ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

(Минск, 24 мая 2019 г.)

В двух частях

Часть 1

Минск БГМУ 2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Тезисы докладов участников Республиканской конференции
с международным участием, посвященной 110-летию
со дня рождения В. А. Бандарина

(Минск, 24 мая 2019 г.)

В двух частях

Часть 1

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

Минск БГМУ 2019

УДК 57(043.2)
ББК 28
Ф48

Редакционная коллегия: зав. каф. общей химии канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв; канд. биол. наук Т. А. Хрусталёва; зав. каф. медицинской и биологической физики канд. физ.-мат. наук, доц. М. В. Гольцев; зав. каф. биоорганической химии канд. мед. наук, доц. О. Н. Ринейская; зав. каф. биологической химии д-р мед. наук, проф. А. Д. Таганович; зав. каф. биологии канд. биол. наук, доц. Е. В. Чаплинская; канд. мед. наук, доц. А. В. Бутвиловский; канд. мед. наук, доц. А. А. Астапов; асп. В. В. Побойнев

Ф48 **Физико-химическая** биология как основа современной медицины : тезисы докладов участников Республиканской конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения В. А. Бандарина (Минск, 24 мая 2019 г). В 2 ч. Ч. 1 / под ред. В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой. – Минск : БГМУ, 2019. – 163 с.

ISBN 978-985-21-0301-5.

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 978-985-21-0301-5 (Ч. 1)
ISBN 978-985-21-0302-2

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

Таганович А.Д.

Феномен Вадима Александровича Бандарина в подготовке научных кадров для системы здравоохранения Республики Беларусь

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

Преемственность в науке — один из ее неписанных, но свято соблюдающихся законов. «Учитель, воспитай ученика…». Это всегда было одной из главных задач истинного ученого — создать научную школу, воспитать учеников, которые продолжили бы дело своего учителя, пошли бы дальше него, смогли бы развить и обогатить его творческое наследие. Ярким примером реализации этой заповеди служит жизнь и деятельность В. А. Бандарина, 110-летие со дня рождения которого в эти дни отмечает научная общественность Беларуси. И мы, его ученики, не могли пройти мимо этого знаменательного события, поскольку научное творчество В. А. Бандарина и особенно его работа по созданию научной школы по физико-химической медицине — пример не только интересный, но и поучительный. Как известно, у любой научной школы свое лицо, свой стиль, свои приемы исследования, свой подход к решению научных проблем, что и является мотивом глубокого изучения каждой из них.

Уже в 1946 г. на кафедре общей химии Минского государственного медицинского института был организован научный студенческий кружок, члены которого под руководством доц. В. А. Бандарина проводили серьезные научные исследования и готовили себя к научной деятельности. Достаточно назвать имена первых кружковцев — академика НАН Республики Беларусь Г. И. Сидоренко, члена-корреспондента НАН Республики Беларусь Ю. М. Островского, профессора О. П. Комова, профессора В. Г. Колба, профессора М. П. Шейбака и др., чтобы понять, какую огромную роль сыграла кафедра в подготовке высококвалифицированных научных кадров для республики. Постепенно научный студенческий кружок кафедры становится подлинной кузницей молодых ученых. Через него прошли сотни студентов, большинство из которых работали в кружке все студенческие годы. Заканчивая институт, студенты-кружковцы кафедры общей химии получали солидную научную подготовку, были готовы к самостоятельной научной деятельности и продолжали научные традиции Alma mater.

Удивительна скромность В. А. Бандарина. Он, подготовивший более 100 научных работ, будучи автором ряда изобретений и рационализаторских предложений, осуществлявший научное руководство выпол-

нением 4 докторских и 51 кандидатской диссертаций, как бы оставался в тени. Его ученики — академик Ю. М. Островский создал институт биохимии НАН Республики Беларусь, академики Е. Ф. Конопля, В. С. Улащик, Г.И. Сидоренко возглавляли академические институты, член-корреспондент НАН РБ Г.Л. Гуревич в настоящее время директор РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, другие — заведовали кафедрами, стали заслуженными деятелями науки. В.С. Улащик и И.Б. Зеленкевич в разное время были министрами здравоохранения РБ. Обладая широкой эрудицией и высокой общей культурой, блестящим знанием предмета и незаурядными лекторскими способностями, В. А. Бандарин привлекал внимание к своей личности, воспитывал у студентов интерес к медицинской химии, заставлял их интересоваться научными достижениями в этой области. В. А. Бандарин обладал удивительной способностью находить талантливую молодежь и увлекать ее научными идеями. Он, не жалея сил и времени, повседневно воспитывал в своих учениках методические навыки, исключительное трудолюбие, честность, ответственность, исполнительскую дисциплину, любовь к науке и истине.

В. А. Бандарин был прирожденным учителем. В нем удачно сочеталось желание и умение учить и любовь к ученикам. К тому же, он был искренне озабочен подготовкой специалистов по медицинской химии в республике, обладая многими ценными качествами, необходимыми основателю научной школы. Организатор научной школы должен иметь высокие идейно-нравственные качества, обладать широтой и разносторонностью научного мышления, способностью генерировать новые оригинальные идеи и гипотезы, воспитывать у своих учеников самостоятельность в творческой деятельности, стремиться к внедрению результатов научных исследований в практическую работу. Все это в полной мере было присуще В. А. Бандарину, что явилось важной предпосылкой для создания научной школы.

Большое значение имели и те условия работы, которые предоставлялись на кафедре кружковцам, а также атмосфера и дух научного творчества, царившие здесь. Творческая атмосфера, оживленные дискуссии создавали благоприятную обстановку для успешного выполнения научных исследований.

Камышников В.С.

О роли В.А.Бандарина и его школы в становлении клинической химии и лабораторной медицины в Республике Беларусь

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Одним из важных направлений деятельности заведующего кафедрой общей химии доцента В.А.Бандарина было привлечение студентов Минского государственного медицинского института к участию в работе научного студенческого кружка, созданного в 1946 г. Будучи химиком по образованию, Вадим Александрович Бандарин, прекрасно ориентировавшийся в запросах практической медицины, ориентировал студентов-кружковцев на использование химических технологий для создания новых лабораторно-диагностических технологий, осуществляя благородную миссию по «связыванию» химии с медициной. Результатом этого явилось создание школы известных в республике и далеко за ее пределами специалистов в различных областях лабораторной и клинической медицины: медицинской биохимия (Ю.М. Островский, Е.Ф. Конопля., В.К. Кухта, А.Д. Таганович, Т.С. Морозкина, В.Н. Ростовцев, А.Н Разумович., Э.А. Мишуров, Е.В. Барковский, Э.П. Титовец, Н.Н. Войтенок и др.), кардиологии (Г.И. Сидоренко., Н.А., Манак и др.), терапии (А.С. Чиж, А.В. Байда Л.Г.Баранов и др.), физиотерапии (В.С. Улащик, Э.С. Кашицкий и др.), пульмонологии и фтизиатрии (Г.Л. Гуревич, Г.А. Пржелясковский и др.), дерматовенерология (О.П. Комов, В.Л. Панкратов, Л.Г. Барабанов Н.А. Лисицын и др.), инфекционных болезней (Ж.А. Ребенок, А.А. Ключарева, А.А. Астапов и др.), онкологии и хирургии (С.И.Третьяк, В.Н. Суколинский, О.В. Алейникова Т.М. Литвинова (Наливайко) и др.), общей химии (Д.В.Кириленко, Е.В.Барковский) и др.

При этом основное направление деятельности В.А.Бандарина по «связыванию химии с медициной» нашло свое выражение в создании научной специальности «клиническая лабораторная диагностика» и системы подготовки профессиональных и научных кадров в области клинической биохимии и лабораторной медицины на базе БелМАПО и медицинских университетов (В.Г. Колб, В.С. Камышников, И.Е. Коваленко. Е.П. Иванов, Т.С. Дальнова, В.Н. Сятковский и др.). На протяжении более 50 лет (с 1968 г.) функционирует центр клинической лабораторной диагностики, производятся отечественные наборы реагентов и лабораторно-диагностическое оборудование для выполнения клинико-биохимических и других видов лабораторного исследования, выпускается специальная литература для врачей лабораторной диагностики.

Иванов Е.П.

Актуальность принципов школы В.А. Бандарина для современной медицинской науки, биологии и клинической практики

Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Наследие В.А. Бандарина – неисчерпаемая сокровищница уникального опыта подготовки специалистов высшей научной квалификации из студентов первого курса. В этом – главный секрет метода В.А. Бандарина, сделавшего научный студенческий кружок при кафедре общей химии МГМИ основой мощной научной школы, до сих пор не имеющей себе равной не только в нашей Республике, но и в мировом масштабе. На сегодняшний день научный и кадровый выход Бандаринского кружка (период 1959–2009 гг.) составил: более 500 докторов и кандидатов химических, медицинских и биологических наук. Среди них академики и профессора Г.И. Сидоренко (он же создатель и многолетний директор НИИ кардиологии), Ю.М. Островский, В.С. Улащик (Министр Здравоохранения, создатель современной физиотерапевтической службы РБ и кафедры физиотерапии БелМАПО), Е.Ф. Конопля (создатель НИИ Радиобиологии АН РБ), Е.П. Иванов (директор НИИ гематологии и трансфузиологии РБ, создатель кафедры клинической гематологии БелМАПО), В.Г. Колб (создатель кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО), Н.Н. Войтенок (организатор Отдела клеточной и молекулярной иммунологии и биотехнологии НИИГПК), В.Е. Иванов (организатор отдела трансплантации костного мозга и стволовых клеток НИИГПК), Е.В. Барковский (зав. кафедрой общей химии), В.К. Кухта (зав. кафедрой биохимии), Л.Г. Барабанов (зав. кафедрой дерматовенерологии БелМАПО), А.С. Чиж (зав. кафедры терапии), профессора и заведующие кафедрами и отделами НИИ: О.П. Комов, М.П. Шейбак, И.Н. Гришин, Т.С. Морозкина, В.Н. Ростовцев, психиатры – проф. Е.И. Скугаревская и Ф.М. Гайдук, биохимики – Э.П. Титовец, А.Д. Таганович, А.Н. Разумович, В.С. Камышников и др. Шесть работ кружковцев отмечены Государственной премией нашей страны. Создать такую плеяду исследователей нужно было иметь талант педагога, безошибочно оценивающего способности студента к занятию наукой, затем заинтересовать его темой исследования, увязать личные интересы кружковца с программой кафедральных задач и раскрыть важность открытия нового для решения не только теоретических проблем, но и практических задач здравоохранения в лечении больного человека. И в дальнейшем искренне опекать его на всех этапах научного поиска. Кружковец имел своё рабочее место. И на кафедре царил дух научного

творчества и интеллектуального комфорта, способствовавшему успешному выполнению исследования. На кафедре с одинаковой требовательностью подходили к научной работе и кружковца, и аспиранта, и ассистента. Всем была предоставлена свобода поиска, право выбора методических средств. Высокий современный методический уровень исследований – одна из характерных черт научных работ школы В.А. Бандарина. Результаты исследований систематически обсуждались на общем заседании кружка и это обогащало каждого. Именно В.А. Бандарин первый в Беларуси показал, что выводы исследований имеют достоверность и доказательность, когда базируются на математической и информационной обработке. Изданная им совместно с учениками монография «Теория информации в медицине», Минск, 1974 г., до сих пор уникальна и востребована. В формировании научной школы В.А. Бандарина большое значение имели человеческие качества, щедрость и высокий культурный уровень Учителя, знание иностранных языков, музыки и художественной литературы. Принципиальность, бескорыстное служение науке и кристальная честность – всё это служило идеалом для каждого из кружковцев Великого Учителя. Вот почему среди учеников В.А. Бандарина не отмечено ни одного случая коррупции и нарушения научной и врачебной этики.

Зборовский Э.И.

Педагогический опыт В.А. Бандарина в организации научной работы студентов

Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Цель работы – обратить внимание высшей школы на особенности педагогических приемов заведующего кафедрой общей химии МГМИ (ныне БДМУ) доцента В.А. Бандарина, создавшего на основе студенческого научного кружка школу специалистов, выходящую далеко за проблемы традиционных химических наук.

Он работал зав. кафедрой общей химии с 1943/1944 г. по 1976 г. Автору этих строк довелось работать председателем студенческого научного общества (СНО) МГМИ в 1963-1967 гг., в годы, когда В.А. Бандарин был научным руководителем СНО. От Вадима Александровича достались программы первых научных конференций. Они также существенно трансформировались. Первая, по воспоминаниям, состоялась в 1947 г. 2-я научная студенческая конференция состоялась 17-18 апреля 1948г., а третья – 15-16 декабря 1948 г. На вторую конференцию вынесено 15 докладов. Ни названий кафедр, ни научных руководителей еще не указывалось. Но доклад студента 3 курса Ю. Островского «К физико-химической характеристике мозговой тка-

ни», ставшего известным ученым-химиком (Гродно), был обведен красным карандашом, надо полагать самим В.А. Бандариным. К слову, на этой же конференции был мировоззренческий доклад студента 5 курса Н. Савченко, надо полагать ставшим известным ученым-урологом и Министром здравоохранения БССР, который в наши годы демонстрировал свой билет СНО № 1 и искренне гордился тем, что научное становление шло в СНО, хороший пример нынешним студентам. Всем студентам давалось по 20-30 мин. на доклад. Председательствовали на секциях сами студенты. Они и организовали конференцию, издавали сборники.

Для педагогики в настоящее время, когда студенты ушли в поиски по безбрежному интернету, важен опыт конференции № 2. Она полностью посвящена изложению жизни и деятельности ученых-медиков. Понятно, что на первое место выходили партийные лидеры. Но такие обзоры учили вести анализ, описывать, докладывать и обогащаться примерами творческого опыта известных ученых. Это видно по докладам – было оправдано. Конференция была посвящена XXX-летию БССР.

- Ленин и Сталин – корифеи передовой науки. Студ. 3 к. И.Н. Усов.
- З.П. Соловьёв – выдающийся деятель советского здравоохранения. Студ. 5 к. Сокольщик М.А.
- Жизнь и деятельность И.И.Мечникова. Студ.3. к. Хейман Е.И.
- Жизнь и творчество Д.К.Заболотнова. Студ. 3 к. Волюжинец М.П.
- В.М. Бехтерев один из основоположников отечественной психоневрологии. Студ.4 к. Антонов Г.П.
- Очерк советской хирургии. Студ.3 к. Матюшонок М.П.
- Н.П. Кравков – основоположник экспериментального изучения действия медиаторов на изолированных органах. Студ.3 к. Костюк А.И.
- И.В. Мичурин и его учение. Студ. 3 к. Бруднер Л.И.
- И.М. Сеченов, основные даты его жизни и его «Рефлексы головного мозга». Студ. 2 к. Матина Н.И.
- Н.И. Пирогов как основоположник русской хирургии. Студ. 4 к. Тайц М.Ю.
- С.П.Боткин – основоположник русской клинической медицины. Студ. 4 к. Плавская Е.Р.
- Н.Ф. Гамалея – выдающийся отечественный микробиолог. Студ. 3 к. Шекадова Н.Н.
- А.Д. Сперанский – выдающийся советский патофизиолог. Студ. 3 к. Чешик В.Г.
- Н.М. Гайдуков – изобретатель ультромикроскопа. Студ. 4 к. Островский Ю.М.

4-я конференция состоялась 16-17 апреля 1949 г. Чувствуются послевоенные трудности – отпечатана программа на 3 страницах машинописи, где было 20 докладов, среди них: Ю.М. Островский, М.Н. Цвирко.
В 1954 г. проходила XII конференция, где уже указывались кафедры, на которых готовились доклады. По кафедре общей химии видим ряд известных в будущем имен: А. Чиж, В. Колб, Ю. Сапун, А. Павлющик, Д. Кириленко, В. Гапанович.
С XVIII конференции (1960) в программе выделяются и кафедры, и научные руководители, что позволяет проводить более полный анализ. От кафедры общей химии указаны доклады студентов: В.К. Кухта, Е.П. Иванов, Е.Ф. Конопля, Е.И. Гарус, А.А. Астапов, Э.П. Титовец, Т.С. Морозкина, Э.П. Мишуров, В.Н. Чумаков. Во всех девяти докладах кафедры руководителем был В.А. Бандарин. Всего на конференции было представлено, от всех кафедр – 53 работы.
В 1967 г. СНО МГМИ отмечало свое 20-летие. Совет СНО подвел итоги участия кружков всех кафедр в ежегодных научных студенческих конференциях за 11 лет (1956-1966 гг.). Анализ показал, что плодотворнее всех работал кружок кафедры общей химии, заведующий В.А. Бандарин. Работы кафедры общей химии имели четкое большинство на всех 11 конференциях, составив 14,7% от всех 630 работ. Средний удельный вес участия каждой из всех остальных кафедр составил 2,2%.
На ежегодных республиканских смотрах студенческих научных работ (1960, 1964-66 гг.) среди работ, представленных институтом, кружковцы кафедры общей химии составили 22,8%. Из представленных работ, 76,1% таковых республиканским жюри смотра отнесены к I-й категории, остальные ко II-й и ни одной работы III-й. В целом по институту в тот период к 1-й категории отнесено 50% работ, что демонстрировало очень хороший результат по сравнению с другими вузами.
На Всесоюзном смотре студенческих научных работ в 1965г. работа студента В. Улащика, выполненная под руководством В.А. Бандарина, была признана лучшей по биологической секции, а автор награжден золотой медалью.
За 20 лет, со времени образования научного кружка под руководством В.А.Бандарина, было выполнено и опубликовано, по неполным данным, свыше 230 работ: 67 работ посвящены медицинской теории и практики, 49 – гематологии, 40 – биофизическому и физико-химическому исследованию кожи и др. Представляли практический интерес гемокоогулометр Е.П. Иванова, аппарат Э.А. Мишурова – для определения газового состава крови. Неудивительно, что многие

кружковцы, окончив институт, успешно защитили диссертации по работам, выполненным в студенческие годы.
По итогам указанного анализа советом СНО было принято обращение к ректору МГМИ А.А. Ключареву, где в частности отмечено: «характерной чертой руководителя кружка В.А. Бандарина является его доступность и умение помочь советом и делом не только своим кружковцам, но и часто других кафедр.
Помощь особенно ощутима и полезна в период пребывания В.А. Бандарина, в течение последних 4-х лет научным руководителем СНО института.
Для многих бывших кружковцев кафедры общей химии, ставших ныне кандидатами и докторами наук, Вадим Александрович остается по-прежнему научным авторитетом, способным всегда дать надлежащий совет или консультацию. Идя к своему учителю сегодня, каждый из учеников неизменно несет в сердце массу благодарности за безмерную и бескорыстную помощь, полученную от своего первого учителя в период поисков своего места в жизни и науке».
Обращение было принято на Совете СНО с просьбой о поощрении доцента В.А. Бандарина – 21.03.1967 г.
Кроме этого официального обращения имеется множество воспоминаний о высоконравственной педагогической системе В.А. Бандарина. Привожу несколько воспоминаний.
Зайдя в кабинет В.А. Бандарина, я увидел увлеченное обсуждение студентом-кружковцем хода химического эксперимента. Студент замялся. Руководитель спросил: «Что же Вы остановились?» На что студент ответил, что для дальнейшей работы ему нужны специальные стеклянные колбы. Вадим Александрович понял, что надо оплатить работу искусного стеклодува. Достал из кармана 25 рублей (немало по тому времени) отдал и сказал: «Закажи, что надо, но не останавливайся, доложишь результат». Подобный подход был нередок.
Охотно поддерживал здоровые инициативы. В 1965 г. Совет СНО обратился к своему шефу с предложением провести XXIII научную конференцию студентов с участием их бывших кружковцев. Состоялась 11-13 декабря 1965 г. и прошла интересно. Заслушано 124 доклада. Студенты имели возможность померяться силами со своими бывшими руководителями, ставшими уже кандидатами и докторами наук.
Председателями секций везде были студенты-кружковцы 5-6 курсов. Они предоставляли слово, как своим коллегам, так и участникам первых конференций, доктору медицинских наук Ю.М. Островскому; директору БелГИДУВ, доктору медицинских наук Н.Е. Савченко, демонстрировавшему билет члена СНО № 1; кандидату медицинских

наук А.С. Леонтюк; кандидату биологических наук А.Н. Разумовичу; к.м.н. Е.П. Иванову, аспирантам Т.С. Морозкиной, Р.Г. Заяц, О.В. Лопухову; асс. В. Дечко; к.м.н. Ю.К. Фомичеву и др. С этими, уже выросшими до ученых степеней студентами послевоенных лет успешно выступали студенты, ныне уже также давно известные в науке: доктора мед. наук, профессора В.С. Камышников, Е.В. Барковский, В.А. Сятковский, В.И. Скорняков, Е.Ф. Конопля, В.В. Евстигнеев, Л.Г. Баранов, М.К. Недзведзь, М.К. Кевра, А.И. Свирновский, Э.И. Зборовский; известные доценты, научные сотрудники, практические воачи: С.Л. Сорокина, Н.А. Болдина, В.Е. Шварцман, Т.И. Дадыко, С.Ю. Рябенков, В.Г. Панкратов, В.К. Милькамонович, О.В. Давыдов, М.М. Хведченя и др.

