лечения показатель ММП-9/ТИМП-1 существенно ($p < 0,01$) снизился в Группе I ($1,91 \pm 0,04$), а в Группе II существенной динамики не наблюдалось ($2,47 \pm 0,06$; $p = 0,34$). При этом в Группе II ММП-9/ТИМП-1 был значительно выше, чем в Группе I ($p < 0,001$).

Выводы. Таким образом, замедление динамики снижения соотношения ММП-9/ТИМП-1 свидетельствует о риске неэффективного лечения у больных МРТБ.

Микрокапсулирование полифенольных соединений на основе серицина и пектина

Институт химии им. В.И. Никитина, Душанбе, Республика Таджикистан

Актуальность. Полифенольные соединения (ПФС) обладают высоким уровнем антиоксидантной, противомикробной, противовоспалительной и противоопухолевой активностями [1]. Извлечение этих биологически активных компонентов из растений осуществляется водно-этанольным раствором, что является ограничивающим фактором для их применения. Для решения данной проблемы разработаны различные технологические подходы для инкапсулирования ПФС с последующей доставкой полезных веществ в организм человека [2, 3]. Эмульгирующие свойства пектинов, были изучены для разработки носителей лекарственных веществ (ЛВ) и функциональной пищи путём получения эмульсионных нано- и микрокапсул процессом полиэлектролитического комплексобразования пектина с глобулярными белками на поверхности раздела фаз в системе масло в воде [3]. Использование различных типов пектинов и белков для формирования комплекса на поверхности раздела фаз и стабильных частиц в дисперсионной среде, открывают широкие возможности для разработки новых безопасных носителей нутриентов, включая ПФС и ЛВ, необходимых для пищевой и фармацевтической промышленности.

Цель: разработка эмульсионных микрокапсул, стабилизированных комплексами серицина и низкометилированного (НМ-) пектина, изучение их устойчивости и адсорбционных свойств по отношению к ПФС для создания функциональных пищевых продуктов, обладающие антиоксидантной, противомикробной, противовоспалительной и противоопухолевой активностями.

Материалы и методы исследования. Серицин экстрагирован из неутилизированных шёлковых отходов кокомотальных фабрик водным и соевым растворами. Пектин (яблочный, НМ-, Мв 119 КД, содержание ГК 67.5, СЭ 38.0%) получен в экспериментальном цехе. Полифенольные соединения экстрагированы водно-этанольным раствором из образца прополиса Яванского района, Республики Таджикистан. Эмульсионные микрокапсулы, содержащие ПФС получены методом двухслойного капсулирования ПФС [4].

Результаты и выводы. В настоящем исследовании, ПФС прополиса инкапсулировали с использованием эмульсионных микрокапсул в системе масло в воде на основе НМ-пектина и серицина шёлка при различных соотношениях биополимеров. Микрокапсулы получали мето-

дом двухстадийного формирования эмульсии масло в воде в присутствии противоионов натрия. Эмульсии хранили при комнатной температуре в течение суток, проводили оценку устойчивости по объёму, количеству микрокапсул в 1 мл, размеру и распределению частиц микроскопическим методом. Количество частиц и их размеры определяли на микроскопе Motic type 102 M (Motic Instrument INC, Canada) с использованием компьютерной программы Motic Image Advanced 3.2. Полученные эмульсионные микрокапсулы были стабильны в течение недели.

В результате проведённых исследований, найдены оптимальные условия получения стабильных микрокапсул при оптимальных мольных соотношениях серицин/пектин равной 1-4, с минимальным размером и максимальным количеством частиц в единице объёма, эффективно захватывающие ПФС. Показано, что получение стабильной эмульсии с высокой степенью инкапсулирования ЛВ, зависит от соотношения биополимеров. С увеличением мольной доли серицина больше 4.0 степень инкапсулирования ПФС уменьшается, что связано с агрегирующей способностью белка. Эта работа может способствовать использованию активных ингредиентов лекарственных растений в качестве пищевой добавки с лечебными свойствами.