Опыт симбиоза на научной трибуне студентов-кружковцев разных поколений оказался весьма успешным. Он и ныне, когда снизился интерес у молодежи к науке, мог бы быть полезен. Полезным был у В.А. Бандарина принцип поддержки идей студентов, которые не вписывались в сложившиеся схемы формирования направлений. Так, в 1967г. представители МГМИ были приглашены на Всесоюзную научную студенческую конференцию «Философские проблемы биологии и медицины», которая планировалась на базе Кишиневского мединститута. В совет СНО было представлено два доклада. Один затрагивал структуру общего и профессионального знания в образовании. Философам показался взгляд весьма новым и незнакомым. Вадим Александрович увидел проблему важной и рекомендовал на Всесоюзную конференцию. Оба наших доклада (Барковского Е.В., Зборовского Э.И.) вызвали весьма живую дискуссию и одобрение. Через 60 лет принципы структурности знания нашел свое место при разработке модели специальности «Социальная работа» в Белгосуниверситете, предполагая синтез многих медико-социальных дисциплин. Доклады студентов МГМИ имели успех и тем, что В.А.Бандарин неизменно требовал устного доклада, с отражением формул и схем на доске. Многие доклады печатались не только в студенческих сборниках, но и в профессиональных журналах, защищались авторскими свидетельствами на изобретения, рацпредложениями.

В беседе с В.А.Бандариным мной задавался вопрос: «Почему он не обобщит многочисленные результаты работы учеников в виде докторской диссертации?». – Думал об этом, было в ответ, но это потребует минимум 2-3 года на техническое оформление, а годы уходят. Лучше я подготовлю еще десяток молодых людей к нелегкой, но нужной им и обществу научной стезе. Убежден, что достоинство ученого не в дипломах и аттестатах, а в жизнеспособности рожденных ими идей, ко-

торые найдут последователей, вскармливая новые истины, развивающие научный прогресс и величие духа исследователей.
Совет СНО ходатайствовал и в 1967г. ректорат МГМИ направил документы в ВАК СССР на присвоение кандидату химических наук, доценту В.А.Бандарину звания «профессор» за совокупность работ студентов, кандидатских и докторских диссертаций, выполненных под его руководством. ВАК СССР просьбу не поддержал. Прошло более 40 лет после смерти известного химика-педагога с высокими моральными качествами. Его многочисленные ученики рождают новых кандидатов и докторов наук. Настало время рассмотреть вопрос о присвоении доценту В.А.Бандарину посмертно звания «профессор», зачислить в список почетных профессоров БГМУ, поручив кафедре химии и Совету СНО проводить периодически научные конференции, посвященные развитию научного и духовного наследия ученого-педагога. Думаю, что это решение будет уместным к его 120-летию и 75-летию победы в ВОВ, где он принимал участие и получил моральную закалку.

Хрусталёв В.В., Хрусталёва Т.А., Побойнев В.В., Латушко Т.В., Ачинович О.В.

Преемник В.А. Бандарина – профессор Е.В. Барковский

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

Интереснейшей особенностью научной школы Вадима Александровича Бандарина было то, что эта «шлифовальная машина» по огранке талантов студентов-медиков работала, в основном, на экспорт – относительно кафедры общей химии, а иногда, и относительно Беларуси. Евгений Викторович Барковский (18.06.1946–26.12.2015) был тем учеником В.А. Бандарина, который не стал директором научно-исследовательского института, министром здравоохранения, заведующим клинической кафедрой, а остался руководить родной кафедрой общей химии, чтобы продолжать и преумножать традиции научной школы. Со слов Евгения Викторовича, этот выбор в его жизни не был результатом случайного стечения обстоятельств. Для него было важно сохранить атмосферу 50–70-х годов XX века (периода расцвета школы В.А. Бандарина) на протяжении нелёгких для развития науки десятилетий. Действительно, Евгений Викторович обладал всеми чертами человека эпохи Возрождения: глубокими познаниями в широком спектре естественно-научных и медицинских дисциплин, способностью идти нога в ногу с новейшими разработками в этих областях, неисчерпаемым чувством юмора, обаянием и шармом, талантом лек-

тора и научного руководителя: под его руководством были защищены девять диссертаций. Колоссальная методическая работа была проделана Е.В. Барковским с целью «перевода» химической литературы на язык, понятный студентам-медикам. Несмотря на постоянные сокращения количества учебных часов по предмету «Общая химия», весь багаж накопленных знаний по-прежнему доступен для студентов.

Защитив докторскую диссертацию в 1987 году, Евгений Викторович стал заведующим кафедрой общей химии. Оставалось несколько лет до распада СССР, за которые удалось получить экспериментальные материалы для нескольких диссертаций, защищённых под его руководством. А затем настали «тёмные времена»: финансирование экспериментальной фундаментальной науки резко сократилось, заработные платы преподавателей не успевали догнать стремительно растущие цены, а самое главное, практически исчез интерес со стороны молодых людей к карьере в научной сфере. Быть исследователем больше не было модным, угасало уважение к профессии педагога, учёная степень перестала быть залогом карьерного роста и гарантированного достатка. Несмотря на эти трудности, научная школа продолжила своё существование, перейдя на работы в новой области – вычислительной биохимии и молекулярной эволюции. Собственно, Евгений Викторович был пионером таких работ ещё в конец 70-х – начале 80-х, успешно сочетая их результаты с данными экспериментов in vitro. Через 20 лет после этого пришлось полностью перейти на «сухую биохимию», что, в конечно итоге, завершилось успехом.

Исключительно благодаря таланту Евгения Викторовича школа В.А. Бандарина выжила на его родной кафедре. Отношение к фундаментальной науке изменилось, так как подтвердилось одно из любимых выражений В.А. Бандарина: «нет ничего лучше для практики, чем хорошая теория». Без специалистов в области биоинформатики теперь редко запускаются какие-либо медико-биологические проекты по созданию новых лекарственных средств, генной терапии, таргетных препаратов. Закрутится ли вскоре спираль времени так, что численность студентов-кружковцев на кафедре общей химии опять начнёт исчисляться несколькими десятками? Время покажет. Многое зависит не только от внешних, но и от внутренних условий – от отношения преподавателей к своей миссии. Как говорил Е.В. Барковский, целевой аудиторией преподавателя должны быть те студенты, которые мотивированы к изучению каждой дисциплины, к собственному развитию, к преумножению знаний и к достижению новых высот на ниве медицины, которая неразрывно связана с циклом естественных наук, и стоит на физике, химии и биологии, как на трёх китах.

Бутвиловский В.Э., Бутвиловский А.В.

Плеяда учеников В.А. Бандарина – Колб В.Г.

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

Вадим Александрович Бандарин более 20 лет руководил студенческим научным обществом института, являлся бессменным руководителем научного студенческого кружка кафедры общей химии, 17 членов которого впоследствии стали профессорами, докторами медицинских наук, возглавили институты, кафедры, научные лаборатории. В.А. Бандарин обладал удивительной способностью находить талантливую молодежь и увлекать ее научными идеями. Он, не жалея сил и времени, повседневно воспитывал в своих учениках методические навыки, исключительное трудолюбие, честность, ответственность, исполнительскую дисциплину, любовь к науке и истине. Школа В. А. Бандарина — является союзом единомышленников, близких по духу людей, объединенных не только научными интересами и идеями, но и чувством глубокого уважения к своему Учителю.

Одним из ярких представителей учеников школы В.А. Бандарина был Владимир Гаврилович Колб. Владимир Гаврилович родился в простой крестьянской семье в д. Лемешевичи Пинского района Брестской области. В 1949 г. с отличием окончил Пинскую фельдшерско-акушерскую школу и поступил в Минский государственный медицинский институт. На втором курсе увлекся исследовательской работой и стал принимать участие в работе научного студенческого кружка на кафедре общей химии под руководством доцента Бандарина Вадима Александровича.

После окончания института в 1955 г. В.Г. Колб был зачислен в аспирантуру на кафедре биохимии МГМИ и по ее завершении в 1958 г. был распределен в Белорусский НИИ туберкулеза старшим научным сотрудником биохимического отдела, где занимался организацией лабораторной службы в противотуберкулезных учреждениях республики.

В.Г. Колб в 1960 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Прижизненные исследования физико-химических свойств и реактивности кожи», а в 1970 г. – докторскую диссертацию «Биохимические и биофизические аспекты изучения реактивности организма при туберкулезе».

В 1967 г. Владимир Гаврилович был назначен главным специалистом МЗ БССР по клинической лабораторной службе и принял активное участие в организации областных, Минского городского и республиканского научного общества врачей-лаборантов. Его активность, профессиональная грамотность, организаторские качества позволили

сформировать в республике систему лабораторной службы и заложить нормативные основы ее деятельности.
Важной инициативой В.А. Бандарина было создание в Беларуси кафедры клинической лабораторной диагностики.
В 1970 г. В.Г. Колб возглавил организованную в БелГИУВ (с 2001 г. – БелМАПО) кафедру клинической лабораторной диагностики, которой руководил в течение 29 лет. В 1972 г. заведующему кафедрой В.Г. Колбу было присвоено ученое звание профессора.
Среди учеников Владимира Гавриловича 3 доктора и 14 кандидатов наук. Он автор 376 научных работ, в том числе 10 монографий и 28 методических рекомендаций. На его счету 12 авторских свидетельств на изобретения и 38 удостоверений на рационализаторские предложения. Как признание научных достижений профессора В.Г. Колба, в 1990 г. ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь».
В течение 25 лет В.Г. Колб был главным специалистом по клинической лабораторной службе РБ, на протяжении 29 лет – председателем, а затем президентом Республиканского научно-практического общества специалистов клинической лабораторной диагностики. Руководил проведением 5 республиканских съездов, более 40 пленумов, конференций, симпозиумов, семинаров. Избирался членом правления Всесоюзного научного общества, а с 1992 г. – членом Совета научного общества клинической лабораторной диагностики стран СНГ, являлся членом редколлегии журнала «Здравоохранение» и журнала «Клиническая лабораторная диагностика» (Россия).
За большой вклад в науку и подготовку медицинских кадров Владимир Гаврилович награжден Почетной грамотой Верховного Совета БССР, значком «Отличник здравоохранения», медалью «Ветеран труда», Почетными грамотами Министерства здравоохранения СССР и Республики Беларусь, профсоюза медицинских работников Беларуси, БелМАПО, комитета по здравоохранению Мингорисполкома и Минского консультационно-диагностического центра.
Владимир Гаврилович Колб скончался 12.10.2014.

Бутвиловский В.Э., Колб А.В.

Плеяда учеников В.А. Бандарина – Кухта В.К.

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

Вадим Александрович Бандарин внес особый вклад в привлечение к научной деятельности талантливых студентов МГМИ. Более 20 лет руководил студенческим научным обществом института, являлся бес-

сменным руководителем научного студенческого кружка кафедры общей химии, 17 членов которого впоследствии стали профессорами, докторами медицинских наук, возглавили институты, кафедры, научные лаборатории. Большое значение имела действовавшая на кафедре система отбора студентов для работы в научном кружке. Как правило, это были студенты младших курсов, оригинально мыслящие и проявляющие живой интерес к научным исследованиям. Сдача экзамена по химии на «отлично» открывала путь в научный студенческий кружок при кафедре, считавшийся одним из лучших в медицинских вузах СССР. В.А. Бандарин обладал удивительной способностью находить талантливую молодежь и увлекать ее научными идеями, воспитывал у студентов интерес к медицинской химии.

Одним из любимых учеников Вадима Александровича был студент лечебного факультета Виктор Кухта, который даже какое-то время жил на квартире у Бандарина. В 1957 г. вышла первая публикация Виктора Климентьевича совместно с руководителем кружка, доцентом В.А. Бандариным. С 1960 по 1964 гг. Кухта В.К. работал младшим научным сотрудником лаборатории биохимии НИИ онкологии и медицинской радиологии Минздрава БССР; с 1964 по 1968 гг. исполнял обязанности заведующего клинико-биохимическим отделом этого института. В этот период его научные работы посвящены изучению биохимических изменений при онкологических заболеваниях («Мукополисахариды при раке желудочно-кишечного тракта» (1963); предложены методы дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака желудка). В 1964 г. была защищена кандидатская диссертация «Изучение биохимических изменений в системе высокомолекулярных углеводно-белковых соединений при раке желудочно-кишечного тракта». В 1968-1969 гг. работал старшим научным сотрудником биохимической лаборатории кожно-венерологического НИИ Минздрава БССР, в 1969-1970 гг. – старшим научным сотрудником лаборатории биосинтеза ферментов в отделе микробиологии АН БССР, в 1970-1974 гг. – старшим научным сотрудником лаборатории биохимии Белорусского научно-исследовательского института экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов. Разработал методы диагностики степени нарушения кровообращения у больных митральным стенозом, рекомендованные для применения в практике здравоохранения (1974). Результаты исследований легли в основу докторской диссертации «Некоторые метаболические механизмы компенсации кровообращения при хирургическом лечении митрального стеноза» (1974) и монографии «Механизмы компенсации при митральном стенозе» (1978).

С 1974 по 2002 гг. Виктор Климентьевич Кухта возглавлял кафедру биологической химии МГМИ. В 1979 г. утвержден в звании профессора. В этот период он изучал биохимические изменения при панкреатитах, представленные в монографии «Острый панкреатит» (1981). Показал значение исследования активности мембраносвязанных ферментов для гигиенической оценки неблагоприятных факторов окружающей среды (1982). Многолетние исследования белков плазмы крови обобщил в монографии «Белки плазмы крови» (1986). Выявил роль природных антиоксидантов в защите организма при лучевых воздействиях («Состояние ферментативной системы антиоксидантной защиты животных после радиационного воздействия», 1993).

В.К. Кухта являлся одним из ведущих биохимиков Беларуси. Перу профессора В.К. Кухты принадлежит более 200 научных работ, в том числе учебники «Основы биохимии», «Биологическая химия» и 3 монографии. Он являлся консультантом 3 докторских и научным руководителем 18 кандидатских диссертаций, обеспечил выполнение на кафедре двух докторских диссертаций (Т.С. Морозкина, А.Н. Стожаров). Его называют «учителем» нескольких поколений преподавателей и врачей. Многие из них стали высококвалифицированными специалистами, руководителями научных подразделений, а трое – заведующими кафедрами БГМУ (профессор С.И. Леонович, профессор А.Д. Таганович, доцент В.Э. Бутвиловский). Как признание научных достижений профессора В.К. Кухты в 1999 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь». За многолетнюю научно-методическую и организаторскую работу по подготовке медицинских кадров награжден Почетными грамотами Совета Министров Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, профсоюза медицинских работников Беларуси, БГМУ.

Виктор Климентьевич Кухта скончался 6 декабря 2017 года.

Аввакумова Н.П., Кривопалова М.А., Катунина Е.Е., Куваев Н.М., Кандаев Н.А.

Некоторые аспекты взаимодействия в системе гумусовые кислоты – цинк

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Структура гумусовых кислот (ГсК) включает функциональные группы различной природы (гидроксильные, карбоксильные, сложноэфирные, аминные и амидные), которые могут связывать вещества различной природы. Это определяет их роль как матрицы для получения лекарственных препаратов с заданным терапевтическим действием [1].

Цель. Получение и спектроскопическое исследование характера взаимодействия гумусовых кислот с ионами цинка.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явился препарат, полученный из щелочной вытяжки низкоминерализованных иловых сульфидных грязей. Гумусонат цинка получали путем добавления к 4,0 мл 1%-ного раствора гумусовой кислоты 1,0 мл 0,1 моль/л раствора нитрата цинка. Образующийся нерастворимый гумусонат цинка отфильтровывали, высушивали и снимали ИК спектр на ИК-Фурье спектрофотометре Spektrum 100 фирмы Perkin Elmer. Образцы готовили прессованием таблеток с калия бромидом. Растворимые цинксодержащие комплексы гумусовых кислот образуются при небольших концентрациях раствора нитрата цинка. Полученные растворы подвергались спектрофотометрическому анализу на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне 300-800 нанометров и толщине кюветы 10 мл. Так как соединения цинка не поглощают в видимой части спектра, для исследования комплексообразования в системе ГсК-Zn^{2+} были получены спектры комплексов ионов цинка с металлохромным индикатором – мурексидом.

Результаты. ИК-спектр гумусовых кислот содержит в области 1712 $см^{-1}$ интенсивный пик, который доказывает наличие свободных карбоксильных групп. В гумусонате цинка полоса с частотой 1712 $см^{-1}$ полностью исчезает, и проявляются два новых значительных по интенсивности максимума с частотой 1575 $см^{-1}$ и 1419 $см^{-1}$, отвечающих, по-видимому, колебаниям карбоксилат-ионов. Спектр цинкмурексидного комплекса содержит две полосы поглощения при 260 и 350 нм; при добавлении в его раствор гумусовых кислот наблюдалось увеличение коэффициента экстинкции полосы с длиной волны 260 нм на 30% и батохромный сдвиг полосы при 350 нм на 15 единиц.

Выводы. Полученные результаты спектроскопического анализа доказывают, что ионы цинка взаимодействуют с гумусовыми кислотами пелоидов как по принципу соле-, так и комплексообразования.

Литература

1. Кривопалова М.А., Аввакумова Н.П., Жернов Ю.В., Воробьев Д.В., Шарипова С.Х., Фомин И.В. О природе полос в ИК-спектре гуматов пелоидов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 3. С. 151-157.

Агамова А.Д., Петрова С.Ю. Иода В.И.

Оценка риска для работающих при применении фунгицида на основе флуопирама и протиоконазола

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь

В интенсивных технологиях возделывания сельскохозяйственных культур химизации отведена очень важная роль, так как оптимизация

применения удобрений и средств защиты растений является важнейшим условием повышения продуктивности земледелия.

Поиски решения проблемы химизации земледелия направлены на разработку новых, высокоэффективных, форм средств защиты растений.

Абсолютно необходимым условием для обращения любых средств защиты растений как отечественного, так и иностранного производства, является их государственная регистрация в Республике Беларусь для применения в соответствующей сфере. Такая регистрация осуществляется на основании положительных результатов государственных испытаний, подтверждающих их биологическую эффективность, безопасность для населения и объектов окружающей природной среды, а также наличие необходимых гигиенических нормативов и регламентов.