Литература

4. Fukumoto, L. R., Mazza, G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *J Agric Food Chem.* 2000.48(8), P. 597-604
5. Peanparkdeea, M., Iwamoto, S., Yamauchi, R.. Microencapsulation: a review of applications in the food and pharmaceutical industries. *Reviews in Agricultural Science*, 2016, 4: 56 – 65.
6. Мухидинов З.К., Бобокалонов Д.Т., Усманова С.П. Пектин – основа для создания функциональной пищи. Душанбе, 2019, 192с.
7. Shamsara O., Jafari S.M., Muhidionv Z.K. Development of double layered emulsion droplets with pectin/ β -lactoglobulin complex for bioactive delivery purposes. *Journal of Molecular Liquid*, 2017, 243, p.144-150.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Таганович А.Д., Лисицына Л.П., Ковганко Н.Н.</i> Профессор Морозкина Татьяна Сергеевна: пример преданности науке.....	2
<i>Акишина Е.А., Дикусар Е.А., Степин С.Г., Веньян Ли</i> Перспективы создания противовирусных препаратов на основе адамантана	7
<i>Акулич В.А., Захожий А.О., Патапович М.П.</i> Комплексные исследования волос матери и ребенка с нарушениями развития головного мозга методом спектрального анализа	9
<i>Акулич В.А., Малец М.А., Патапович М.П.</i> Определение общей концентрации макро- и микроэлементов в цельной крови человека методом атомно-эмиссионной спектроскопии со сдвоенными лазерными импульсами	11
<i>Акулич В.А., Патапович М.П.</i> Применение методов атомно-эмиссионной многоканальной спектрометрии в диагностике стрессовых ситуаций	13
<i>Акуневич А.А., Хрусталёв В.В.</i> Мутационное давление в гене пробелка эпидермального фактора роста человека	15
<i>Andrusha A.B., Nelson D.</i> Challenge of misdiagnosing Dengue fever in the practice of a family doctor in Jamaica	16
<i>Антонов М.В.</i> Изучение рациона дойных коз	18
<i>Баранов С.А., Шевляков В.В.</i> Метод получения белково-антигенного комплекса из пыли сухого казеина коровьего молока	19
<i>Басалай А.А., Полулях О.Е., Калиновская Е.И.</i> Изменение уровня програнулина в сыворотке крови крыс самцов линии Wistar с фетальным вальпроатным синдромом	21
<i>Batyuk L.V., Kizilova N.N.</i> The properties of water in the RBC membranes according to dielectric measurement: effect of radiotherapy	23
<i>Белая О.Н., Гузелевич И.А.</i> Медицинская физика как средство формирования метапредметной компетентности	24
<i>Белкина И.О., Коренева Е.М., Смоленко Н.П., Чистякова Э.Е., Величко Н.Ф., Кустова С.П., Клочков В.К., Карпенко Н.А.</i> Применение наночастиц на основе оксидов редкоземельных элементов для коррекции репродуктивных расстройств, вызванных экспериментальным простатитом.....	26

<i>Булатова В.Р., Бутвиловский А.В.</i> Сравнительный анализ методов диагностики кариеса зубов у беременных женщин.....	28
<i>Бутов Д.А., Бутова Т.С.</i> Особенности показателей оксида азота у больных мультирезистентным туберкулезом	29
<i>Бушкевич Н. В., Мещерякова К. А., Флюрик Е. А.</i> Продукты функционального питания на основе плодов голубики.....	31
<i>Володкевич Д.Л., Бутвиловский А.В.</i> Анализ изменения цвета зубов после непрямого покрытия пульпы различными препаратами минерал триоксид агрегата: эксперимент in vitro .	33
<i>Галица В.В.</i> Биологические свойства эмульсий каприлово-каприкового триглицерида, содержащих секоизолярицирезинол дигликозид	34
<i>Гладчук А.С., Краснов К.А., Гафт С.С., Федотов А.Д., Александрова М.Л., Рейнюк В.Л., Суходолов Н.Г., Подольская Е.П.</i> Новый подход к анализу полипренолов с использованием МАЛДИ масс-спектрометрии	36
<i>Голомидов А.Н., Гривенко С.Г.</i> Лактат крови в оценке и коррекции тканевой перфузии при лапароскопической холецистэктомии у больных острым калькулёзным холециститом.....	38
<i>Гольцев М.В., Инсарова Н.И., Королик Е.В., Мансуров В.А., Лещенко В.Г.</i> Проблемы и перспективы преподавания медицинской и биологической физики в БГМУ	40
<i>Готько О.В., Прохорова В.И., Державец Л.А.</i> Прогностическая значимость определения уровня маркера HE4 для диагностики и мониторинга СА125-негативного рака яичников	41
<i>Григорьева Д.В., Вахрушева Т.В., Шамова Е.В., Соколов А.В., Панасенко О.М., Лазарев В.Н., Горудко И.В.</i> Эффекты модифицированных НОС1 антимикробных пептидов на нейтрофилы	43
<i>Губич О.И., Бандык Я.А.</i> Регуляция углеводного и липидного обмена препаратом клитории тройчатой (<i>Clitoria ternatea</i>) на модели экспериментальной гиперфагии.....	44
<i>Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Н., Маслов Н.В.</i> Радиационная гистохимия нуклеиновых кислот нейронов головного мозга.....	46
<i>Гутько А. Г.</i> Оценка фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов при хронической обструктивной болезни легких...48	

<i>Дубоносов А.Д., Николаева О.Г., Брень В.А.</i> Кумариновые полифункциональные хемосенсоры для мониторинга токсичных анионов и катионов тяжелых металлов	49
<i>Жаворонок И.П., Ерофеева А.-М.В., Семёник И.А., Лисовская М.В.</i> Влияние N-пальмитоил-5-аминолевулиновой кислоты и бутил-4-оксо-5-пальмитамидопентаноата на опухолевый рост карциномы Эрлиха у экспериментальных животных	51
<i>Журавлева Л.В., Пивоваров А.В.</i> Влияние уровня соматомедина ИФР-1 в крови на биохимические показатели состояния углеводного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа	53
<i>Зажогин А.П., Патапович М.П.</i> Спектрометрическое исследование высохших капель плазмы крови человека с различными расстройствами мозгового кровообращения.....	55
<i>Зиннатов Ф.Ф., Зиннатова Ф.Ф., Хайруллин Д.Д.</i> Зависимость содержания соматических клеток в молоке коров от сезона года и лактации.....	56
<i>Зиннатов Ф.Ф., Крупин Е.О., Зиннатова Ф.Ф., Белова А.Н.</i> Идентификация взаимосвязи гена пролактина (PRL) с молочной продуктивностью коров ПЦР-ПДРФ анализом	58
<i>Зиннатов Ф.Ф., Хайруллин Д.Д., Зиннатова Ф.Ф., Сафина Н.Ю., Карпова А.С.</i> ПЦР-ПДРФ анализ в идентификации взаимосвязи гена тиреоглобулина (TG5) с молочной продуктивностью КРС60	
<i>Зорина Т.Е., Кравченко И.Е., Ермилова Т.И., Шман Т.В., Белевцев М.В., Зорин В.П.</i> Разработка липосомальных сенсibilизаторов для фотодинамической терапии на основе этерифицированных производных хлорина е ₆	62
<i>Ильичева В.Н., Соколов Д.А., Насонова Н.А.</i> Изменение проницаемости различных в филогенетически различных зонах коры при синдромосходных состояниях	64
<i>Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Колесникова Т.С., Ходосовская Е.В., Талабаева Э.И., Пластинина А.В.</i> Супрессия провоспалительных цитокинов с использованием азитромицина и теофиллина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	66
<i>Карамзина Л.А.</i> Психоакустика: гендерность речевого тестирования.....	67