Цель. Провести изучение условий труда, рассчитать и оценить риск воздействия средства защиты растений на основе действующих веществ флуопирама и протиоконазола на работающих при накожном и ингаляционном поступлении при применении в условиях Республики Беларусь с обоснованием регламентов применения.

Материалы и методы исследования. Гигиенические, математические.

Результаты. Исследования проведены сотрудниками Государственного предприятия «НПЦГ».

Изучение остаточных количеств флуопирама и протиоконазола в семенах, масле и соломе ярового рапса сорта Гедемин, после однократной обработки фунгицидом на основе флуопирама и протиоконазола с нормой расхода 0,8 л/га проводили через 65 суток после обработки на момент уборки урожая.

Опасность комплексного воздействия фунгицида на основе действующих веществ флуопирама и протиоконазола на работающих занятых при его применении составила: для оператора (заправщика) КБ сумм (по по флуопираму) – 0,2036; КБ сумм (по протиоконазолу) – 0,0266 (при допустимом КБ < 1); для оператора опрыскивателя КБ сумм (по флуопираму) = 0,2036; КБ сумм (по протиоконазолу) = 0,0280 (при допустимом КБ < 1).

Выводы. При соблюдении установленных агротехнических и гигиенических регламентов использования препарата позволяет оценить фунгицид на основе флуопирама и протиоконазола как препарат с допустимым риском для работающих.

Инсектицид на основе тиаклоприда имеет утвержденные гигиенические нормативы [1, 2].

Литература

1. Инструкция по применению № 095.1-0710 «Определение флуопирама, действующего вещества препарата «Ламадор Про, КС», в воде, почве, воздухе рабочей зоны,

растительных материалах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», утв. Главным государственным санитарным врачом РБ 06.07.2010 г.
2. Инструкция 4.1.10-14-35-2006 «Методика определения протиоконазола и протиоконазола-дестио, действующих веществ препарата «Ламадор», в воде, почве, воздухе рабочей зоны, растительных материалах методом газожидкостной хроматографии», утв. Главным государственным санитарным врачом РБ 22.11.2006 № 137.

Агамова А.Д., Табелева Н.Н.

Оценка риска для работающих при применении инсектицида на основе тиаклоприда

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь

Изучение токсических свойств средств защиты растений проводится с целью предотвращения или минимизации потенциального неблагоприятного воздействия на организм человека и окружающую среду. Для предупреждения неблагоприятных последствий применения новых пестицидов необходимо проводить исследования по выявлению их токсикологических свойств, влияния на окружающую природную среду. Для обеспечения мер по безопасному обращению с ними проводятся токсиколого-гигиенические исследования по оценке токсикометрических параметров препаратов и условий применения с оценкой риска для работающих при использовании различных технологий. В последующем безопасность применения пестицидов обеспечивается соблюдением установленных регламентов и правил применения пестицидов, минимизирующих их негативное воздействие на здоровье людей и окружающую природную среду.

Цель. Провести изучение условий труда, рассчитать и оценить риск воздействия средства защиты растений на основе действующего вещества тиаклоприда на работающих при накожном и ингаляционном поступлении при применении в условиях Республики Беларусь с обоснованием регламентов применения.

Материалы и методы исследования. Гигиенические, математические.

Результаты. Исследования проведены сотрудниками Государственного предприятия «НПЦГ».

При обработке использован прицепной штанговый опрыскиватель типа «Зубр 600», агрегатированный с трактором «МТЗ 952».

Опасность комплексного воздействия инсектицида на основе действующего вещества тиаклоприда на работающих занятых при его применении составила для оператора (заправщика) КБ сумм (по тиаклоприду) – 0,3; (при допустимости КБ < 1); для тракториста – 0,002 (при допустимом КБ < 1).

Выводы. При соблюдении установленных агротехнических и гигиенических регламентов использования препарата позволяет оценить

инсектицид на основе тиаклоприда как препарат с допустимым риском для работающих. Инсектицид на основе тиаклоприда имеет утвержденные гигиенические нормативы [1, 2].

Литература

1. Методика определения массовой концентрации действующего вещества тиаклоприда в препаративной форме инсектицида Биская, МД (тиаклоприд, 240 г/л) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (адаптированный метод), 2009 год. МСХ и П РБ.

2. «Определение тиаклоприда, действующего вещества препарата «Биская, МД», в воде, почве, воздухе рабочей зоны, растительных материалах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Регистрационный номер 053.3-0909 от 15 сентября 2009 года, Минздрав РБ.

Акулич В.А., Колбасин А.И., Патапович М.П.

Разработка лазерных методов анализа волос человека с хронической ишемией головного мозга

УО «Белорусская государственная академия связи», г. Минск, Беларусь

При возникновении многих патологий возникает дисбаланс в распределении физиологически значимых макро- и микроэлементов элементов. Клинически идентифицировать воздействие окружающей среды в конкретный момент и на конкретного человека весьма сложно и не всегда представляется возможным.

В медицинской диагностике развивается новый подход, основанный на выявлении нарушений баланса макро- и микроэлементов в организме человека за длительный период времени.

Очевидна роль аналитических методов, способных не только надежно фиксировать уровень концентрации этих элементов в норме и патологии, но и следить за динамикой их взаимодействия в субстратах. Особое значение приобретает разработка методов ретроспективной оценки накопления и распределения некоторых химических элементов, как в организме человека, так и в объектах окружающей среды.

Цель. В работе сделан акцент на исследования ретроспективного количественного определения эссенциальных элементов (калия и натрия) у больных с церебральным инсультом, который среди причин смертности конкурирует с ишемической болезнью сердца и злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы исследования. Из всех спектральных методов особого внимания заслуживают методы лазерной атомно-эмиссионной спектрометрии. Лазерное излучение можно сфокусировать в любой точке жидкой, газообразной или твердой пробы.

В качестве объекта исследования выбраны волосы человека, которые являются удобным консервативным субстратом, который надежно

отражает процессы, связанные с метаболизмом элементов в организме. В них накапливаются практически все доступные для анализа химические элементы. Способность волос аккумулировать в себе химические элементы, связана с особенностями их строения и формирования.

Исследования проводили, используя лазерный атомно-эмиссионный многоканальный спектрометр LSS-1. 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.

Результаты. Нами определены изменения интенсивностей линий натрия и калия в спектрах волос пациентов (пациент №1 и пациент №2) с диагнозом «повторный атеротромбический инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий».

Для пациента №1 за два месяца до госпитализации уровень калия и натрия менялся скачкообразно, возвращаясь на прежний уровень. Интенсивность линий натрия упала, уровень калия рос на протяжении всего рассматриваемого периода.

В течение достаточно длительного времени у пациента №2 соотношение интенсивностей натрия к калию более или менее сохранялось, однако за 2 месяца до госпитализации уровень натрия резко вырос. Это может свидетельствовать об изменении вне- и внутриклеточного содержания натрия и калия в плазме и эритроцитах и устойчивом нарушении работы «калий-натриевого насоса» в этот период, что аномально.

Конечный диагноз для госпитализированных больных одинаков, хотя в предшествующие периоды уровни натрия и калия довольно сильно различаются, что, конечно, свидетельствует о сложности процессов, происходящих во время заболевания.

Выводы. Таким образом, разработанные методики использованы для ретроспективной оценки метаболизма жизненно необходимых элементов в организме пациентов и ускоряют процесс диагностического обследования пациентов.

Акулич В.А., Рябцева А.С., Патапович М.П.

Взаимодействие лазерного излучения с образцами волос человека для установления нарушения функциональных резервов организма

УО «Белорусская государственная академия связи», г. Минск, Беларусь

Большинство опухолей центральной нервной системы не привязано с какими-либо факторами риска и возникают по неизвестным причинам. Принимая во внимание отсутствие точных причин возникнове-

ния опухолей головного и спинного мозга у человека, предотвратить большинство из них в настоящее время практически невозможно.

Опухоли спинного мозга делятся на интрамедуллярные, возникающие в веществе спинного мозга, и экстрамедуллярные, развивающиеся из образований, окружающих спинной мозг. Если при экстрамедуллярных доброкачественных опухолях удаление показано во всех стадиях заболевания, как только установлен диагноз, то при интрамедуллярных опухолях, не выходящих за пределы спинного мозга, операция показана только в стадии резко выраженных нарушений функций спинного мозга. Объясняется это тем, что успех такого вмешательства достигается в относительно редких случаях, а показания к декомпрессии возникают только при развитии частичного или полного ликворного блока.

Цель. Целью данной работы являлось количественное определение распределения магния как одного из жизненно необходимых элементов по длине волос пациента с диагнозом «Интрамедуллярное образование на уровне С2 позвоночника» до и после проведения лечебных мероприятий в стационаре после очередного ухудшения состояния здоровья.

Материалы и методы исследования. Волосы, как никакой другой биологический субстрат, отражают процессы, годами протекающие в человеческом организме, и стабильно могут служить средством диагностики заболеваний, связанных с нарушениями элементного обмена. Содержание некоторых элементов в волосах зависит от пола, возраста, национальности, цвета волос и ряда других факторов. Фактически в период роста волоса по его длине записывается вся история изменения содержания разных элементов в организме.

Для проведения исследований применялся лазерный многоканальный атомно-эмиссионный спектрометр LSS-1, который предназначен для качественного, полуколичественного и количественного определения состава различных, в том числе, биологических материалов. Анализировались суммарные результаты действия 30 последовательных лазерных импульсов (энергия 36 мДж, межимпульсный интервал 8 мкс) на точку для натуральных образцов волос, наклеенных на подложку из органического стекла.

Результаты. Результаты определения концентрации магния в волосах отражают следующее. Если на момент рецидива уровень магния был ниже нижней допустимой границы, то после приема пациентом ряда магний содержащих препаратов содержание его в волосах, а, следовательно, и в организме пришло в норму и даже приблизилось к верхней границе. Таким образом, анализ изменения локального пространствен-

ного содержания магния по длине волос до и после проведения ряда лечебных мероприятий дает возможность оценить качество лечения.

Выводы. Деформированный минеральный обмен не только вносит свой вклад в патогенез заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на лекарственное воздействие.

Определение распределения содержания элементов в волосах непосредственно по их длине значительно упрощает аналитическую методику, которая является эффективной для оценки изменений содержания элементов при постановке диагноза и в ходе лечения пациентов с опухолевыми и онкологическими заболеваниями.

Экспериментальные данные могут быть основой для дальнейшей разработки методологии корректирования нарушения уровня функциональных резервов организма и выработки системы реабилитационных мероприятий.

Акуневич А.А., Хрусталёв В.В.

Оптимизация нуклеотидного состава генов HLA и β_2-микроглобулина с помощью оригинального компьютерного алгоритма

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

Для биологического лекарственного средства на основе вирусного вектора важным требованием является стабильность переносимых генов во время экспрессии *in vivo*. На основании информации, полученной из расчётов нуклеотидного состава и характера мутационного давления Fowlpox вируса, применён способ защиты от несинонимичных мутаций экспрессируемых в составе вектора генов.

Цель: создать и описать компьютерный алгоритм для оптимизации нуклеотидного состава генов HLA (англ. human leukocyte antigens) и β_2-микроглобулина для экспрессии в векторе на основе Fowlpox вируса.

Материалы и методы исследования. Написание алгоритма осуществлялось в программе Microsoft Office Excel. Для модификации нуклеотидных последовательностей были выбраны HLA-аллели A*01:01:01:01, A*24:02:01:01, B*08:01:01:01, B*44:03:01:01, C*04:01:01:01, C*12:02:01 (доступны в базе IPD-IMGT/HLA). Для отбора наименее часто встречающихся кодонов у человека был выбран верхний предел частоты со значением $10 \cdot 10^{-4}$. Это кодоны TTA ($7{,}7 \cdot 10^{-4}$), CTA ($7{,}2 \cdot 10^{-4}$), ATA ($7{,}5 \cdot 10^{-4}$), GTA ($7{,}1 \cdot 10^{-4}$), CGT ($4{,}5 \cdot 10^{-4}$), CGA ($6{,}2 \cdot 10^{-4}$), TCG ($4{,}4 \cdot 10^{-4}$), CCG ($6{,}9 \cdot 10^{-4}$), ACG ($6{,}1 \cdot 10^{-4}$), GCG ($7{,}4 \cdot 10^{-4}$). Подсчёт показателей нуклеотидного состава кодирующих

последовательностей генов HLA и β_2-микроглобулина осуществлялся с использованием алгоритма VVK Protective buffer.

Результаты. Работа алгоритма включает следующие этапы:

1. замена T на C и A на G в третьих положениях кодонов, если замены синонимичны;
2. замена G на C в третьих положениях редких для человека кодонов, A на C в кодоне изолейцина ATA;
3. замена всех кодонов квартета аргинина (CGX) на кодон AGG с целью избавления от высокомутабельного мотива CpG;
4. обнаружение CpG на стыке кодонов и замена C на G, если она синонимична и не ведёт к образованию редкого кодона;
5. замена C на G в мотивах "CCCC" в третьем положении кодона, если она синонимична и не приводит к образованию редкого кодона. В противном случае — замена C на T;
6. замена G на A в мотивах "GGGG".

После обработки нуклеотидных последовательностей алгоритмом значения показателей, отражающих GC-насыщенность (G+C, 3GC, GC4f, GC2f3p), а также значения 3C , G2f3p, C2f3p, C4f увеличиваются во всех последовательностях. Значения показателей A2f3p и T2f3p, A4f, T4f, 3A, 3T снижаются. Значение показателя 3G после обработки увеличивается в кодирующей последовательности β_2-микроглобулина и несколько снижается в остальных по той причине, что у β_2-микроглобулина 3GC изначально составляет порядка 50%, а у генов HLA — в среднем около 78%. Так как для генов HLA, в отличие от β_2-микроглобулина, характерен высокий уровень G4f, после описанных выше замен общий уровень G4f и вероятность синонимичной замены G на T несколько снижается. Значение общей частоты использования кодонов Arg4 после обработки в алгоритме становится равно нулю во всех кодирующих последовательностях. В то же время алгоритм может дополнительно вносить в их состав от одного до трёх G-квардуплексов.

Выводы. Обработка кодирующих последовательностей генов HLA и β_2-микроглобулина оригинальным алгоритмом исключает возможность использования редких кодонов, снижает частоту встречаемости CpG-мотивов, разрывает склонные к возникновению мутаций мононуклеотидные фрагменты типа "GGGG" и "CCCC". Наряду с этим алгоритм повышает значение GC-состава генов с изначально низким G+C, учитывая мутационное AT-давление, характерное для Fowlpox вируса. Такая оптимизация нуклеотидного состава обеспечит более эффективную работу генов в составе вирусного вектора *in vivo*.

Аль-Камали М.Ф.С.Х.

Биологически активные микропорошки состава SiO_2:Cu^o, формируемые золь-гель методом

УО «Гомельский государственный технический университет имени П.О. Сухого», г. Гомель, Беларусь

С применением золь-гель метода были синтезированы SiO_2-микропорошки, содержащие в своей структуре нитрат меди, оксид меди и восстановленную медь. В процессе их синтеза применялись реагенты степени химической чистоты не ниже «чда» (для нитрата меди и аэросила марки А-300) и «осч» (для бидистиллированной воды и водорода). На первом этапе проводилось формирование золя, потом чистого геля и ксерогеля на его основе. Вещества-допанты вводились в жидкий золь в виде водорастворимых солей заданной концентрации (в нашем случае использовался нитрат меди). Гелирование золя (чистого и содержащего медь) осуществлялось в открытых пластиковых формах на воздухе. Сушка сформировавшихся гелей проводилась в вентилируемом термошкафу при T=50ºC.

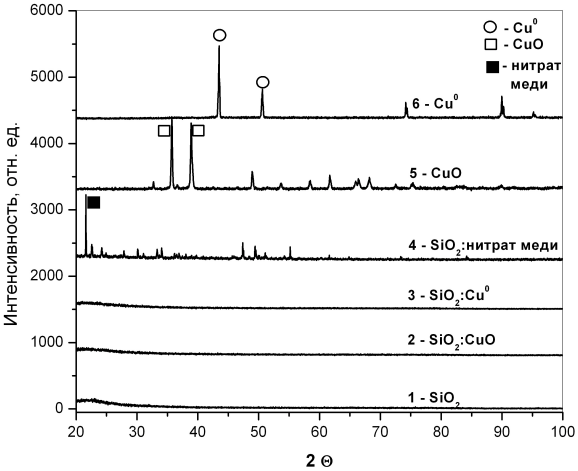

Рисунок 1 – РФА-спектры микропорошков ксерогелей, содержащих различные соединения меди:

1 - чистый SiO_2-ксерогель, отожженный на воздухе при T=800º C (время выдержки 1 ч); 2 – ксерогель (1) пропитанный в нитрате Cu концентрацией 0.20 ммоль/50 мл изопропилового спирта, а затем отожженный на воздухе при T=800º C (время выдержки 1 ч); 3 – ксерогель (1) пропитанный в нитрате Cu концентрацией 0.20 ммоль/50 мл изопропилового спирта, а затем последовательно отожженный на воздухе и в среде водорода (время выдержки при конечной температуре T=800º C в обоих случаях составляло 1 ч); 4 – смесь аэросила А-300 с нитратом меди, смешанных в равных массовых частях; 5 – эталонный спектр оксида меди степени химической чистоты «чда»; 6 - эталонный спектр восстановленной меди, полученной термообработкой оксида меди степени химической чистоты «чда» в осушенном водороде при T=800 ºC (время выдержки 1 ч)

Сухие ксерогельные заготовки, допированные нитратом меди, подвергались последовательной термообработке сначала на воздухе, а затем в среде водорода - с целью получения композиционных материалов состава SiO_2:Cu^o, содержащих отдельно локализованные микро- и наночастицы Cu^o.

Последующий размол и рассев порошков по фракциям осуществлялся на планетарной мельнице «Пульвиризетте 5» и вибрационном ситовом грохоте «Аннализетте 3», соответственно. На рисунке 1 представлены рентгенограммы сформированных композиционных материалов. Видно, что малая концентрация веществ-допантов не позволяет обнаружить их присутствие методом рентгенофазового анализа (РФА). Предполагается, что наиболее значимой областью практического применения высокопористых SiO_2-порошков, допированных отдельно локализованными микро- и наночастицами восстановленных металлов, являются их биомедицинские свойства (в частности, восстановительная или бактерицидная обработка воспаленных участков кожи).

Антипова Т.А., Николаев С.В., Антипов П.И., Гудашева Т.А.

Влияние низкомолекулярного миметика фактора роста нервов ГК-2 на содержание BDNF в культуре гиппокампальных клеток линии HT-22

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, Росссия.

Многочисленные литературные данные показывают, что фактор роста нервов NGF вовлечен в патогенез нейродегенеративных заболеваний. Однако, ввиду ряда ограничений его внедрение в фармакотерапию затруднительно. Поэтому в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова был синтезирован димерный замещенный дипептид, миметик 4-й петли NGF ГК-2. Исследование действия ГК-2 на клеточных моделях болезни Паркинсона: MPTP- и 6-гидроксидофамининдуцированного повреждения показало наличие у данного низкомолекулярного пептидного миметика фактора роста нервов нейропротекторной активности, проявляемой в малых концентрациях и сходной с активностью самого NGF [1]. Из литературы хорошо известно, что дофаминэргические нейроны не экспрессируют специфические для NGF TrkA рецепторы, однако в этих нейронах присутствуют специфические для другого нейротрофина BDNF рецепторы TrkB [2]. Мы предположили, что ГК-2, подобно NGF может оказывать влияние на содержание BDNF. Поэтому антипаркинсоническое действие ГК-2 может быть связано с увеличением уровня BDNF, который путем взаимодействия с TrkB-рецепторами может оказывать защитное действие на дофаминэргические нейроны.