<i>Карнюшко О.А., Кот В.Р., Зиматкин С.М.</i> Становление энергетического аппарата в клетках Пуркинью мозжечка крыс в постнатальном онтогенезе	68
<i>Кельциева О.А., Сергиенко А.Д., Ильюшонок С.К., Горбунов А.Ю., Мурадымов М.З., Краснов Н.В., Подольская Е.П.</i> Модификация МАЛДИ-мишени оксидами металлов для проведения пробоподготовки перед масс-спектрометрическим анализом.....	70
<i>Ковганко Н.Н., Ковганко В.Н., Слабко И.Н., Дорощук Д.С.</i> Спектральная идентификация замещенных 4-фторарилдигидропиримидинов, обладающих микобактерицидной активностью	72
<i>Козлов Н.Г., Жихарко Ю.Д., Басалаева Л.И.</i> Синтез новых диметил 3,3,11,11-тетраметил-1,9-диоксо-8,16-диарил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]акридин-2,10-дикарбоксилатов	73
<i>Козьма А.А., Голуб Н.П., Голуб Е.О.</i> Применение модели Сокольского для расчета теплоемкости протеиногенных аминокислот и их солей с катионами металлов.....	75
<i>Кордюкова Л.В., Побойнев В.В., Хрусталёв В.В., Хрусталёва Т.А.</i> Дисульфидные связи в пептиде W114.....	77
<i>Королик Е.В., Гольцева М.В., Иванов А.А., Инсарова Н.И., Лубневская Г.Г.</i> Метод флуоресцентного зондирования в оценке функционального состояния основных транспортных систем плазмы крови пациентов с различными формами лейкемии	79
<i>Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Кузьменок А.С., Таганович А.Д.</i> Ингаляционное введение липосом, содержащих N-ацетилцистеин, нормализует уровень матриксных металлопротеиназ в легких в условиях длительной гипероксии	80
<i>Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Таганович А.Д.</i> Влияние липосом, содержащих антиоксиданты, на редокс-баланс легких в условиях гипероксии	82
<i>Кохановский А.И., Кохановская Е.Ю.</i> Некоторые механизмы биологического действия франгула-эмодина.....	84
<i>Kukhareno L.V., Walheim S., Barczewski M., Gröger R., Schimmel T., Goltsev M.V., Shman T.V., Tarasova A.V.</i> The use of pulsed force	

mode atomic force microscopy to study the human mesenchymal stem cells.....	85
<i>Кучменко Е.Б., Петрюк С.Е.</i> Показатели антиоксидантной системы у студентов в предэкзаменационный период.....	86
<i>Лазовская О.И.</i> Термодинамический анализ взаимодействия абиратерона ацетата с сывороточным альбумином человека	88
<i>Лазюка Ю.В., Харченко Е.В., Скроцкая О.И.</i> Перспективы использования <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IMB В-7241 для получения наночастиц серебра.....	90
<i>Лещенко В.Г., Мансуров В.А., Красочко П.А., Красочко И.А., Корочкин Р.Б., Понаськов М.А.</i> К определению антибактериальной активности наночастиц металлов.....	91
<i>Лубенец В.И., Галенова Т.И., Савчук О.М., Гавриляк В.В. Пилипец А.З., Моська Н.Я., Наконечная А.В., Болибрух Л.Д., Новиков В.П.</i> Поиск антитромботических субстанций среди эфиров тиосульфокислот.....	92
<i>Лубенец В.И., Моська Н.Я., Наконечная А.В., Комаровская-Порохнявец Е.З., Билушко В.В., Завгородний А.И., Покиньюброда Т.Я., Карпенко Е.В., Винничук М.А., Новиков В.П.</i> Дезинфектанты на основе тиосульфатов против туберкулеза	94
<i>Лубенец В.И., Моська Н.Я., Наконечная А.В., Комаровская-Порохнявец О.З., Нестеркина М.В., Кравченко И.А., Новиков В.П.</i> Антимикробная, анальгетическая и противосудорожная активность алифатических 4- <i>R</i> -бензолтиосульфатов	96
<i>Лукьяница В.В.</i> Частотно зависимый отклик воды на воздействие электромагнитного излучения	98
<i>Люля А.С., Флюрик Е.А.</i> Противомикробные препараты на основе высших растений Республики Беларусь	99
<i>Liakh V., Konechna R., Novikov V.</i> Prediction of acute toxicity of biologically active substances <i>Caltha palustris</i>	101
<i>Мазуренко Т.Е., Петрюк С.Е.</i> Медико-биологическая сравнительная характеристика региональных источников водоснабжения для гемодиализа	102
<i>Мальцева А.А., Руткевич С.А.</i> Формирование когнитивных вызванных потенциалов у молодых людей в условиях психоэмоционального стресса.....	104
<i>Манак Т.Н., Тоока М.</i> Анализ ангиляции премоляров верхней челюсти населения Беларуси по данным КЛКТ	105

<i>Маслов Н.В., Федоров В.П., Гундарова О.П.</i> Влияние ионизирующего излучения на содержание белка в нейронах головного мозга.....	107
<i>Матвеева С.Л.</i> Влияние селенита натрия на иммунологические показатели больных туберкулезом легких с субклиническим гипотиреозом.....	109
<i>Мельникова М.В., Gladчук А.С., Краснова А.А., Подосиновичева Н.П., Зайцева М.А., Александрова М.Л., Рейнюк В.Л., Подольская Е.П., Краснов К.А.</i> Исследование состава липидных пигментов беломорской бурой водоросли <i>Saccharina latissima</i>	110
<i>Миронова К.А.</i> Снижение жизнеспособности эритроцитов при раковой анемии	112
<i>Михальчук А. Л.</i> Этаноламиды жирных кислот – липидные аутокоиды, эндоканнабиноиды, эндоканнабимиметики, АЛИАмиды, пальмитоилэтаноламид.....	113
<i>Морозова Л.А., Савельев С.В.</i> Характеристики популяции простейших микроорганизмов при воздействии миллиметрового электромагнитного излучения нетепловой интенсивности.....	115
<i>Насонова Н.А., Соколов Д.А., Ильичева В.Н., Заварзин А.А., Анохина Ж.А.</i> Изменение активности дегидрогеназ неостриатума после облучения ионизирующим излучением...	117
<i>Насонова Н.А., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Гундарова О.П.</i> Влияние однократного воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр на нейроны палеостриатума	118
<i>Nesterkina M.V., Kravchenko I.A.</i> Protective effect of terpenoids and their derivatives on alcohol withdrawal syndrome	120
<i>Никитина Е.А., Емелин А.Д., Журавлев А.В., Савватеева-Попова Е.В.</i> Распределение р-кофилина в мозге дрозофилы с подавленной активностью гена <i>limk1</i>	122
<i>Николаева-Киселевич А.И., Мирончик М.И., Гольцев М.В.</i> Биомеханические подходы в оценках отдаленных результатов консервативного лечения высоких переломов мышечного отростка нижней челюсти	123
<i>Новаковская С.А., Арчакова Л.И.</i> Структурно-функциональная организация миокарда при экспериментальном сахарном диабете	125
<i>Пасиешвили Л.М., Железнякова Н.М., Пасиешвили Т.М.</i> Учебный процесс на клинической кафедре: у постели больного	