Целью данной работы было исследование содержания BDNF в гиппокампальных клетках HT-22 после внесения ГК-2.

Материалы и методы исследования. Иммортализованные клетки гиппокампа мыши линии HT-22 рассеивали на чашки Петри, обработанные поли-D-лизином (BD Biosciences, США; 5 мкг/см^2) с плотностью 20 тыс/см^2 в среде DMEM (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 5% телячьей эмбриональной сыворотки (Gibco Life Technologies, США) и 2 мМ L-глутамина (ICN, Германия), и инкубировали при 37°С в атмосфере 5% CO_2 до образования монослоя. ГК-2 вносили в конечной концентрации 10^{-8} М. В качестве положительного контроля использовали NGF в конечной концентрации 100 нг/мл (~10^{-9} М). Пробы анализировали через 24 часа после внесения пептида или NGF методом Вестерн-блот анализа с использованием специфических антител к BDNF. Для оценки межгрупповых различий при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Данные считались достоверными при $p \leq 0,05$. Данные представлены в m ± s.d.

Результаты. Установлено, что ГК-2 (10^{-8} М), аналогично NGF, вызывал достоверное увеличение уровня BDNF (Контроль – 2,3 ± 0,1 о.д.е (относительные денситометрические единицы), ГК-2 – 3,2 ± 0,7 о.д.е, NGF – 3,7 ± 0,3 о.д.е., $p \leq 0,05$), что может быть одним из механизмов его протекторного действия в отношении дофаминовых нейронов и защитного эффекта при болезни Паркинсона.

Вывод. Данные результаты свидетельствуют, что ГК-2 имитирует свойство NGF увеличивать содержание BDNF и дополнительно определяет целесообразность последующего изучения ГК-2 на моделях болезни Паркинсона.

Литература

1. Антипова Т.А., Николаев С.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Исследование in vitro нейропротекторных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов человека ГК-2 (h) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 2. – С.8-11.

2. Berg-von der Emde K., Dees W.L., Hiney J.K., et al. Neurotrophins and the neuroendocrine brain: different neurotrophins sustain anatomically and functionally segregated subsets of hypothalamic dopaminergic neurons // J. Neurosci. – 1995. – Vol.15, №6. – P. 4223-4237.

Асхатова Н.А., Алимов А.М., Зиннатов Ф.Ф.

Электрофоретические профили полипептидов разных штаммов листерий

ФГБОУВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия

Среди макромолекул клеток белки имеют наибольшее значение, поскольку с их помощью геном управляет всеми реакциями клеточного

метаболизма [1]. Поэтому сравнительное изучение полипептидного состава патогенных и вакцинных штаммов листерий представляет значительный научный интерес. Белковый состав возбудителя листериоза изучен недостаточно. Есть данные [2] о сравнительном изучении аминокислотного состава штаммов.

Целью исследований явилось выделение и определение электрофоретических профилей полипептидов разных штаммов листерий.

Материалы и методы. Для разрушения бактериальных клеток озвучивание ультразвуком (УЗ) проводили при поверхностном погружении излучателя в суспензию листерий с концентрацией 20млрд. микробных клеток в 1мл ультразвуковым дезинтегратором УЗДН-2Т2 с излучателем 35кГц, при силе тока 0,3А. В кожух стакана подавали водопроводную воду с температурой 20°С и озвучивали в течении 20, 40 и 60 минут. Степень разрушения клеток контролировали микроскопией мазков и по оптической плотности. Неразрушенные микробные клетки удаляли центрифугированием при 4000 об/мин. Надосадучную жидкость использовали для электрофореза.

В следующих сериях опытов лизис клеток проводили обработкой детергентной смесью, состоящей из додецилсульфат натрия (5%) и меркаптоэтанола (5%) в 0,125 м растворе трис-HCl буфере pH 5,8 при 100°С в течении 5 мин.

Разделение полипептидов проводили электрофорезом по Laemli [3] в полиакриламидном геле с 0,1 % додецилсульфатом натрия с линейным градиентом 7-16% акриламида. На каждую лунку наносили лизаты с содержанием 100 мкг белка, определенного по методу Лоури [4]. Электрофореграммы фиксировали 50% этанолом и окрашивали раствором Кумасси R-250. В качестве маркерных белков использовали бычий сывороточный альбумин (М.м.=69 кДа), цитохром С (Мм = 12 кДа).

Результаты. При озвучивании суспензии листерий УЗ от 20 до 60 мин, оптическая плотность суспензии не изменялась, а при микроскопировании мазков, наблюдались единичные разрушенные клетки. При электрофорезе надосадочной жидкости после УЗ дезинтеграции в электрофореграммах фракции полипептидов не выявлялись, что свидетельствует об отсутствии лизиса клеток.

В составе лизатов штаммов выявлялись 51 фракция полипептидов с молекулярной массой от 10 до 73 кДа и существенных различий не выявлено. У всех штаммов выявлялась одна мажорная фракция с молекулярной массой 51-52 кДа. У вакцинного штамма листерий АУФ, в отличие от вирулентных, проявлялась более мажорная фракция с молекулярной массой около 18 кДа, хотя она присутствовала у всех исследуемых штаммов, но менее интенсивней.

Заключение. Клетки листерий проявляли высокую устойчивость при воздействии ультразвуком, и практически не разрушались при озвучивании УЗ в течение 60 мин. Обработка бактериальных клеток детергентной смесью, способствовало полному лизису и расщеплению клеточных структур с освобождением полипептидов с широким спектром молекулярных масс. Количество фракций полипептидов у исследуемых штаммов листерий было сходным. Выявлялись некоторые штаммовые особенности лишь по количественному содержанию отдельных фракций полипептидов.

Литература

1. Комов, В.П. Биохимия: учебник / В.П. Комов, В.Н. Шведова //М.:Дрофа – 2004. – 640 с.
2. Алимов, А.М. Изучение аминокислотного состава и иммунохимии различных штаммов листерий / А.М. Алимов, дис. к.б.н. // г. Казань. – 1974. – 201 с.
3. Laemli, N.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriofhage T4/N.K. Laemli // Nature. – 1970. – v.227. - P.680 – 685.
4. Алимов, А.М. Определение белка по методу Лоури. Практикум по биохимии /А.М.Алимов, Н.З.Хазипов, Т.Р.Якупов, Г.П.Логинов//- Казань. – 2012. – С.75-76.

Багирова А.А., Рагимов Н.М.

Решение проблемы антибиотикорезистентности при кандидозных инфекциях с помощью антимикотиков нового поколения

Институт ботаники НАН Азербайджана,
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Проблема антибиотикорезистентности за последние годы приобрела особое значение. Невосприимчивость организмов к действию антибиотиков привела к поиску новых эффективных лекарственных средств. Лечение грибковых инфекций, и прежде всего кандидоза, также одна из ключевых проблем в современной медицинской микологии. Поскольку лечение грибковых заболеваний, особенно инвазивных микозов, связано главным образом с полиеновыми антибиотиками, являющимися продуцентами микроорганизмов Streptomyces (Actinomycetes), то решением этой задачи стало формирование новых форм антигрибковых препаратов, более эффективных, чем их предшественники. Из полиеновых антибиотиков были использованы пимарицин, амфотерицин В, нистатин, трихомицин и кандидин. Молекулярная трансформация антимикотиков проводилась с помощью методов химической модификации и генной инженерии. Были использованы культуры клеток, зараженные различными представителями рода Candida. Проведенное тестирование бензильных производных пимарицина на шести культурах рода Candida показало, что наибольшая антифунгальная активность имела место в случае, если в качестве химического радикала в молекуле выступает нитрогруппа или галоген

в фенильном кольце. Оказалось, что эти производные более эффективны против возбудителей кандидоза, чем исходный пимарицин. Весьма эффективно было проведено исследование нанопроизводных нистатина и пимарицина в отношении ряда тест-культур рода Candida. Эти нанопроизводные обладают высокой антигрибковой активностью по отношению к этим грибкам и значительно повышают стабильность и биофармацевтические свойства этих антибиотиков по отношению к возбудителям кандидоза на основании протестированных 11 видов рода *Candida – C. albicans,C. utilis, C. tropicalis, C. crusei, C. glabrata, C.lusitaniae, C.lipolytica, C.norvegensis, C.parapsilosis, C. kefyr* и *C. Guillermondii*. Таким образом, химическая модификация дает возможность получить менее токсичные производные антибиотиков с улучшенными химиотерапевтическими свойствами и с расширенным спектром биологической активности. Исходный амфотерицин В имеет самый широкий спектр применения. Модификация амфотерицина В с помощью бензоксаборолов проводилась либо по карбоксильной группе макролактонного кольца в положении С16, либо по аминогруппе аминосахара. Получена серия гибридных соединений – моно- и димодифицированных производных амфотерицина В. Изучение биологической активности полученных соединений выявило у большинства соединений высокую антифунгальную активность *in vitro* в отношении дрожжевых культур Candida. Наибольшую активность проявили димодифицированные борольные производные, для модификации которых по карбоксильной группе С16 был использован диметиламиноэтиламид. По некоторым показателям, в частности, по активности, они превосходили исходный антибиотик амфотерицин В. Из-за нефро- и гематоксичности были проделаны попытки модифицировать его малотоксичные производные на основе методов химического синтеза и генной инженерии. На основе генно-инженерных работ со штаммом бактерии Streptomyces noursei были получены новые генно-инженерные макролидные антибиотики. Исследование молекулярно-генетического механизма действия показало, что под действием липосомальной формы амфотерицина В происходит угнетение биопленок грибов *Candida albicans* одновременно с блокированием экспресии гена МЕТ3. После суточного инкубирования биопленок с липосомальным амфотерицином отсутствовала РНК, которая транскрибируется геном МЕТ3, что указывает на блокирование этого гена. Результаты экспериментов показывают, что использование липосомальных антимикотиков является высокоэффективным относительно грибов *Candida albicans* и дают возможность прогнозировать их применение для повышения эффективности фармакологического действия

антигрибковых препаратов и уменьшения их терапевтической дозы. Доступность молекул антибиотиков к химической модификации и создание производных с помощью генной инженерии позволяют получить новые лекарственные препараты с улучшенными физико-химическими свойствами для более целесообразного использования в клинике. Суммируя вышеизложенные данные, хотелось бы отметить, что создание новых химически модифицированных и генно-инженерных препаратов с более эффективными терапевтическими показателями, открывает новые перспективы для решения проблемы антибиотикорезистентности.

Bazavluk Ye.V.[1], Vanko R.S.[1], Konechny Yu.T.[2], Konechna R.T.[1], Novikov V.P.[1], Korniichuk O.P.[2]

Prediction of biological activity for *Phlomis Pungens* Willd compounds

[1]Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine
[2] Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The use of *in silico* methods, including predictive screening, has made a significant impact on the search and study of biologically active compounds. Effective methods are the use of prediction of biological activity of compounds using the compensatory program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). The use of computer prediction of biological activity for compounds using the PASS program allows to estimate the overall biological potential of investigated objects. Properties of structures, discovered by these methods, are further optimized by their separation, analysis and synthesis of analogues.

The chemical structure is represented in PASS in the form of original MNA descriptors (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). The results of the forecast are obtained in the form of estimation of the probabilities of presence (P_a) and the absence of each activity (P_i), having values from 0 to 1.

Particularly interesting are biologically active compounds of natural origin, especially, of plant origin. The object of our study is *Phlomis pungens* Willd. – representative of the family *Lamiaceae*, characteristic for the flora of the central and southern regions of Ukraine. Since ancient times it has been used in ethnomedicine as astringent, scratched, tonic, immunostimulant, sedative remedy. However, *Phlomis pungens* is an insufficiently studied medicinal plant, and therefore it is a potential interest for detailed examination and research with a view to introducing into use in officinal medicine. Grass of *Phlomis pungens* is used as medicinal raw material. The grass is rich in essential oils (α-pinene, (E)-β-farnesene, germacrene-D, bicyclogermacrene, n-hexadecanoic acid), phenolic compounds (protocatechuic, p-hydroxybenzoic, chlorogenic, caffeic, rosmarinic acids and (+)-catechin), flavonoids.

Perspective for the study of the group of compounds are iridoids, which are represented by the following series of compounds: lamiide, forsythoside B, alyssonoside, leucosceptoside A, hattushoside [1].

We have performed the prediction of the spectrum of biological activity of iridoid compounds of *Phlomis pungens* Willd. using the PASS program. The following results are obtained: **lamiide** is predicted to show hepatoprotectant (P_a=0,924), antiprotozoal (P_a=0,773), antiinflammatory (P_a=0,765), antifungal (P_a=0,75), antineoplastic (P_a=0,76) and immunostimulant (P_a=0,702) actions; **forsythoside B –** a potential chemopreventive (P_a=0,945), hepatoprotectant (P_a=0,934), anticarcinogenic (P_a=0,934), antineoplastic (P_a=0,860), immunostimulant (P_a=0,843), antifungal (P_a=0,822), antibacterial (P_a=0,733) and antioxidant (P_a=0,702) actions; **alyssonoside –** a potential chemopreventive (P_a=0,959), has hepatoprotectant (P_a=0,950), anticarcinogenic (P_a=0,943), antineoplastic (P_a=0,858), antifungal (P_a=0,815), immunostimulant (P_a=0,792) and antibacterial (P_a=0,723) actions; **leucosceptoside A –** potential chemopreventive, obtains hepatoprotectant (P_a=0,956), anticarcinogenic (P_a=0,934), antineoplastic (P_a=0,816) and antifungal (P_a=0,786) actions; **hattushoside** has hepatoprotective (P_a=0,796), anticarcinogenic (P_a=0,789) and antineoplastic (P_a=0,782) actions.

Conclusions. According to the results of the prediction of the activity of biologically active substances of *Phlomis pungens* Willd. there is a prospect to develop anticarcinogenic, wound healing and antibacterial remedies, based on the presented plant.

Байда А.В.

Изменение вариабельности ритма сердца и микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертонией в процессе лечения с применением адаптации к гипобарической гипоксии

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

В регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертензии (АГ) значительная роль принадлежит функциональному состоянию вегетативной нервной системы (ВНС), ее симпатическому и парасимпатическому отделам. Как известно, прогрессирование АГ тесно связано также с процессом ремоделирования артерий различного калибра в том числе и капилляров, что приводит к значительным нарушениям процессов микроциркуляции.

Следовательно, изучение вариабельности ритма сердца (ВРС), отражающей состояние вегетативной нервной системы и параметров микроциркуляции позволяет объективно оценивать результаты вмеша-

тельств, направленных на коррекцию артериального давления у больных АГ. В арсенале методов гипотензивной терапии значительная роль принадлежит немедикаментозным способам лечения. В этом плане представляет интерес использование адаптации к гипобарической гипоксии, оказывающей существенное влияние на состояние прессорных и депрессорных регуляторных систем. В связи с этим целью работы явилось изучение вариабельности ритма сердца и микроциркуляции у больных АГ в процессе лечения с использованием адаптации к гипобарической гипоксии.

Всего обследовано 64 больных АГ в возрасте 50–70 лет (средний возраст 59±4,5 года). 19 из них получали обычное медикаментозное лечение и 45 – комплексную терапию, включающую курс гипобаротерапии. Рассчитывались следующие показатели временных и спектральных характеристик ВРС до и после курса баротерапии: стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN), среднюю разность между очередными интервалами R-R (r-MSSD), мощность (ln мс^2) спектра дисперсии ритма сердца в основных частотных диапазонах (VLF – 0,003-0,04 Гц; LF – 0,04-0,15 Гц; HF – 0,15-0,4 Гц). Исследование микроциркуляции проводили методом конъюнктивальной биомикроскопии с использованием соответствующей системы баллов.

Полученные данные свидетельствуют, что адаптация к гипоксии сопровождается более выраженной нормализацией регуляции ритма сердца, увеличением ВРС, на что указывает изменение отношений мощностей LF/HF и мощности в диапазоне LF. Улучшение состояния микроциркуляции после курса баротерапии подтверждается изменениями соответствующих конъюнктивальных индексов. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования гипобарической гипоксии в комплексном лечении и реабилитации больных АГ и ИБС.

Байда А.В., Воронина Л.П., Кузнецова Н.Б., Михалюк Р.А.

Оценка и коррекция статуса питания пациентов старшего возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Рациональное, сбалансированное по структуре и калорийности питание является существенным фактором предупреждения прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ) у пациентов пожилого возраста.

Цель работы: разработать способ вторичной профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний – ИБС и АГ у лиц старших возрастных групп путем коррекции их пищевого статуса.

Объект исследования: пациенты старше 60 лет с ИБС и АГ, находящиеся на лечении в Республиканском клиническом госпитале инвалидов ВОВ им. П.М. Машерова. Проведено обследование 203 мужчин и женщин старше 60 лет с АГ и (или) ИБС (основная группа). Полученные результаты сравнивались с данными обследования 73 мужчин и женщин такого же возраста, не страдающих данной патологией (группа сравнения).

Методы исследования: антропометрические, клинико-функциональные, биохимические, статистические.

Результаты и обсуждение. Показатели индекса массы тела свидетельствуют о наличии у значительной части обследованных лиц, особенно у женщин, избыточной массы тела.

При анализе фактического питания мужчин и женщин обоих групп установлено:

- повышенное содержание белков животного происхождения в структуре общих белков, повышенное абсолютное количество общих жиров;
- высокое содержание общих жиров относительно энергетической ценности рациона (34,6 % ЭЦ – 39,5 % ЭЦ при рекомендуемом уровне 25-30 % ЭЦ)
- высокое содержание насыщенных жирных кислот относительно энергетической ценности рациона (14,0 % ЭЦ – 16,2 % ЭЦ при рекомендуемом уровне не более 10 % ЭЦ);
- удовлетворительное содержание полиненасыщенных жирных кислот относительно энергетической ценности рациона (6,1 % ЭЦ – 8,9 % ЭЦ при рекомендуемом уровне 6-10 % ЭЦ);
- удовлетворительное содержание ω-6 жирных кислот относительно энергетической ценности рациона (содержание линолевой кислоты 6,5 % ЭЦ – 8,1 % ЭЦ при рекомендуемом уровне 5-8 % ЭЦ);
- сниженное содержание ω-3 жирных кислот относительно энергетической ценности рациона (менее 0,5 % ЭЦ – менее 0,8 % ЭЦ при рекомендуемом уровне 1-2 % ЭЦ);
- высокое содержание пищевого холестерина (0,3-0,7 г, при рекомендуемом уровне не более 0,3 г);
- сниженное содержание в рационах витаминов группы В, Д, С, кальция, магния, цинка, достаточное содержание железа, повышенное – фосфора, натрия.

Полученные данные позволили обосновать принципы оптимизации питания лиц пожилого возраста с ИБС и АГ:

- уменьшение содержания белков животного происхождения до 50-55 % от общих белков, при обеспечении соответствия количества общих белков рекомендуемым уровням;
- уменьшение количества общих жиров в рационе до рекомендуемых уровней за счет насыщенных жиров;
- коррекция дисбаланса жирных кислот в рационе – уменьшение содержания насыщенных жиров до 8-10 % от энергетической ценности рациона; увеличение содержания омега-3 жирных кислот до 1-2 % от энергетической ценности;
- увеличение количества углеводов в рационах до рекомендуемых уровней за счет сложных углеводов, пищевых волокон, клетчатки, при уменьшении моно- и дисахаров;
- увеличение содержания в рационах витаминов группы В, Д, С;
- увеличение содержания в рационах кальция, магния, цинка, уменьшение – натрия.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высоком содержании в рационах питания пожилых пациентов холестерина, общих жиров и насыщенных жирных кислот, недостаточном потреблении пищевых волокон и указывают на необходимость его обязательной коррекции в рамках вторичной профилактики ИБС и АГ.

Барабанова Е.М., Мащар Н.В.