или компьютерно-манекенные технологии, каковы приоритеты?	127
<i>Пашковская И.Д., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И., Прокопенко Т.А.</i> Содержание стабильных продуктов монооксида азота и про-, антиоксидантная система крови у пациентов с сосудистым спазмом при аневризматических внутричерепных кровоизлияниях	130
<i>Петруша Ю.Ю.</i> S-гетерилпроизводные тиокислот как перспективные антиоксиданты-нейропротекторы	132
<i>Побойнев В.В., Хрусталёв В.В., Хрусталёва Т.А.</i> Воспроизведение вторичной структуры белками различных структурных классов после «перемешивания» их аминокислотных последовательностей	134
<i>Полиш Н.В., Маринцова Н.Г., Журахивская Л.Р., Кархут А.И., Новиков В.П.</i> Виртуальный скрининг биологической активности 1,2,4-триазолопроизводных 1,4-нафтохинона	136
<i>Понамарёв В.С.</i> Влияние препарата с гепатопротекторной активностью «Гепатон» на биохимические показатели мочи лабораторных животных	137
<i>Понамарёв В.С.</i> Влияние препарата с гепатопротекторной активностью «Гепатон» на биохимические показатели мочи у собак	138
<i>Понамарёв В.С.</i> Влияние препарата с гепатопротекторной активностью «Гепатон» на показатели крови лабораторных животных	140
<i>Popinako A.V., Balatskaya M.N.</i> Analysis of the interactions between adiponectin hormone and T-cadherin with bioinformatics methods	141
<i>Popinako A.V., Shipkov N.S., Dergousova N.I., Tikhonova T.V., Popov V.O.</i> Analysis of the interactions between thiocyanate dehydrogenase and thioredoxin like protein using bioinformatics methods	142
<i>Попинако А.В., Хрусталёва Т.А., Демьяненко И.А.</i> Анализ последовательностей коллагена А1(І) И А2(І).....	144
<i>Prisnyi A.A., Moiseeva A.A.</i> The effect of Enrofloxacin and Ciprofloxacin on blood viscosity of ducks	145
<i>Прокопенко Т.А., Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д.</i> Про-, антиоксидантное состояние у пациентов с хронической	

ишемией головного мозга в условиях применения лазерной гемотерапии	147
<i>Прохорова В.И., Красный С.А., Цырусъ Т.П., Державец Л.А., Грачев Ю.Н., Готько О.В., Мавричева Н.А., Грицкова О.А.</i>	
Показатели факторов роста в оценке прогрессирования злокачественных новообразований	149
<i>Прохорова В.И., Цырусъ Т.П., Державец Л.А., Готько О.В., Грицкова О.А.</i>	
Оценка риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком молочной железы	150
<i>Прохорова Т.В., Новожилова Е.С., Латушко Т.В., Сперанская Е.Ч.</i>	
Исследование оптических свойств сахарозаменителей природного происхождения	152
<i>Рудниченко Ю.А., Мелик-Касумов Т.Б.</i>	
Влияние различных типов кетогенной диеты на показатели обмена веществ крыс после развития экспериментальной модели эпилептического статуса	153
<i>Рутковская Ж.А., Котович И.Л., Таганович А.Д.</i>	
Использование N-ацетилцистеина для коррекции системы прооксиданты-антиоксиданты у новорожденных животных в условиях гипероксии	155
<i>Е.Н. Саваневская</i>	
Импульсная активность в <i>Chorda tympani</i> при воздействии низкотемпературных раздражителей на рецепторы языка	157
<i>Савельев С.В., Морозова Л.А.</i>	
Свойства планковского излучения водных растворов	159
<i>Савельев С.В., Морозова Л.А.</i>	
Фармакологические препараты биологического происхождения нового поколения	160
<i>Сакович Т.Н.</i>	
Спектральный анализ кардиологических временных рядов с применением различных оконных функций	162
<i>Семёнов И.О., Чиркин А.А.</i>	
Биоинформатическое исследование сигнальных путей апоптоза у человека и легочного пресноводного моллюска	164
<i>Серкина Е.А., Гудей А.Б., Еликов А.В.</i>	
Влияние пищевых привычек студентов на показатели кислотно-щелочного состояния ротовой жидкости	166
<i>Соколовский О.А., Урьев Г.А., Мурзич А.Э., Пархоменко И.Н., Власукова Л.А., Камышан А.С., Комаров Ф.Ф.</i>	
Исследование	