Применение галактоманнанового антигена для диагностики аспергиллеза легких

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

Аспергиллез - инфекция, вызываемая нитевидными грибками рода Aspergillus. Наиболее высокий риск развития инвазивного аспергиллеза у иммуносупрессивных пациентов с аллогенной трансплантацией стволовых клеток, проводимой при нейтропении, а также после трансплантации цельных органов. Инвазивный аспергиллез является высоколетальным заболеванием с показателями смертности 80-100% у взрослых и 75% у детей. Одной из основных причин высокой смертности является несвоевременная постановка диагноза, вследствие чего ранняя диагностика критична для назначения эффективного и предотвращения нецелесообразного дорогостоящего токсичного противогрибкового лечения.

Целью данной работы являлась оценка впервые используемого в Беларуси метода обнаружения галактоманнана в сыворотке крови иммуноферментным методом в качестве диагностического теста на инвазивный аспергиллез. Галактоманнан, высвобождающийся во время

роста мицелия, является главным составляющим клеточных стенок грибов рода Aspergillus.

В исследовании приняли участие 14 пациентов, находящихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, десяти из которых был предварительно установлен диагноз аспергиллез на основании гистологических и рентгенологических данных. 4 являлись здоровыми по данному заболеванию.

При помощи проведенного иммуноферментного анализа удалось обнаружить галактоманнан лишь у шести пациентов из 10, четыре пациента были ложно отрицательными, 2 – истинно-отрицательными и 2 – ложно-положительными. На основании полученных результатов нами были рассчитаны чувствительность, специфичность, а также точность используемого метода, которые составили 60%, 50% и 57%, соответственно.

Выводы: использование иммуноферментного анализа при диагностике аспергиллеза является неинвазивной процедурой, позволяет быстро получить результат (через 3 часа в отличие от нескольких дней при традиционных микробиологических тестах), выявление галактоманнанового антигена Aspergillus возможно за 6 дней до появления первых симптомов заболевания. Однако на данном этапе метод имеет недостаточно высокую чувствительность и специфичность, что позволяет использовать его лишь в качестве дополнительного метода диагностики.

Басалай А.А., Чудиловская Е.Н., Калиновская Е.И.

Изменение поведенческой активности и уровня тревожности у крыс самцов линии Wistar с фетальным вальпроатным синдромом, индуцированным натриевой солью вальпроевой кислоты

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Вальпроевая кислота и ее соли относятся к противосудорожным препаратам и широко используются в медицинской практике для лечения эпилепсии, тиков и биполярного расстройства. Данные лекарственные средства имеют много побочных эффектов, в частности они обладают тератогенным действием, которое в настоящее время используется для изучения расстройств аутистического спектра (РАС) на лабораторных животных. Моделирование у крыс так называемого фетального вальпроатного синдрома (ФВС) с целым рядом нарушений, схожих с симптомами РАС у людей, осуществляется в результате воздействия больших доз вальпроевой кислоты или ее солей на плод в период внутриутробного развития.

Цель. Изучение поведенческой активности и уровня тревожности у крыс самцов линии Wistar с ФВС в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

Материалы и методы исследования. Работа проводилась на крысах самцах линии Wistar возрастом 2 месяца. Экспериментальная группа («ФВС») была сформирована из 17 животных, чьи матери на 12,5 день беременности подверглись внутрибрюшинной инъекции большой дозы натриевой соли вальпроевой кислоты (600 мг/кг), растворенной в физиологическом растворе (3,3 мл/кг). В группу «Контроль» вошло 20 крыс, матери которых во время беременности были подвергнуты инъекции растворителем. Уровень тревожности и поведенческой активности крыс исследовался в ПКЛ, оснащенном видеокамерой. Все эксперименты на животных были выполнены с соблюдением правил биоэтики. Статистическая обработка данных проведена с помощью ППП Statistica 7.0.

Результаты. У крыс самцов из группы «ФВС» по сравнению с контролем достоверно ($p \leq 0,05$) изменились следующие показатели: в центральном секторе лабиринта в два раза снизилось количество пересечений животными данной зоны и на 56% уменьшилась длина пройденной ими дистанции, также в данном секторе время нахождения животных и время их активности снизились на 60%. В открытой зоне теста число свешиваний крыс с края платформы и количество выходов животных в открытое пространство уменьшились на 62% и 54 %, соответственно. Исследования в открытом участке лабиринта показали, что среди животных группы «ФВС» на 68% стало короче время пребывания в данном секторе и на 64% – время активности. В закрытой зоне снизились на 32% средняя скорость движения животных и на 47% количество входов в данный сектор, а время пребывания в закрытой зоне достоверно возросло.

Выводы. Таким образом, внутриутробное влияние больших доз натриевой соли вальпроевой кислоты оказывает негативное воздействие на когнитивные функции и выраженность тревожности у лабораторных животных. У крыс с ФВС наблюдается повышенный уровень тревожности, о чем свидетельствуют снижение количества пересечений центрального сектора и выходов в открытую зону, уменьшение длительности пребывания в открытом секторе и увеличение ее в закрытой зоне. Натриевая соль вальпроевой кислоты, введенная самкам крыс во время беременности, вызывает у потомства мужского пола снижение исследовательской активности (уменьшение количества свешиваний в открытой зоне и времени нахождения в центральной и открытых зонах). Также у исследуемых животных отмечено

снижение двигательной активности, что доказывается уменьшением времени активности и сокращением пройденной дистанции в центральном секторе, снижением активности в открытой зоне, скорости движения и количества входов в закрытую зону.

Batyuk L.V.[*], *Kizilova N.N.*[#]

RBC membrane as carriers of nanodiamonds: effects of temperature

[*]Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
[#]Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

The detection of the ability of ultradispersed diamonds of detonation synthesis (UDD) in an aqueous medium to form the hydrate shells around individual particles may have a physiological significance when nanodiamonds are contacted with the living environment. It was important in this regard to evaluate the properties of RBC membrane in the conditions of pathology under the influence of the temperature.

The problems have been solved by studying the temperature dependences (T=0-47 °C) the complex dielectric permittivity by the method by the ultrahigh frequency (UHF) dielectrometry at the operating frequency f = 9.2 GHz. The venous blood erythrocytes of healthy donors and patients with the tumour of lung, mammary gland and stomach were used as the object of the study. Membranes of erythrocytes were obtained by the method of J. Dodge.

Increased dielectric permittivity of RBC membrane in oncology conditions can be explained by change the absorption capacity of RBC membrane which to involve in the neutralization of different endogenous toxins of tumour's in blood. The given fact indicates the toxic load increase and correspondingly to increase in the extent of RBC membrane damage during tumour progression and toxins production. The sorption capacity of erythrocytes increases which leads to an increase in the electrical conductivity of the cell.

Using the Debye equations the values of static permittivity of the samples which used for the calculation of hydration were determined. At low temperatures the contribution of UDD intermolecular interactions is insignificant, hydration decreases. Several sites with increased hydration at T=15-20°C, 20-23°C, 28-32°C are observed. The increasing can be caused by loosening the surface of the particle conglomerates under the influence of the temperatures that can lead to an increase in the amount of water bound in RBC membrane by nanodiamonds.

Башун Н.З., Жарнов А.М., Чекель А.В.

Особенности изменений параметров компонентного состава тела представителей подросткового и юношеского возрастных периодов, выявленные методом биоимпедансного анализа

УО «Гродненский государственный университет
имени Янки Купалы», г. Гродно, Беларусь

В настоящее время одним из наиболее перспективных и востребованных методов оценки состава тела является метод биоимпедансного анализа как контактным метод измерения электрической проводимости биологических объектов, позволяющий оценить широкий спектр морфологических и физиологических параметров организма.

Цель работы: определение изменений параметров состава тела для подросткового и юношеского периодов. Интерес к данному возрасту обусловлен тем, что параметры состава тела человека в этот период изменяются наиболее интенсивно.

Материал и методы исследования. В исследованиях принимали участие лица от 14 до 19 лет. Общее количество испытуемых – 298 человек, из них в возрасте 14-15 лет – 76 человек; в возрасте 16-17 лет – 100 человек, в возрасте 18-19 лет – 122 человека. Исследования проводились методом биоимпедансного анализа с использованием анализатора состава тела человека "МЕДАСС" АВС-02. Метод основан на измерении электрических характеристик тела человека при пропускании через него тока двух частот: 5 кГц и 50 кГц. На основе электрических характеристик человека с использованием его антропометрических данных определяются основные параметры. В настоящей работе анализируются активная клеточная массы (АКМ), общий водяной объем и данные энергетического баланса биообъекта: основной обмен (ОО) и удельный основной объем (УОО).

Результаты. Для всех половозрастных категорий объектов проверялись распределения по жировой массе, отнесенной к массе всего тела и индекса массы тела (ИМТ). Для исследуемых данные распределения были близки к нормальным. Одним из основных показателей, определяющим биологическое состояние объекта, считается фазовый угол, рассчитываемый по известным активному и реактивному сопротивлениям объекта. Считается, что чем выше абсолютное значение фазового угла, тем выше доля АКМ по отношению к тощей массе. Настоящие исследования показали, что распределения исследованного контингента по фазовому углу и относительной АКМ имеют коэффициент корреляции, близкий к единице.

Исследовались зависимости массы внутриклеточной жидкости, отнесенной к общему объему жидкой фазы в теле человека. В доступной

литературе такие данные не обнаружены, принято считать, что внутриклеточная жидкость составляет ≈ 60% от общей массы жидкости. Из собственных исследований следует, что в период роста от 14 до 19 лет средняя относительная внутриклеточная масса также возрастает от 57,5% до 60,5%. При этом вид распределений также существенно изменяются. Предполагается, что причиной этому является пубертатный период и соответствующие ему процессы активного роста. Можно предположить, что количество внутриклеточной жидкости по отношению к общей жидкости именно в этот период может увеличиваться за счет двух механизмов: 1) увеличения количества самих клеток, так как рост тканей происходит за счет активного деления клеток; 2) уменьшения количества внеклеточной жидкости, причиной которого чаще всего является увеличение количества жировой ткани, ведь жировая ткань мало гидратирована и существует прямая зависимость: чем больше жировых клеток - тем меньше общей жидкости организма. Эта закономерность наблюдается как для женского, так и мужского контингента исследуемых.

Выводы:

1. Внутриклеточная масса биологических объектов, отнесенная к общему объему жидкости в нем, растет с увеличением возраста объекта. При этом распределения относительной внутриклеточной жидкости существенно зависят от возрастной категории и изменяются от приблизительно равномерного у подросткового и первого юношеского возрастов до нормального у второго юношеского возраста.
2. Удельный основной обмен для лиц мужского пола в возрасте от 14 до 19 лет нарастает, что объясняется нарастающим выделением именно у данной категории исследуемых гормона передней доли гипофиза: соматотропный гормон или гормон роста, так как именно в пубертатном периоде, особенно у лиц мужского пола, он вызывает выраженное ускорение линейного роста и, как следствие, повышение удельного основного обмена.

Бибчук Е.В.

Использование клинико-диагностических биохимических коэффициентов в ветеринарной медицине

Национальный университет «Черниговский коллегиум»
имени Т. Г. Шевченко, г. Чернигов, Украина

В клинической медицине достаточно широко применяются различные индексы и показатели, рассчитанные по значениям биологических субстратов и ферментов органов и тканей человека: коэффициент де Ритиса, альбуминово-глобулиновый коэффициент, коэффициент насы-

щения трансферрина и др. Во многих случаях это облегчает и ускоряет установление диагноза. Однако в ветеринарной медицине эти показатели до сих пор не получили распространения, отсутствуют их нормативные значения.

Целью нашего исследования было оценить возможность использования индексов и показателей, рассчитанных по значениям субстратов и ферментов, определенных в органах и тканях рыб для диагностики их отравления ксенобиотиками.

Рыб для исследования отбирали из прудов ОАО «Черниговрибхоз». Условия лабораторного содержание не вызывали у рыб гипоксии, гиперкапнии, гипотермии; осуществлялся контроль и поддерживался постоянный гидрохимический режим воды. Эксперимент длился 14 суток, концентрация в воде опытного аквариума ксенобиотика – гербицида «Раундап» – составляла 2 ПДК. Биохимические показатели в тканях рыб определяли по [2].

Коэффициент де Ритиса, определяемый как отношение активности АсАТ к активности АЛТ [4], рассчитанный для двухлеток и сеголеток карпа контрольной группы (без добавления «Раундапа»), был выше у сеголеток, как в сыворотке крови, так и в печени по сравнению с двухлетками. Однако у двухлеток карпа значение данного коэффициента в сыворотке крови превысило в 13 раз его значение для печени, тогда как у сеголеток аналогичное увеличение составило лишь 1,5 раза. Сравнивая наши результаты с данными А.В. Рощиной (2010) и И.И. Дороховой (2012, 2013), полученными для морских рыб, можно отметить, что они схожи, хотя в нашем случае в большей степени варьируют у различных возрастных групп. При действии «Раундапа» наблюдалось снижение коэффициента де Ритиса в крови в 2,6 раза, что сопоставляется с началом разрушения клеток печени, которое фиксировалось гистологически [1]. Альбуминово-глобулиновый коэффициент, полученный для сыворотки крови карпов, которые содержались в нормальных условиях, составил 0,84 для сеголеток и 0,80 для мальков, и был близок к данным В. Б. Адрианова – 0,64 (0,48-0,89) [3]. В сыворотке крови сеголеток альбуминово-глобулиновый коэффициент под влиянием глифосата значительно снизился – до 0,35; это наблюдалось на фоне серьезных токсикологических поражений рыб. При применении пробиотического препарата БПС-44, обладающий благоприятным действием на организм рыб, альбуминово-глобулиновый коэффициент приблизился к 1, что указывает на позитивные изменения.

При изучении чувствительности карпов разных пород к действию неблагоприятных факторов рассчитанный нами коэффициент насыщения трансферрина, который определялся как отношение содержания

железа к общей железосвязывающей способности, составил для сеголеток карпа породы украинский чешуйчатый в печени – 46,0%, а в красных мышцах – 43,0%. Для сеголеток породы украинский рамчатый данный показатель в печени был 71,1%, а в красных мышцах – 65,0%, что является свидетельством или дефицита железа в организме, или низкой эффективности эритропоэза. Коэффициент насыщения трансферрина у мальков породы украинский чешуйчатый составил в печени 53,0%, в красных мышцах – 53,3%, а у мальков породы украинский рамчатый – 68,0% и 63,6% соответственно, что так же подтверждает дефицит железа в организме и сопоставляется с данными других авторов, которые фиксировали меньшую устойчивость украинского рамчатого карпа к действию неблагоприятных факторов.

Таким образом, коэффициент де Ритиса, альбуминово-глобулиновый коэффициент и коэффициент насыщения трансферрина могут применяться для диагностики отравления рыб ксенобиотиками, однако необходимым является определение их нормативных значений.

Литература

1. Жиденко А.О. Морфофізіологічні адаптації різновікових груп Cyprinus carpio L. за несприятливої дії екологічних факторів : автореф. дис. ... доктора біол. наук : 03.00.16. Одеса, 2009. 40 с.

2. Колб Г., Камышников С. Клиническая биохимия. Минск : «Бєларусь», 1976. С. 20–22.

3. Сорвачев К.Ф. Основы биохимии питания рыб М. : Легкая и пищевая промышленность, 1982. 248 с.

4. Kaplan M.M., Keeffe E.B. What do abnormal liver function test results really mean. Patient Care For The Nurse Practitioner. 2003. N 5. P. 54–58.

Бигдай Е.В., Самойлов В.О.

Клеточные и молекулярные механизмы потери обоняния при нарушении цилиогенеза в обонятельных нейронах

ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия

Ряд заболеваний и синдромов человека сопровождаются ослаблением или полной потерей обоняния. Причин несколько. 90% нейросенсорных расстройств приходится на долю поражения рецепторного аппарата обонятельного анализатора, локализованного в обонятельном эпителии. В нем сосредоточены обонятельные клетки, увенчанные обонятельными жгутиками (ОЖ). Они выполняют двойную функцию в качестве детекторов запахов и механических сенсоров, так как реагируют на химическую и механическую стимуляцию. Причем механическая стимуляция создается их собственными движениями с участием тубулин-динеиновой молекулярной системы подвижности, сосредоточенной в аксонеме. Благодаря двигательной способности в цитозоле ОЖ поддерживается повышенная концентрация циклического

аденозинмонофосфата, повышая чувствительность обонятельного анализатора. В наших исследованиях показано, что как у земноводных, так и млекопитающих (крысы, кролики), включая человека, ОЖ в отсутствие раздражителя совершают неупорядоченные хлыстообразные движения, которые упорядочиваются под действием одорантов, индуцирующих полимеризацию актиновых филаментов в их дистальных областях. Мы полагаем, что одной из причин ослабления или отсутствия обоняния может быть нарушение цилиогенеза, сопровождающееся изменением ультраструктурной организации аксонемы обонятельных жгутиков. Для проверки этого предположения на изолированном обонятельном эпителии лягушек (Rana temporaria) и млекопитающих (крысы, кролики) методом прижизненной телевизионной микроскопии высокого разрешения проводились исследования двигательной активности ОЖ. Химическими раздражителями для обонятельных клеток являются пары пахучих веществ. В наших исследованиях показано, что в восприятие различных одорантов вовлекаются гетерогенные механизмы обонятельной трансдукции. Мы полагаем, что аносмии могут обусловиваться нарушением функционирования этих механизмов, сосредоточенных в ОЖ. Участие внутриклеточных сигнальных систем в обонятельном восприятии мы изучали методом прижизненного флуоресцентного анализа обмена мембраносвязанного кальция с применением фармакологического анализа. Результаты экспериментов показали, что при разрушении динеин-тубулиновой молекулярной системы подвижности колхицином жгутики останавливались, что может индуцировать ослабление обонятельной чувствительности. Кроме того, на фоне цитохалазина, ингибирующего полимеризацию актиновых филаментов, ОЖ были не способны к хемотаксису и не реагировали на обонятельную стимуляцию, что также может вызывать ослабление или потерю обоняния. Эти результаты наших экспериментов коррелируют с потерей обоняния у пациентов с синдром Картагенера-Зивера (синдром неподвижных ресничек), и синдромом Барде-Бидля, обусловлеными дефектами в структуре и функции ОЖ. Нами также показано, что обонятельные клетки прекращают реагировать на адекватный раздражитель при ингибировании компонентов аденилатциклазной (АЦIII), фосфоинозитидной и протеинкиназной систем обонятельной трансдукции, а также циклонуклеотидзависимых (CNG) и инозитол-1,4,5-трифосфат-чувствительных кальциевых каналов. Известно, что отсутствие в мембране ОЖ мышей таких компонентов сигнальной трансдукции, как ольфакторного G-белка, АЦIII или CNG-каналов приводит к летальному исходу мышей при рождении. Следовательно, структурные дефекты ОЖ, а также нарушение

клеточных и молекулярных механизмов обонятельной трансдукции в процессе цилиогенеза могут приводить к функциональной потере (или тяжелому ухудшению) ольфакторной функции.

Бикчантаев И.Т.[1], Шакиров Ш.К.[1], Зиннатов Ф.Ф.[2]

Воздействие энергии СВЧ поля на пищевую ценность цельного зерна ржи и тритикале

[1]Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства - обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра Казанский научный центр РАН, г. Казань, Россия
[2]ФГБОУВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия

Широкое распространение здорового питания человека в мире определяет необходимость оптимизации обеспеченности организма необходимыми питательными веществами. Население Российской Федерации постепенно переориентируется на потребление продуктов отечественных производителей. Неотъемлемую часть суточного рациона питания человека составляют зерновые продукты. Для увеличения усвояемости и пищевой ценности применяют различные способы обработки: механическое измельчение, плющение, осолаживание, термическая обработка (пропаривание, поджаривание и др.), дрожжевание, проращивание, экструдирование, воздействие различных электромагнитных волн и др. Эти методы обработки способствуют повышению переваримости и усвояемости питательных веществ получаемого продукта, а значит, ведет к повышению продуктивного действия на организм человека [1,2]. Использование СВЧ-поля для улучшения технологических свойств зерна является перспективным направлением, однако вопросы влияния режимов и параметров работы высокочастотного облучателя на зерно недостаточно изучены. В связи с этим, актуальность работы заключается в исследовании влияния СВЧ-поля на технологические показатели зерна ржи и тритикале.

Целью наших исследований явилась установление воздействия СВЧ поля на питательную ценность цельного зерна ржи и тритикале.

Методика исследований. Исследования проводились в отделе агробиологических исследований ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН. Для воздействия на зерно электромагнитного поля сверхвысокой частоты (СВЧ) использовали печь микроволновую бытовую «Supra» MWS-1804 (Japan).

Объектом исследования служили цельное зерно озимых сортов ржи (Радонь) и тритикале (Бета).

Результаты и обсуждение. Исходное содержание в зерне озимой ржи и тритикале составило: протеина 123,2 и 135,8 г, энергетической пи-

щевой ценности 2792,11 2768.22 ккал. При воздействии СВЧ облучения на исследуемые объекты было выявлено снижение количественного состава протеина во ржи на 10,4 г и в тритикале на 12,3 г или на 8,44 и 9,06 % соответственно. Данное снижение концентрации белков можно связать со снижением содержания водорастворимых протеинов с частичной денатурацией. Водорастворимые протеины под действием СВЧ - поля изменяют свои количественные показатели, как наиболее неустойчивая к тепловому воздействию фракция. Связывают это с тем, что молекулы воды проникая между структурами молекул протеинов, делает их мишенью для диэлектрического разогрева и тем самым способствует развитию денатурации.

Анализ результатов обработки исследуемых зерен энергией СВЧ-поля показал, что энергетическая ценность изменилась незначительно в сторону уменьшения и составила 2,05…2,23%.

Заключение. Следовательно, использование СВЧ-энергии открывает новые возможности получения экологически чистых зерновых продуктов в составе рациона питания человека хорошего качества, сохраняя при этом их пищевую и энергетическую ценность. Кроме того, имеются данные, что при обработке зерна СВЧ-полем, можно получить высококачественный экологически чистый продукт, т.к. сырье освобождается от болезнетворных микроорганизмов.

Материал подготовлен в рамках государственного задания «Мобилизация генетических ресурсов растений и животных, создание новаций, обеспечивающих производство биологически ценных продуктов питания с максимальной безопасностью для здоровья человека и окружающей среды». Номер регистрации АААА-А18- 118031390148-1

Литература

1. Васильева А.Г., Функциональные продукты питания на российском рынке / А.Г. Васильева, А.С. Бородохин // Известия вузов. Пищевая технология. 2007. -№3. С. 16-18.

2. Белов, А.А. Использование энергии электромагнитного поля СВЧ для микронизации фуражного зерна /А.А. Белов,Н.К. Кириллов, Г.В. Зайцев // Известия ОГАУ. - 2014. - №2.- С. 80-83.

Бобоев М.М., Олимов А.А., Мадумарова М.М.

Влияние глицина на активность каталазы и супероксиддисмутазы в динамике экспериментального инфаркта миокарда

Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан

По данным литературы, глицин обладает антиоксидантным свойством. Однако по химической структуре глицин не является «ловушкой» для электронов и поэтому возникает интерес к возможным механизмам

данного свойства. Глицин показал эффективность при патологиях, протекающих с развитием ишемии и гипоксии. В этой связи представлял интерес его влияние на активность антиоксидантных ферментов при патологических состояниях в организме.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния глицина на активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в динамике экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ).

Материалы и методы. Опыты проведены на 10 кроликах массой 2,5-2,8 кг. ЭИМ вызывали перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии. 5 кроликам рег 05 вводили глицин в дозе 100 мг/кг. Животные каждые сутки получали глицин в указанной дозе. Животные, не получавшие глицин, составили контрольную группу. Кровь животных брали до перевязки (исходная), через 30 мин, 1, 3, 6, 12 час, 1, 3 и 7 сутки ЭИМ. Активность каталазы определяли по М.А. Королюк и др. (1988). Активность СОД определяли по В.Г. Мхитарян и Г.Е. Бадалян (1978). Цифровые данные обработаны статистически.

Результаты показали, что активность каталазы снижается в 1,9 раз на 3 час окклюзии и остается сниженной в течение 3 суток. При введении глицина активность каталазы снизилась в 1,6 раза. В остальные сроки наблюдения активность каталазы у животных с лечением оставалась примерно в 2 раза выше контроля.

Активность СОД снижается в 2,8 раз на 3 час окклюзии и остается сниженной в течение 3 суток. При введении глицина активность СОД снизилась в 1,9 раза. В остальные сроки наблюдения активность СОД у животных с лечением оставалась примерно в 2 раза выше контроля.

Вывод. Таким образом, результаты свидетельствуют, что глицин позволяет несколько затормозить снижение активности СОД и каталазы при ОИМ.

Бобоев М.М., Собиров К.Г., Мадумарова М.М.

Влияние хлоргексидина на скорость образование зубного налета

Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан

Глюконат хлоргексидина, является наиболее полно изученным, широко применяемым представителем этого класса антисептиков широкого спектра действия. Проведено множество исследований для доказательства действия хлоргексидина на образование зубного налета.

Цель исследования: изучение влияния различных концентраций хлоргексидина на скорость образования зубного налета.

Материалы и методы: Была проведена сравнительная клиническая оценка состояния гигиены полости рта у 42 детей, используя индекс

гигиены по Федорову - Володкиной. Уровень гигиены определялся у детей от 11 до 14 лет, без выявления сопутствующих патологий и стоматологически санированных. Первоначально определялся исходный уровень гигиены, согласно показателям которого пациентов объединили в две группы: I-я с хорошим уровнем гигиены (22 детей) с показателем индекса Федорова-Володкиной до 1,7 балла; II-я с удовлетворительным (20 детей) показателем - свыше 1,7 балла.

Результаты проведенного исследования. При анализе результатов проведенного исследования было выявлено, что индекс гигиены претерпевал существенные изменения в процессе использования различных концентраций хлоргексидина. Динамика этих изменений была неодинаковой в группе с хорошим и удовлетворительным индексом гигиены.

В группе людей с начальными низкими цифрами значений индекса гигиены наблюдались незначительные изменения. На основании данных группы лиц с высокими показателями индекса гигиены можно судить о том, что после проведенной чистки зубов действие хлоргексидина усиливалось. Среднее значение индекса гигиены для этой группы 2,5 балла.

Вывод: проведенное исследование показало, что применение различных концентраций хлоргексидина в качестве ополаскивателя для полости рта имеет различную выраженность действия против зубного налета. Использование хлоргексидина в концентрации 0,06% менее всего влияет на скорость образования зубного налета. Более высокие концентрации хлоргексидина (ОД и 0,2%) существенно снижают скорость образования зубного налета и спустя несколько часов налет на поверхности зубов не обнаруживается.

Бобоев М.М., Собиров К.Г., Мадумарова М.М.

Иммуномодуляция при частых простудных заболеваниях у детей

Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан

По определению, болезнь - это состояние взаимодействия между макро- и микроорганизмом. К микроорганизмам относятся все возбудители заболеваний: грибы, бактерии, вирусы. Принцип лечения болезней всегда проводится одновременным воздействием на макро и микроорганизм. Повышением неспецифической резистентности и защитных сил первого, угнетением размножения и разрушением второго. Все это сочеталось с детоксикацией и другими видами симптоматической терапии.

Цель исследования: подобрать оптимальный иммуномодулирующий препарат для детей, болеющих рецидивирующим бронхитом.

Материалы и методы исследования: под наблюдением находилась группа детей с рецидивирующим бронхитом -177 детей в возрасте с 6 месяцев до 14 лет.

Результаты и их обсуждение. Большинство составляли мальчики. 35% (62 ребёнка) получали иммуномодулирующую терапию. В качестве иммуномодуляторов использовались иммудон, циклоферон, деринат, полиоксидоний, кальций глицерофосфат. В зависимости от вида и степени выраженности патологии подбирался соответствующий препарат. Неврологическая патология - кальций глицерофосфат. Бронхолегочная патология с обструктивным синдромом - полиоксидоний. Рецидивирующий ларинготрахеит в анамнезе — деринат. Серологически высокий титр ВПГ, ЦМВ - циклоферон. Явления поражения слизистых оболочек рта - имудон. Несколько детей имели сочетанное поражение и сочетание 2-х средств или полиоксидоний.

При выраженных явлениях снижения иммунологической защиты использовался полиоксидоний, в том числе подбиралась соответствующий способ введения и форма препарата: ректальные свечи, таблетки или инъекции, причем мышечное введение при среднетяжелых формах болезни, внутривенная инфузия — при тяжелых поражениях. Курс лечения составлял 3-5 инъекций по схеме: через день или 3 раза подряд, затем через день. В домашних условиях рекомендовалось продолжать (полный курс до 10 раз) через день. Половина пациентов окончила полный курс в 10 инъекций. Остальные дети получили полиоксидоний 5 раз, а 4 ребенка всего 3 инъекции. Причем, при поражении пищеварительной системы полиоксидоний предпочтительно назначался в таблетированной форме по 12 мг. При системном поражении внутримышечное введение. При тяжелых состояниях — внутривенное введение. При неблагополучии с толстым кишечником и мочевыводящей системой - ректальные свечи. К недостаткам препарата можно было отнести высокую стоимость лекарства. Полиоксидоний давал длительный эффект до 3-6 месяцев после 1 курса применения у всех пациентов.

Выводы: Выбор иммуномодулятора при частых простудных заболеваниях у детей зависит от нозологической формы заболевания. При выраженных явлениях снижения иммунологической защиты рекомендуется полиоксидоний, который оказывает стойкий и длительный иммуномодулирующий эффект.

Боднар О.В.[1], *Скроцька О.И.*[1], *Жолобак Н.М*[2]

Влияние ионов церия (IV) на противовирусную активность интерферона I типа in vitro

[1]Национальный университет пищевых технологий, Киев, Украина
[2]Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАНУ, Киев, Украина

С момента открытия интерфероны (ИФН) привлекли особое внимание исследователей широким спектром противовирусной активности [1]. Однако практическое внедрение препаратов ИФН после их открытия натолкнулась на ряд трудностей, которые связаны в основном с их биологической природой. В организме молекула ИФН быстро деградирует. В связи с этим возникает необходимость повышения его стабильности/активности.

Цель. Исследовать влияния ионов четырёхвалентного церия на противовирусную активность ИФН I типа in vitro.

Материалы и методы. Использовали рекомбинантный ИФН-$\alpha_2\beta$ (препарат «Назоферон», ПАТ «Фармак», Украина) с исходной активностью 1·106 МЕ/мл и соль Ce^{4+} $[(NH_4)_2(CeNO_3)_6]$ с исходной концентрацией 1.0 М. Антивирусную активность ИФН in vitro определяли биологическим методом на модели защиты клеточной линии фибробластов мышей L929 от цитопатического эффекта вируса везикулярного стоматита (ВВС, Rhabdoviridae, штамм Индиана). Клетки для формирования монослоя культивировали на среде 199 с 7% эмбриональной сыворотки (Sigma, США) и 100 Ед/мл гентамицина при 37°С 24 ч в 96-луночном планшете при 5% CO_2. Титр ИФН определяли методом Рида-Менча. Для определения выживаемости клеток использовали краситель кристаллический фиолетовый, оптическую плотность лунок измеряли с помощью спектрофотометра «Labsystem Multiscan FC» при длине волны 540 нм.

Результаты. Известно, что при pH~7 Ce^{4+} поддается гидролизу и образует осадок гидроксида, который теряет воду и переходит в нерастворимую форму диоксида церия (образуется золь). Именно такой золь CeO_2 определяет место церия среди биологически активных элементов, которые положительно влияют на живые организмы, владеют рядом активностей, в том числе антивирусной и адъювантной [2,3]. Мы предположили, что ионы Ce^{4+} могут также влиять на свойства ИФН. В ходе исследований была использована комбинация ИФН (исходная концентрация – $1\cdot10^6$ МЕ/мл) и последовательных десятикратных концентраций Ce^{4+} (от 0.1 нМ до 10 нМ). В сравнении с нативным ИФН, увеличение антивирусной активности показано при добавлении к ИФН соли Ce^{4+} $[(NH_4)_2(CeNO_3)_6]$ в концентрациях от 0.1 до 10 мМ.

Следует отметить, что в случае использования самой большой концентрации Ce^{4+} (10 мМ) титр ИФН увеличился почти в 7 раз, тогда как использование меньшей концентрации (1 мМ) сопровождалось увеличением титра ИФН почти в 30 раз в сравнении с нативным препаратом. Дальнейшее уменьшение концентрации Ce^{4+} в составе препарата ИФН сопровождалось уменьшением его титра до показателей нативного ИФН, а при концентрации менее 100 мкМ не увеличивает антивирусную активность ИФН.

Выводы. Установлено, что в случае добавления соли Ce^{4+} к ИФН повышается его антивирусная активность. Полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении биологических свойств соли Ce^{4+}, ИФН, а также их способов комбинирования, что позволит модифицировать технологию производства для получения препарата ИФН с повышенной противовирусной активностью.

Литература

1. Василевський И.В., Лавриненко А.В. (2016), Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике, Здравохранение, № 7, С. 51-63.

2. Zholobak N., Shcherbakov A., Ivanov V., Olevinskaya Z., Spivak N. (2011), Antiviral effectivity of ceria colloid solutions, Antiviral Res., 90 (2), p. A67.

3. Шидловська О.А., Харченко Є., Осінній І.М., Співак М.Я., Щербаков О.Б., Жолобак Н.М. (2018), Наночастинки діоксиду церію – ефективний антивірусний засіб та ад'ювант біологічно-активних молекул, ScienceRise: Biol. Scien., 1 (10), С.26-30.

Бондарюк Е.В., Жидецкий А.В., Шолух М.В.

Разработка тест-системы для изучения лиганд-рецепторного взаимодействия белков семейства эфринов

Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Эфриновые рецепторы (Eph) и их мембраносвязанные лиганды эфрины активно синтезируются во время эмбрионального развития организма во многих тканях, участвуя в регуляции направления роста аксонов, образовании нейрональных связей, морфогенезе тканей, ангиогенезе и межклеточных взаимодействиях [1]. Помимо функционирования в здоровых клетках и тканях, эти белки играют важную роль в процессе канцерогенеза [2]. В связи с этим данная группа рецепторов и их лигандов представляет несомненный интерес в качестве объектов целевой терапии рака и патогенезе тканей [3]. Для изучения лиганд-рецепторного взаимодействия эфринов с их рецепторами, а также поиска препаратов, влияющих на это взаимодействие при канцерогенезе, мы получали очищенные рекомбинантные эктодомен эфринового рецептора А5 и эфрин А5, которые подвергались конъюгации с флуоресцентными красителями Cy3 и Cy5 соответственно.

Для получения эфрина А5 и эктодомена его рецептора использовались плазмидные векторы, которые экспрессировались в бактериях E.coli. Полученная рекомбинантная конструкция содержит кроме аминокислотной последовательности целевых белков сайт для действия тромбина, His-Taq фрагмент и тиоредоксиновую последовательность, которая необходима для направления синтезирующегося белка в периплазматическое пространство бактериальной клетки. Однако использовавшаяся система экспрессии обеспечивает сверхпродукцию целевого белка, при которой имеет место образование телец включения где белок находится в частично или полностью денатурированном и агрегированном состоянии и требует проведения рефолдинга и очистки. Однако, анализ литературы показал, что подобная сверхэкспрессия с образованием телец включения экономически выгоднее даже несмотря на необходимость проведения рефолдинга, чем продукция белка изначально в нативном виде, выход которой весьма невысок.

В нашей работе рекомбинантные эфрин и его рецептор получали из телец включения с помощью методов металл-хелатной, гель-фильтрационной и ионообменной хроматографии. Важным этапом очистки является первичная отмывка телец включения, которая определяет эффективность последующего рефолдинга, поскольку примеси, содержащиеся в тельцах включения (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), могут оказывать на него влияние. Технология получения рекомбинатных белков включала следующие стадии: солюбилизация телец включения в растворе мочевины, первичная очистка на Ni-сефарозе, сульфитолиз, рефолдинг методом гель-фильтрации, обработку тромбином и вторую стадию очистки на Ni-сефарозе для удаления дополнительного фрагмента аминокислотной последовательности. В результате были получены очищенные белки, которые подвергали конъюгации с флуоресцентными красителями.

Взаимодействие между флуоресцентно меченными эфрином А5 и его рецептором было показано с помощью флуоресцентной спектроскопии (спектрофлуориметр Cary Eclipse) по появлению нового максимума эмиссии при образовании комплекса, при котором происходит поглощение квантов света при 555 нм конъюгатом рецептора с Cy3, перенос энергии на молекулу другого белка и эмиссия при 670 нм конъюгатом эфрина с Cy5.

Литература

1. Charmsazand S., Boyd A. Expression and function of the Eph receptor family in leukemia and hematopoietic malignancies: prospects for targeted therapies // J. Leukemia. 2013. V. 1. I. 1. P. 1–9

2. Pasquale E.B. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond // Nat. Rev. Cancer. 2010. V. 10. P. 165–180.

3. Zozulya S., Udovichenko I. Eph family receptors as therapeutic targets // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2012. V. 38. P.231–242.

Боровицкий В.С.

Гемограмма у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от ВИЧ-статуса

Филиал «Туберкулезная больница» Федеральное казенное учреждение здравоохранения МСЧ-43 ФСИН России, г. Кирово-Чепецк, Россия

Различие у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса отмечается не только клинически, но и по лабораторным изменениям. Вопрос по оценке их различия у социально дезадаптированных групп населения, в том числе в лечебном учреждении ФСИН, остается открытым.

Цель: оценка показателей гемограммы у больных с туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы. Сравнительный анализ результатов показателей гемограммы у 363 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (1-я группа) и 206 без сочетанной ВИЧ-инфекции (2-я группа), в возрасте (Me, 25-75%): 32 (28-37) и 31 (25-39) лет соответственно. Критерий Манна-Уитни.

Результаты. Уровень гемоглобина (г/л): в 1-й группе – 138 (122-148) во 2-й – 142 (132-151) (P<0,05), уровень эритроцитов (1012/л): 4,42 (4,0-4,74) и 4,55 (4,28-4,74) (P<0,05), уровень лейкоцитов (109/л): 5,4 (4,2-6,8) и 6,6 (5,2-8,2) (P<0,05), уровень палочкоядерных нейтрофилов (%): 6 (3-10) и 4 (2-8) (P<0,05), уровень сегментоядерных нейтрофилов (%): 48 (39-56) и 54 (47-61) (P<0,05), уровень лимфоцитов (%): 34 (25-41) и 29 (23-35) (P<0,05), СОЭ (мм/час): 22 (10-41) и 17 (8-30) (P<0,05) соответственно.

Выводы: при анализе результатов показателей гемограммы у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, находящихся в лечебном учреждении ФСИН стало известно следующее. При туберкулезе с ВИЧ-инфекцией снижается уровень гемоглобина, эритроцитов, количество лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и напротив, увеличивается число палочкоядерных нейтрофилов и уровень СОЭ со статистически значимым различием между группами.

Боровицкий В.С.

Изменения показателей гемограммы у больных с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от уровня иммуносупрессии

Филиал «Туберкулезная больница» Федеральное казенное учреждение здравоохранения МСЧ-43 ФСИН России, г. Кирово-Чепецк, Россия

Снижение иммунитета у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией закономерно вызывает изменения показателей гемограммы. Вопрос по их оценке у социально дезадаптированных групп населения, в том числе в лечебном учреждении ФСИН, остается открытым.