минерального профиля тканей производной эпидермиса и костной структуры при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедра	168
<i>Старовойтова С.А.</i> Метабиотики – как химический аналог пробиотиков.....	169
<i>Степин С.Г¹, Журба В.А., Гласкович А.А., Дикусар Е.А.</i> Потенциальные лекарственные средства пероксидной природы	171
<i>Сутягин А.А., Вайсман В.О.</i> Синтез и молекулярное связывание фенилэтиламина	173
<i>Счастливая Н.И., Ерофеева А.-М.В., Кузнецова Т.Е., Рыжковская Е.Л., Василевич И.Б., Пинчук С.В., Волотовский И.Д., Молчанова А.Ю.</i> Влияние мезенхимальных стволовых клеток на восстановление функционального состояния организма экспериментальных животных при перетренированности.....	175
<i>Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Колб А.В.</i> Прогностическая ценность рецептора CD44v6 для ранней диагностики наличия метастазов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. .	176
<i>Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Мурашко Д.И., Прудникова К.А.</i> Ось CXCL8/CXCR1,2 в ранней диагностике немелкоклеточного рака легкого	178
<i>Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Мурашко Д.И., Прудникова К.А.</i> Хемокин CXCL5 и его рецептор CXCR2 в оценке распространенности опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого	179
<i>Тамашевский А.В., Гармаза Ю.М., Федуро Н.А., Пасюков В.В., Слобожанина Е.И.</i> Тест-система для определения чувствительности лейкозных клеток к химиотерапевтическим лекарственным средствам в зависимости от их редокс-состояния	180
<i>Терехова Т.Н., Бутвиловский А.В., Володкевич Д.Л.</i> Сравнительный анализ эффективности однократной и динамической мотивации родителей детей с кариесом временных зубов	182
<i>Терехова Т.Н., Бутвиловский А.В., Юркевич Е.С., Бутвиловский В.Э., Колб А.В.</i> Влияние экспериментальной смеси для приостановления кариеса зубов на некоторые биохимические маркеры функции печени в субхроническом эксперименте	184

<i>Терехова Т.Н., Матвеев А.М., Близнюк В.В., Бутвиловский А.В.</i> Анализ плановых стоматологических осмотров детского населения в Республике Беларусь	185
<i>Терехова Т.Н., Матвеев А.М., Близнюк В.В., Бутвиловский А.В.</i> Динамика оказываемой в государственных организациях здравоохранения терапевтической и хирургической помощи детям с кариесом зубов и его осложнениями.....	187
<i>Терпинская Т.И., Янченко Т.Л., Полукошко Е.Ф., Радченко А.В., Артемьев М.В.</i> Влияние тиольных групп полимерной оболочки наночастиц на их взаимодействие с клетками	188
<i>Титовец Э.П.</i> Конвективный нанофлюидный механизм водного обмена и оксигенации тканей головного мозга	190
<i>Ткаченко А.С., Мясоедов В.В., Наконечная О.А., Онищенко А.И.</i> Оценка экспрессии антиапоптотического белка B-cell lymphoma-2 (bcl-2) в лимфоцитах крыс при инкубации с полуочищенным каррагинаном.....	191
<i>Томашёва А.Ю., Ваганов Ю.В., Лукьяненко Т.Н.</i> Некоторые физико-технические аспекты лучевых методов диагностики ..	193
<i>Узлова Е.В., Зиматкин С.М.</i> Региональное и клеточное распределение АТФ-синтазы в мозге крысы	194
<i>Усманова С.Р., Джонмуродов А.С., Мухидинов З.К., Джумаев Б.Б.</i> Полифенолы прополиса различных регионов Таджикистана	196
<i>Федоров В.П., Гундарова В.В.</i> Радиационно-индуцированные изменения дегидрогеназ	197
<i>Филиппова Д.П.</i> Антиоксидантная активность экстрактов корня женьшеня	199
<i>Хайруллин Д.Д., Зиннатов Ф.Ф.</i> Лечение кроликов при экспериментальном нитритном токсикозе	201
<i>Хайруллин Д.Д., Овсянников А.П.</i> Изучение действия УВМК на коров.....	203
<i>Khalfaoui S., Shvets O.M.</i> Morocco's tuberculosis disease situation: from a strict reproach to steady steps towards change.....	204
<i>Khancheuski M.A., Sysa A.G., Trifonova A.R., Kvasnyuk E.I.</i> Assessment of cytotoxicity for modified nucleosides and nucleotides at their effect on lymphoid millstands cells	205