Цель: оценка показателей гемограммы у больных с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от уровня иммуносупрессии.

Материалы и методы. Анализ результатов показателей гемограммы у 302 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в возрасте (Ме, 25-75%): 32 (28-37) лет. По степени снижения иммунитета разделены на группы: 1-я - 62 пациента (20,5%) с количеством CD4-лимфоцитов менее 100 клеток в мкл, 2-я - 50 (16,6%) с 100-199 клеток в мкл, 3-я - 56 (18,5%) с 200-349 клеток в мкл, 4-я - 63 (20,9%) с 350-499 клеток в мкл, 5-я - 71 (23,5%) с 500 и более клеток в мкл.

Результаты. Число больных с палочкоядерным нейтрофиллезом (>6%) по группам: 80,6-46-46,4-31,7-26,8% (P<0,001), с лимфоцитопенией (<19%): 41,9-26-10,7-7,9-4,2% (P<0,001), СОЭ более 50 мм/час: 43,5-30-21,4-4,8-1,4% (P<0,001), гемоглобин (менее 120 г/л): 53,2-36-14,3-9,5-5,6% (P<0,001) соответственно.

Выводы: при анализе результатов показателей гемограммы у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и находящихся в лечебном учреждении ФСИН стало известно следующее: при снижении показателей иммунитета увеличивается число больных с палочкоядерным нейтрофиллезом, с лимфоцитопенией, с увеличенным СОЭ более 50 мм/час, с гемоглобином менее 120 г/л со статистически значимым различием между группами.

Брюханов Л.А., Артюхов А.А., Штильман М.И.

Калиброванные сферические микрочастицы для эмболизации сосудистого русла на основе гидрогелей поливинилового спирта

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

Одним из эффективных методов лечения различных патологий, включая гипервасуляризованные новообразования, является внутрисосудистая эмболизация. Для этого метода применяются различные виды

медицинских изделий, такие как эмболизирующие спирали, некалиброванные микрочастицы, калиброванные микрочастицы, неагдезивные жидкие эмболизирующие системы и клеевые композиции.

Калиброванные сферические микрочастицы обладают высокой эффективностью и относительной простотой использования и применяются при эмболизации миомы матки, аденомы простаты, артериовенозных мальформаций, гемангиом, а также для предоперационной эмболизации и остановки кровотечений [1].

По данным на 2013 г. на российском рынке были представлены различные виды калиброванных микрочастиц иностранного производства. Но из-за сложившейся сложной ситуации в российской экономике и наложенными санкциями, после событий 2014 г. наблюдаются сложности с импортом ряда товаров, в том числе медицинских изделий. В новых реалиях основным ограничением для более широкого применения калиброванных микрочастиц является их достаточно высокая стоимость – на сегодняшний день стоимость флакона, содержащего 2 мл частиц, составляет 240 тысяч рублей по данным на 26 марта 2019 г.

В связи с вышеизложенным, данная работа посвящена разработке технологии получения сферических калиброванных частиц на основе ненасыщенных производных поливинилового спирта. Ранее данный материал показал свою эффективность в качестве основы для ряда изделий медицинского назначения, в частности раневых покрытий и имплантатов для замещения дефектов мягких тканей.

Полимерные частицы получали в суспензии, состоящей из дисперсионной среды, в качестве которой выступал н-бутилацетат, и дисперсии частиц замороженного водного раствора ненасыщенного производного поливинилового спирта. Необходимость проведения процесса при температурах ниже кристаллизации воды обусловлена наличием сдвиговых напряжений на поверхности капель водной фазы, возникающих при перемешивании системы и препятствующих образованию трехмерной сетки гидрогеля. Помимо этого проведение процесса в условиях криоструктурирования позволяет получить пористые частицы с высокой удельной поверхностью, что позволяет в случае необходимости иммобилизовать на их поверхности значительные количества биологически активных веществ, с последующим их пролонгированным выделением в зоне эмболизации.

Посредством варьирования условий проведения процесса – температуры, режимов охлаждения, соотношения фаз, количества и типа эмульгаторов, концентрации полимера в водной фазе и пр., были выявлены условия, позволяющие получать частицы с основными размерами, используемыми в современной клинической практике: от 100 до 1100 мкм.

Следующим этапом работы было токсикологические и санитарно-химические исследования образцов полученных полимерных частиц. А также изучен характер их взаимодействия с кровью – анализ крови до и после взаимодействия с исследуемым материалом; анализ надосадочной жидкости на содержание свободного гемоглобина, полученной после центрифугирования эритроцитарной массы, приведенной в контакт с исследуемым материалом; микроскопические исследования эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов до и после контакта с исследуемыми материалами; исследования адсорбции белков на поверхности исследуемых материалов.

Проведенные исследования подтвердили высокую биосовместимость и гемосовместимость полученных полимерных частиц, что делает возможным их потенциальное применение в медицинской практике.

Литература

1. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения.-М.:ИКЦ "Академкнига", 2006.-400 с.

Бурдашкина К.Г., Ринейская О.Н., Глинник С.В.

Прогнозирование протеолитической деградации коллагена типов I-III in silico

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

Изучение протеолитической деградации белков соединительной ткани на примере коллагена осуществляют доступными экспериментальными методами определения гидроксилированных аминокислотных остатков пролина и лизина в свободном и связанном состоянии. Применение ферментативных методов в лабораторной практике ограничено, в связи с использованием дорогостоящих синтетических пептидных субстратов. Используя алгоритмы специфического гидролитического расщепления белковых субстратов in silico можно с высокой долей вероятности прогнозировать качественный состав пептидных продуктов при нарушении обмена соединительной ткани.

Целью данного исследования явилось прогнозирование протеолитической деградации коллагена типов I-III in silico.

Материалы и методы исследования. В качестве белковых субстратов были взяты аннотируемые FASTA-аминокислотные последовательности коллагенов I типа (>BAA04809.1 collagen [Homosapiens**]**), II типа (>AAI16450.1 collagen, typeII, alpha 1 [Homosapiens]) и III типа (>AGL34959.1 collagentypeIII, alpha 1 [Homosapiens]) из банка данных www.ncbi.nlm.nih.gov/gene. Для прогнозирования сайтов деструкции коллагенов применяли модель специфического расщепления пептидных связей в сегменте субстрата P4-P4’ [Schechter, Berger, 1967]. Данная модель

включает 24 различных типов протеаз, охватывающих четыре основных семейства - аспарагиновые, цистеиновые, сериновые и металлопротеиназы [https://prosper.erc.monash.edu.au]. Полученные N- и C-концевые пептидные фрагменты анализировали по количеству, молекулярной массе, длине пептида с применением статистических функций MSExcel.

Результаты. При моделировании in silico определено, что частота протеолитических расщеплений коллагенов 2 и 3 типов характерна для металлопротеиназы 9 (MMP-9) и катепсина К; коллагена 1 типа - MMP-9, катепсин К и эластаза 2. Установлено, что наибольшая количественная вероятность расщепления коллагена I типа характерна для катепсина G в сегменте RRPM│SNLW с образованием C- и N-концевых пептидных фрагментов с молекулярной массой 124,93 и 90,77 кДа соответственно; для коллагена II типа при помощи MMP-9 в сегменте VAAV│LRCQ с образованием C- и N-концевых пептидных фрагментов с молекулярной массой 2,18 кДа и 186,59 кДа соответственно; для коллагена III типа при помощи MMP-9 в сегменте VFCN│METG с образованием C- и N-концевых пептидных фрагментов с молекулярными массами 165,51 кДа и 20,84 кДа соответственно.

Заключение. Учитывая профиль локальной аминокислотной последовательности коллагенов типов I-III, предсказанную вторичную структуру, доступность растворителя и третичную структуру, модель расщепления позволяет количественно прогнозировать вероятность протеолитической деградации с последующим анализом образованных пептидных N- и C-фрагментов по молекулярной массе и длине, что дает дополнительную информацию при использовании хроматографических методов исследования. Анализ пептидных фрагментов на наличие потенциальных центров гидроксилирования расширяет возможности применения методов определения специфических маркеров обмена соединительной ткани.

Бурлака А.П.[1], Ганусевич И.И.[1], Вовк А.В.[1], Мотузюк И.Н.[2], Сидорчук О.И.[2]

Прогностическое значение показателей редокс-состояния крови у больных раком молочной железы

[1]Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е Кавецкого Национальной Академии Наук Украины, г. Киев, Украина

[2]Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

У женщин постменопаузального возраста уровень циркулирующего эстрогена в сыворотке крови и тканях молочной железы снижен, но

частота развития РМЖ остается высокой. Эстрогены и их метаболиты нарушают редокс-баланс в органах и крови путем усиления генерирования супероксидных радикалов (СР), которые оказывают сигнальные и повреждающие эффекты. Во время менопаузы в организме женщин увеличивается уровень железа, которое накапливается в результате остановки кровопотерь и деградации железосодержащих белков. Нарушение редокс-состояния, депонирования и регуляции уровня железа является ключевым фактором выживания опухолевых клеток и может приводить к прогрессированию РМЖ. Матриксные металопротеиназы (ММП) – редокс-регулируемые ферменты, которые отвечают за протеолитическое расщепление межклеточного матрикса и активацию ряда факторов в процессах метастазирования.

Цель. Исследовать уровень церулоплазмина (ЦП), трансферина (ТФ), NO-гемоглобина (NO-Hb), метгемоглобина (MetHb), супероксидта NO-генерирующей активности нейтрофилов и матриксных металопротеиназ-2 и -9 (ММП-2 и -9) в крови больных на рак молочной железы (РМЖ) II–III стадии в зависимости от гормонорецепторного статуса опухолей.

Материалы и методы исследования. Исследована кровь больных на РМЖ в репродуктивном и постменопаузальном возрасте. Уровень ЦП, ТФ, «свободного» железа, гемохромов, MetHb, NO-Hb и убисемихенона исследовали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в низкотемпературном режиме (77 К), скорость генерирования супероксидных радикалов (СР) нейтрофилами - при комнатной температуре с использованием спинового усилителя TEMPONE-H («Sigma»), NO-генерирующую активность нейтрофилов крови - с использованием технологии Spin Traps при температуре 77 К. Уровень активных форм желатиназ в сыворотке крови определяли методом зимографии в полиакриламидном геле.

Результаты. У пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста с ER(+)/PR(+) и ER(−)/PR(−) статусом опухолей уровень ЦП превышал значения, характерные для доноров, а уровень ТФ был достоверно ниже. Содержание в крови NO-Hb было высоким у больных на РМЖ в постменопаузальном возрасте с ER(−)/PR(−) статусом опухолей и прямо коррелировал с NO-генерирующей активностью нейтрофилов ($r = 0,56$; $p < 0,05$). Активность ММП-9 в сыворотке крови больных с ER(−)/PR(−) статусом новообразования в 3,3 раза достоверно превышала таковую у пациентов с ER(+)/PR(+). В крови 78% больных на РМЖ постменопаузального возраста с ER(−)/PR(−) обнаружено увеличение содержания метаболитов эстрогенов – хинонов и убисемихенонов, уровень последних прямо коррелировал со стадией

опухолевого процесса (r = 0,58; p < 0,05). Установлено, что нейтрофилы в крови больных репродуктивного возраста ER(+)/PR(+) и ER(−)/PR(−) статусов генерируют СР со скоростью, которая соответственно в 9 и 18 раз, а NO — более чем в 12 раз выше в сравнении с таковой у доноров.

Вывод. Выявлены нарушения редокс-состояния в крови больных на РМЖ в зависимости от гормонорецепторного статуса опухолей. Показатели редокс-статуса крови являются потенциальными маркерами течения РМЖ.

Бутвиловский А.В.[1], Терехова Т.Н.[1], Бурдашкина К.Г.[1], Качанович И.В.[2], Курпан С.Д.[1]

О некоторых аспектах взаимодействия 38%-го раствора фторида диамминсеребра с йодидами

[1]УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

[2]Унитарное предприятие «Унидрагмет БГУ»

Серебрение твердых тканей зубов является одним из методов приостановления кариеса зубов. Наиболее часто потребность в его использовании в клинической практике возникает у детей дошкольного возраста. Первоначально процедура осуществлялась путем нанесения на поверхность зуба 30% раствора нитрата серебра и его последующего восстановления (чаще 5% аскорбиновой кислотой), благодаря чему на поверхности зуба создавалась тонкая пленка восстановленного серебра, а обработанные ткани зуба приобретали стойкое черное окрашивание. В связи с этим в настоящее время рекомендуется использование фторида диамминсеребра (ФДС), вызывающего менее выраженное изменение цвета зуба. Разработка способов минимизации окрашивания эмали и дентина зуба при проведении серебрения является важным направлением научных исследований. Так, предложен модифицированный способ применения ФДС, заключающейся в незамедлительной последовательной аппликации иодидов (Бутвиловский А.В, Хрусталев В.В., 2017). Актуальность настоящего исследования связана с тем, что химизм взаимодействия этих веществ остается недостаточно изученным.

Цель: определить pH и содержание серебра в растворе, образующемся при смешивании 38%-го раствора ФДС и иодидов.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования изучены 38%-й раствор ФДС («Аргенат однокомпонентный», «ВладМиВа», контроль, n=10), раствор, образующийся при смешивании 38%-го раствора ФДС с 10% раствором повидон-йода («Бетадин», «EGIS») в со-

отношении 3 к 110 (опыт 1, n=10) и раствор, образующийся при смешивании 38%-го раствора ФДС с раствором калия иодида концентрацией 0,1 моль/л (16,6 г /л KI, опыт 2, n=10).

Определение pH проводилось с помощью pH-метра («Hanna instruments», модель HI2211). Содержание серебра определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) на РФА-спектрометре ElvaX-Plus («Elvatech», Украина). Полученные результаты обрабатывали методами описательной статистики, достоверность различий определяли по критерию Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в контрольной группе pH составляет 11,71 (11,70; 11,71), что достоверно (U=0; p<0,001) выше по сравнению с опытной группой (9,27 (9,27; 9,31)). Данный факт может быть объяснен измеренным нами значением pH 10% раствора повидон-йода, равным 4,51 (4,50; 4,52). Установлено, что в первой опытной группе осаждение серебра не происходит как в ближайшие, так и в отдаленные сроки. Также было установлено, что препарат «Бетадин» не осаждает серебро и из раствора нитрата серебра. Мы предположили, что, содержащийся в препарате «Бетадин» комплекс иодид-ионов, связанных с поливинилпирролидоном, вероятно, не разрушается в условиях проведения эксперимента при контакте с ионами серебра. Поэтому во второй опытной группе к 38%-му раствору ФДС мы добавляли раствор калия иодида концентрацией 0,1 моль/л в эквивалентном первой опытной группе соотношении (3:86). Выпавший осадок отфильтровали и фильтрат проанализировали на наличие свободных ионов серебра. Как показали результаты РФА, содержание ионов серебра в фильтрате оказалось меньше чувствительности спектрометра, то есть менее 0,01 мг/мл. Это свидетельствует о том, что во второй опытной группе серебро оказалось полностью связанным.

Выводы. При смешивании 38%-го раствора ФДС с «Бетадином» наблюдается достоверное уменьшение pH раствора (по сравнению с контролем), а осаждение серебра не происходит как в ближайшие, так и в отдаленные сроки. При смешивании 38%-го раствора ФДС с раствором калия иодида концентрацией 0,1 моль/л в эквивалентном первой опытной группе соотношении наблюдается полное связывание серебра. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего подбора оптимальных соотношений компонентов при контроле pH модельной системы с добавлением гидроксиапатита в контрольную и опытные группы.

Bushkevich N.V.[1], Kokhanskaya M.V.[2], Boltovsky V.S.[2], Flurik E.A.[2]

Using the biochemical potential of blueberries

[1]Open Joint-stock Company «Yeast Factory», Minsk, Republic of Belarus
[2]Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus

Currently, work is underway to find new high-perfomance plant raw material, which can be used not only for a complex of biologically active, but also individual substances. That's why scientists began to consider an opportunity of usage traditionally used plants to produce new types of products.

At the Department of Biotechnology of the Belarusian State Technological University one of the most studied plant is blueberrie. In the Republic of Belarus a great amount of sorts are successfully cultivated, for example, sorts of high-quality blueberry (*Vaccinium corymbosum L.*) – Blyukrop, Elizabeth and others, sorts of semi-high blueberry (*Vaccinium corymbosum L.* × *Vaccinium angustifolium Ait.*) – Nortkantri and others, sorts of narrow-leaved blueberry (*Vaccinium angustifolium Ait.*) – Polovchanka, Yanka and others, and also a number of hybrid forms not included in the Registry.

Not only fruits and leaves of blueberry were used as objects of study, but also branches. The comparative analyzes of content of biologically active substances were carried out not only on fruits of different sorts of blueberry, but also, for example, in leaves, that were collected in different phases of the growing period. The quantitative content of anthocyanins was determined spectrophotometric method, tannins – with permanganometric method, ascorbic acid – the titrimetric method.

In the course of the research it was found that branches of blueberry after pruning the bushes can be used for creation of additional feeding up of wild animals, in particular, red deer (*Cervus elaphus*), the number of which is currently being successfully recovered in the Republic of Belarus. In the process of developing the composition of feeding up, besides branches of blueberry, to it were added different medical plants, for example, alecost (*Tanacetum vulgare L.*), milfoil (*Achillea millefolium L.*), hypericum wort pierced leaf (*Hypericum perforatum L.*), which significantly increased their biological value as an additional source of biologically active substances.

Alcoholic tinctures of blueberry fruit were used as a dietary supplement in cosmetic emulsions. The effect of consumption of tincture of blueberry fruit on the properties of a cosmetic emulsion that contains seed-oil was investigated. Thanks to the natural antioxidants contained in the tincture stability of cosmetic emulsion was increased. Furthermore, the emulsion acquired a light pinkish shade and pleasant berry aroma which undoubtedly improved the consumer qualities of the product [1].

Water tinctures of blueberry fruit and leaves were used for the development of composition of new herbal shampoo. In the course of the research was

studied the influence of the tincture of blueberry fruit and leaves on properties of water solutions that contain surface active agents (SAA). Established the dependence of the foaming ability of made mixtures on the amount of anionic SAA and tincture. It turned out that according to СТБ 1675-2006 «Cosmetic hygienic cleaning products. General technical conditions» foam number and foam stability of the developed compositions of shampoo are correspond with the established standards.

Thus, based on the results above we can make a conclusion that blueberry has high potential thanks to set of valuable biologically active substances found in all studied terrestrial parts of a plant.

References

1. Flurik, E.A. Getting tincture from tall blueberries and researching its effect on the properties of a cosmetic emulsion / Ye.A. Flurik, J.V. Bondarenko, N.V. Valoven // News of higher educational institutions. Forest Journal. - 2018. - № 6. - p. 160-171.

Вагин С.В.[1], Хрусталёва Т.А.[2], Рудниченко Ю.А.[2], Кишинец В.А.[1]

Скрининг методов экстракции фитоэстрогенов из сухих молочных смесей

[1]Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь
[2]ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

В последние десятилетия в производстве продуктов питания большое значение приобретает соя. Фитоэстрогены содержатся во всех продуктах переработки сои: соевых концентратах; изолятах; соевой муке, а также в соевых продуктах - тофу, соевое молоко, соевые мясные суррогаты и т.д. Воздействие сои за счёт содержащихся в ней фитоэстрогенов особенно опасно в те периоды, когда у плода формируется половая система, и потом, когда она активно развивается в раннем детстве и изменяется у подростков. Вышеперечисленное обуславливает актуальность разработки чувствительного метода определения фитоэстрогенов в сухих молочных смесях, предназначенных для детского питания. Особенно в продуктах, которые предназначены для детей с аллергией на белки молока, поскольку в них используют сою.