<i>Хлудеев И.И., Самцов М.П., Тарасов Д.С., Белько Н.В.</i> Роль структуры полиметиновых красителей в процессах комплексообразования с белками сыворотки крови	207
<i>Hall M.E., Shvets O.M.</i> Tuberculosis morbidity in Zimbabwe.....	208
<i>Хотько Е.А.</i> Анализ роли полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы эстрогена и витамина D, в развитии хронической обструктивной болезни легких	209
<i>Хотько Е.А., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г.</i> Взаимосвязь полиморфизма гена COL1A1 с риском развития хронической обструктивной болезни легких	211
<i>Хотько Е.А., Харлан А.Ю.</i> Аллельный полиморфизм генов PL4 и PL4R у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	212
<i>Хрусталёв В.В., Хрусталёва Т.А., Стожаров А.Н., Ткачёв С.В.</i> Мутационное давление в гене Adenomatous polyposis coli в опухолевых клетках	214
<i>Хрусталёва Е.К., Король С.М., Колупаева Е.А.</i> Анализ биохимических изменений и липидного спектра крови у детей с артериальной гипертензией	216
<i>Хрусталёва Е.К., Колупаева Е.А., Король С.М.</i> Результаты длительного наблюдения за детьми с артериальной гипертензией.....	217
<i>Хрусталёва Т.А., Новаковская С.А., Рудниченко Ю.А., Лукашевич В.С.</i> Морфофункциональная оценка привитой на линии мышей Af карциномы Эрлиха, как модели рака молочной железы	219
<i>Хрусталёва Т.А., Попинако А.В., Хрусталёв В.В., Побойнев В.В.</i> Вторичная структура белка-предшественника бета-амилоидных пептидов в районе сайта связывания с бета-секретазой по результатам работы алгоритма PentaFOLD 3.0.....	221
<i>Церахава М.М., Магіера Я., Цю Дж., Мажараль Ж.-П., Брышэўска М., Шчарбін Д.Г.</i> Амфіфільнія дэндроны і іх уплыў на кампаненты крыві	223
<i>Чаплинская Е.В., Кошецян М.Н.</i> Спектральный анализ волос как метод диагностики минерального дисбаланса	224
<i>Choporova O.I., Vijayan S.P.</i> Infrared laser emission at the liver failure compliance of the patients with multidrug and rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis.....	226

<i>Чудиловская Е.Н., Мигалевич А.С., Митюкова Т.А.</i> Влияние высококалорийной диеты на биохимические показатели и тиреоидный статус крыс.....	227
<i>Шаденко В.Н., Сидоров В.Н.</i> Влияние высоких концентраций глюкозы на активность идентифицированных кардиорегуляторных нейронов центральных ганглиев моллюска <i>Lymnaea stagnalis</i>	229
<i>Shahab S., Sheikhi M., Khancheuski M., Trifonova A.</i> Triazavirin – as a potential coronavirus M protease inhibitor 2019-nCoV	230
<i>Shahab S., Sheikhi M., Khancheuski M., Trifonova A.</i> Zidovudine – as a potential coronavirus M protease inhibitor 2019-nCoV	232
<i>Shvets O.M., Stepanenko H.L.</i> Possible mechanism of insulin resistance development during the treatment of tuberculosis	233
<i>Шевченко О.С., Тодорико Л.Д., Овчаренко И.А., Погорелова О. А., Полуэктова И.В.</i> Динамика соотношения матриксной металлопротеиназы-9 к тканевому ингибитору матриксных металлопротеиназ-1 у больных мультирезистентным туберкулезом легких, как маркер риска неэффективного лечения	234
<i>Шерова З.У., Усманова С.Р., Мухидинов З.К.</i> Микрокапсулирование полифенольных соединений на основе серицина и пектина	236

Научное издание

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Тезисы докладов участников Республиканской конференции
с международным участием, посвященной 80-летию
со дня рождения Т.С. Морозкиной

(Минск, 29 мая 2020 г.)

Под редакцией А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой

Ответственный за выпуск В. В. Хрусталёв
Компьютерная верстка Т. А. Хрусталёва
Корректор Е.Ю. Кохановская

Усл. печ. л. 14,38. Уч.-изд. л. 14,40. Тираж 10 экз.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.