Цель исследования заключалась в проведении скрининга различных методов экстракции фитоэстрогенов из сухих молочных смесей, предназначенных для детского питания.

Материалы и методы. В работе были использованы следующие реактивы: генистеин, дайдзеин и ацетонитрил («Sigma», США). Остальные реактивы и препараты (квалификации ХЧ) отечественного производства.

К 100 мг образца детского питания добавляли 1,5 мл 70%, 80% и 90% ацетонитрила в 0,05; 0,1 и 0,15 М соляной кислоте, перемешивали и подвергали первую серию проб сонификации на ультразвуковой бане

в течение 30 мин при температуре 50˚С, затем инкубировали на термошейкере 30 мин при 50˚С (700 об/мин); вторую серию проб – сонификации в течение 1 часа при температуре 50˚С; третью серию проб инкубировали на термошейкере 1 час при 50˚С (700 об/мин). Затем все пробы центрифугировали 10 мин при 3000 g. Отбирали супернатант для измерения оптической плотности на спектрофлуориметре Solar CM2203 («Solar», Беларусь) в области 230-420 нм.

Данные, полученные в ходе эксперимента свидетельствуют о том, что при использовании 80% ацетонитрила и 0,1 М соляной кислоты экстракция проходила значительно лучше, в сравнении с другими составами растворителя.

Сравнительный анализ трех типов экстракции 80% ацетонитрилом дал следующие результаты: в образцах, которые подвергали сонификации на ультразвуковой бане в течение 30 минут при 50ºС и последующей 30-ти минутной инкубации на термошейкере при 50ºС, установлен достоверно более высокий выход фитоэстрогенов. Из образцов, которые инкубировали 1 час на термошейкере при 50˚С, экстракция была минимальной.

При единовременном внесении в сухой образец растворителя, образуется нерастворимый сгусток, который может снижать выход фитоэстрогенов в раствор. Поэтому дополнительно было проведено сравнение степени экстракции определяемых флаваноидов с и без предварительного растворения молочных смесей в воде.

Результаты и обсуждение. Установлено, что экстракция фитоэстрогенов смесью, состоящей из 80% ацетонитрила и 0,1 М соляной кислоты, которую подвергали сонификации на ультразвуковой бане в течение 30 мин при 50ºС и последующей 30-ти минутной инкубации на термошейкере при 50ºС, дает их максимальный выход в экстрактивную фазу.

При предварительном растворении сухой молочной смеси в воде экстракция дайдзеина прошла в 9,1 раз лучше, чем в образцах без предварительного растворения. Аналогичный эффект получен для образцов с генистеином: его экстракция проходила в 6,5 раз эффективнее.

Заключение. Определён эффективный и воспроизводимый способ экстракции фитоэстрогенов из сухих молочных смесей, предназначенных для детского питания. Полученные данные легли в основу метода количественного определения дайдзеина и генистеина в продуктах для питания детей с использованием ВЭЖХ-МС.

Валько Н.А., Починчик Е.А.

Глутатионпероксидазная активность в отделах желудочно-кишечного тракта крыс при введении этанола

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

Глутатионпероксидазы (ГПОазы) представляют собой семейство селенoферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток и целого организма. Они катализируют реакции восстановления перекиси водорода и растворимых гидроперекисей, выделяющихся из мембранных липидов. Помимо этого, есть сообщения, что ГПО1 может действовать и как пероксинитрит редуктаза. Важно, что, регулируя содержание клеточных гидроперекисей, ГПО защищает организм от окислительного стресса. Однако избыточная активация ГПО может вести к серьёзному недостатку клеточных окислителей и развитию восстановительного стресса. Обязательным косубстратом для этого семейства ферментов является восстановленный глутатион. Нарушение окислительно-восстановительного баланса в клетке лежит в основе патогенеза целого ряда заболеваний. Поэтому исследование активности ГПО и возможностей её модулирования в ситуациях, когда оксиданты (прооксиданты) играют существенную роль в нарушении нормального течения биохимических и физиологических процессов, представляются нам весьма интересными и заслуживающими внимания.

Цель проведенных нами исследований заключалась в оценке глутатионпероксидазной активности в отделах желудочно-кишечного тракта здоровых крыс, а также при остром и хроническом введении им этанола, так как в настоящее время имеется достаточно доказательств того, что окислительный стресс является одним из механизмов реализации токсичности этанола

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. Животные одной экспериментальной группы внутрижелудочно однократно получали 25% раствор этанола в дозе 4 г/кг. Животным контрольной группы вводили аналогичные объёмы изокалорического раствора глюкозы. Декапитацию животных и взятие тканей для исследований осуществляли через 2 часа после введения этанола. Животные второй экспериментальной группы 6 недель в качестве единственного источника питья получали 15%-ный раствор этанола. Группа контрольных животных весь этот период времени находилась на аналогичном рационе, а в качестве питья получала изокалорический раствор глюкозы. В гомогенатах слизистой отделов кишечника крыс определяли активность ГПО. Активность ГПО оценивали по количеству не окислившегося восстановлен-

ного глутатиона, определяемого реакцией с реактивом Эллмана. Реакцию инициировали добавлением H_2O_2.

Первоначально мы оценили активность ГПО в слизистом эпителии желудка, тонкого и толстого кишечника, а также прямой кишки. Полученные нами результаты показали, что активность ГПО в отделах пищеварительного тракта сопоставима с таковой в печени. А по уровню активности ГПО исследованные отделы можно расположить следующим образом: тонкий кишечник>толстый кишечник>прямая кишка>желудок.

У экспериментальных животных, подвергшихся действию этанола в дозе 4 г/кг, активность ГПО угнетена в эпителии тонкой и прямой кишки. Хроническое потребление животными этанола также привело к снижению активности ГПО в слизистом эпителии прямой кишки. Здесь стоит обратить внимание на имеющиеся в литературе сведения о том, что при экспериментально индуцированном раке прямой кишки у крыс снижение активности ГПО наблюдается в тканях, непосредственно примыкающим к новообразованиям. В самой опухоли активность ГПО при этом повышается.

Таким образом, изменения, выявленные нами в отделах желудочно-кишечного тракта крыс при острой и хронической алкогольной интоксикации, на молекулярном уровне свидетельствуют о прямой взаимосвязи между употреблением этилового спирта и сменой уровня активности ГПО в некоторых отделах ЖКТ крыс. В частности, у них наиболее чувствительными к повреждающему действию этанола являются клетки эпителия прямой кишки. Являясь моделью типа in vivo, крысы отражают процессы, схожие с процессами иных Mammalia, в том числе и человека. Поэтому полученные данные не только дают основание для дальнейших исследований, но и позволяют понять изменения, сопряжённые с чрезмерным употреблением населением этанола.

Винникова В.Е.[1], Смолякова И. В.[2]

Молекулярно-биологическая диагностика и прогнозирование течения хронического панкреатита

[1]Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Беларусь

[2]УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Как известно, хронический панкреатит является прогрессирующим воспалительно-дистрофическим поражением поджелудочной железы с деструкцией паренхимы, ее атрофией и фиброзом, сопровождающи-

мися болевым и диспептическим синдромами, а также нарушением ее экзокринной и эндокринной функции. Частота заболеваемости хроническим панкреатитом среди населения различных стран колеблется от 0,4 до 5%, причем она имеет отчетливую тенденцию к нарастанию. Помимо лабораторных методов диагностики хронического панкреатита, в практике имеют большое значение методы молекулярно-биологической диагностики данного заболевания (ПЦР-анализ определенных генов), которые помогают оценить риск развития или же указать на наследственную предрасположенность к развитию хронического панкреатита у носителей определенных полиморфизмов генов, играющих большую роль в функционировании поджелудочной железы.

Так, при молекулярно-биологической диагностике хронического панкреатита одними из основных показателей являются мутации в генах: катионного трипсиногена, или же серин-протеазы 1 (PRSS1), ингибитора сериновой протеазы типа Kazal-1, или SPINK1, гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), химотрипсина С, кальций-чувствительного рецептора (CASR) и др. генах (Claudin-2, Carboxypeptidase A1, AOX1 и т.д.).

Катионный трипсиноген (PRSS1) является одним из главных ферментов, синтезируемых поджелудочной железой. Мутации в данном гене (PRSS1) могут привести к увеличению содержания катионного трипсиногена, что инициирует каскад активации других протеолитических и пищеварительных ферментов, что может привести к самопереваривaнию паренхимы, а затем – к воспалению и повреждениям, которые клинически проявляются как панкреатит. Известны следующие мутации данного гена: R122H, N291, A16V, D22G, K23R, 28delTCC. Другой не менее важный белок, регулирующий работу трипсина – ингибитор сериновой протеазы типа Kazal-1, или SPINK1. Он представляет собой панкреатический секреторный ингибитор трипсина. В случае повреждения гена SPINK1 ингибирующая активность данного белка снижается, что приводит к нарушению инактивации трипсина в ткани поджелудочной железы, что ведет к активации других панкреатических ферментов с протеолитическим некрозом ткани железы. Наиболее частыми мутациями этого гена считаются N34S, P55S и мутация IVS3 + 2TC. Ген трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) – третий по частоте среди генов, мутации в которых ассоциированы с развитием панкреатита. Этот ген также контролирует хлоридные и бикарбонатные каналы, открытие и закрытие которых контролирует большую часть секреции жидкости из поджелудочной железы. В настоящее время известно более 1200 мутаций CFTR, которые разделены на 5 классов. Наиболее известные мутации: F508, pL997F,

A349V, R75Q и т.д. Другой важный белок химотрипсин С – фермент поджелудочной железы, специфически расщепляющий пептидную связь Leu81–Glu82 в молекуле катионного трипсиногена, осуществляя таким образом его деградацию. Мутации в этом гене могут располагать к развитию панкреатита в результате снижения деградации избыточного трипсина. Наиболее известные мутации: A73T, V235I, R253W и K247_R254del. Кальций-чувствительный рецептор (CASR), играющий ключевую роль в гомеостазе кальция и экспрессирующийся во многих тканях, вовлеченных в его метаболизм, в том числе в клетках ацинусов и протоков поджелудочной железы. Предполагается, что мутации *CASR* могут быть предрасполагающим генетическим фактором, который может увеличить восприимчивость к хроническому панкреатиту.

Мутации в вышеописанных генах свидетельствуют о риске возникновения хронического наследственного панкреатита и, соответственно, указывают на ферменты и соединения, избыток или недостаток которых будут способствовать развитию хронического панкреатита. Соответственно, идентификация данных полиморфизмов с помощью молекулярно-биологических методов диагностики может помочь в прогнозировании течения заболевания и назначении лечения.

Володкевич Д.Л.[1], *Бутвиловский А.В.*[2]

Изменение цвета зубов после пломбировки различными препаратами минерал триоксид агрегата: эксперимент in vitro

[1] 10-я городская стоматологическая поликлиника, г. Минск, Беларусь

[2]УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

МТА представляет собой порошок, состоящий из гидрофильных частиц. Различают серый МТА (gMTA) и белый МТА (wMTA). Оба варианта, как правило, состоят из очищенного портландцемента, оксида висмута со следовыми количествами SiO_2, CaO, MgO, K_2SO_4, Na_2SO_4. Отличие белого МТА от серого состоит в отсутствии в составе тетракальциевого алюмоферрита. Хорошо известно, что многие переходные металлы (в т.ч. Fe), которые имеют свободные d-электроны, при возбуждении светом видимого спектра проявляются в темном цвете. Напротив, оксиды элементов без свободных электронов, такие как Mg, Si, P, S, K, Ca, Al и Ti, имеют тенденцию к бесцветности или белому цвету.

Белый МТА был разработан с целью снижения вероятности изменения цвета зубов после лечения, что особенно актуально при лечении

фронтальных зубов, и содержит меньше оксида железа (в 10 раз), алюминия и магния. Однако, при использовании и серого МТА, и белого МТА, возникает изменение цвета зубов.

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

Материал и методы исследования. Отпрепарировано 60 экстрагированных зубов (резцы верхней и нижней челюсти), проведена рандомизация выборки, составлено 6 групп (в зависимости от материала):

- ProRoot MTA («Dentsply Sirona», США)
- Рутдент («Технодент», РФ)
- CanalMTA («Омегадент», РФ)
- Триоксидент («ВладМиВа», РФ)
- Рутсил (ОАО «Гиап», Беларусь)
- Группа контроля

Проведено непрямое покрытие пульпы препаратами МТА, пломбировка текучим композитным материалом эмалевого оттенка А2 и помещены в физ. раствор в термостат на 3 недели.

Измерение цвета проводилось с помощью спектрофотометра VITA Easyshade Advance. Учитывались следующие параметры: L – яркость цвета, a – красно-зеленый параметр, b – желто-синий параметр. Сравнение проводилось как изменений в динамике параметров по отдельности, так и вместе, с помощью введенного параметра ΔE (изменение «ощущения» цвета), рассчитываемого по формуле Пифагора:

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2}$$

Результаты и обсуждение. По истечении 1 недели после непрямого покрытия зубов получены следующие результаты.

По параметру L – достоверных различий не установлено ($p>0,05$).

По параметру a – установлено, что цвет зубов группы «Canal MTA» сместился в «красную» сторону в сравнении с группой «ProRoot MTA» (в «зеленую» ($p<0,05$).

По параметру b – установлено, что цвет зубов групп «ProRoot MTA», «Рутсил» и группы контроля сместился в «голубую» сторону при сравнении с группой «Триоксидент» ($p<0,05$).

По параметру E – установлено, что изменение цвета в группе «Триоксидент» достоверно меньшее, чем в группах «ProRoot MTA», «Рутдент» и «CanalMTA» ($p<0,05$).

Заключение. Изменение цвета зубов после непрямого покрытия препаратами МТА представляет актуальную проблему для врача-стоматолога. В ходе исследования через 3 недели установлены досто-

верные различия дисколорации при использовании для непрямого покрытия различных препаратов МТА, представленных на рынке. Тем не менее, для более конкретных оценок, необходимо дождаться окончания эксперимента (6 месяцев с момента пломбировки).

Vcherashniaya A. V., Martinovich I. V., Pobat V. S, Martinovich G. G., Cherenkevich S. N.

Redox regulation of the effect of antitumor drug doxorubicin in HEp-2 human larynx carcinoma cells

Belarusian State University, Minsk, Belarus

Tumor cells chemoresistance is one of the main challenges for modern antitumor therapy. The investigation of mechanisms of tumor cells respond to stress and the development of methods for overcoming their resistance is important to developing novel therapeutic approaches for cancer treating. Previously in our work, redox regulation of chemoresistance by phenolic antioxidants was studied. It was found that one of the key mechanisms responsible for the formation of tumor cell resistance is the attenuation of apoptosis through increase of redox buffering capacity [1]. In the present study the effects of *para*-benzoquinones, known as effective redox regulators, on antitumor effect of doxorubicin were examined.

HEp-2 cells were cultivated in DMEM supplemented with 8–10% fetal bovine serum at 37°C in 5% CO_2 atmosphere. To determine the effect on the proliferative activity, the compound was added 24 h after the cell passage. Cell counts were determined after 3 days of cultivation. Changes in the mitochondrial membrane potential were monitored using tetramethylrhodamine ethyl ester; the direction of changes was determined using carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone. The study also employed inhibition assay (antimycin A – inhibitor of ubiquinol : cytochrome *c* oxidoreductase, cyclosporin A - inhibitor of mitochondrial permeability transition pores assembly).

The combined effect of *para*-benzoquinones and antitumor agent doxorubicin on the proliferative activity of tumor cells was studied. Thymoquinone in non-toxic doses was found to enhance the effect of antitumor drug doxorubicin. The dependence of the effect obtained on a time interval between addition of the quinone and doxorubicin was investigated. It has been established that the most pronounced effect of enhancing the action of doxorubicin by thymoquinone is observed with simultaneous addition of compounds to cell culture. It was shown that 1,4-benzoquinone in non-toxic doses does not cause an increase in the antitumor effect of doxorubicin. To determine the possible mechanisms of thymoquinone effect on doxorubicin action, studies of changes in the mitochondrial membrane potential while adding the compounds have been carried out. It was previously shown that

thymoquinone causes a dose-dependent decrease in mitochondrial membrane potential in a suspension of tumor cells [2]. Doxorubicin has also been found to cause a dose-dependent decrease in mitochondrial potential of tumor cells. After the addition of thymoquinone, a dose-dependent decrease in mitochondrial potential under the action of doxorubicin was not observed. These results suggest that mechanisms of thymoquinone and doxorubicin effects on tumor cells include several common pathways and presumably include participation of mitochondria.

References

1. Mechanisms of redox regulation of chemoresistance in tumor cells by phenolic antioxidants / Martinovich G.G. [et al.] // Biophysics. 2017. Vol. 62. № 6. P. 942-949.
2. Thymoquinone, a biologically active component of *Nigella sativa*, induces mitochondrial production of reactive oxygen species and programmed death of tumor cells / Martinovich G.G. [et al.] // Biophysics. 2016. Vol. 61, № 6. P. 963–970.

Гаврусев А.А.[1], *Малащицкий Д.А.*[2]

Промежностная магнитная стимуляция в лечении синдрома хронической тазовой боли у мужчин

[1]УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь
[2]4-я городская клиническая больница им. Н.Е.Савченко, г. Минск, Беларусь

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) у мужчин характерен для хронического простатита (ХП) как воспалительного, так и невоспалительного характера. Использование лекарственной терапии для лечения ХП недостаточно эффективно и имеет побочные эффекты. Различные типы магнитного излучения обладают противовоспалительным, анальгезирующим, нейромодулирующим эффектами (Rowe E., 2005; Золотухина Е.И., Улащик В.С., 2014).

Цель исследования: оценить эффективность промежностной магнитной стимуляции органов малого таза в лечении ХП/СХТБ.

Материал и методы. В период с 2015 по 2018 годы провели обследование 96 пациентов с ХП/СХТБ (категория простатита по классификации NIDDK IIIA, B). Лабораторная диагностика включала исследование секрета простаты, мазка из уретры, посева секрета простаты на бактериальную микрофлору. Для оценки симптомов заболевания использовали анкетирование по международной шкале NIH-CPSI. Были сформированы две группы пациентов. В основную группу включены 71 пациент, которым проведен курс промежностной магнитной стимуляции в комбинации с антибактериальным лечением согласно бактериологическому посеву. Контрольная группа – 25 человек – получала стандартное противовоспалительное лечение: антибиотики соглас-

но бактериологическому посеву, НПВС и альфа-адреноблокатор (диклофенак и тамсулозин). Наружную промежностную магнитную стимуляцию органов малого таза проводили с помощью системы Неоконтроль (Kitalpha Med Ltd., Германия). Частота магнитного излучения 10-50 Гц, интенсивность электромагнитного поля составляла 140 В/см на поверхности терапевтической головки (генератора), ширина магнитного импульса 266 мкс. Интенсивность поля аппарата экспоненциально снижалась с увеличением расстояния от индуктора и в ткани-мишени достигала примерно 80 В/см. Магнитную стимуляцию проводили 3 раза в неделю в течение 4-6 недель при длительности сеанса 20 мин. Результаты оценивали по окончанию курса лечения, через 3 и 9 месяцев. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрических методов статистического анализа (коэффициент Спирмена).

Результаты. Средний возраст пациентов – 32 (21-59) года. Общий балл анкеты NIH-CPSI в основной группе до лечения был 21,4±8,1, в контроле - 20,9±8,5 (нет статистически значимых различий). После лечения отмечали уменьшение болевого и дизурического симптомов в обеих группах пациентов. Сразу после лечения, а также через 3 месяца после лечения не было выявлено статистически значимых различий между значениями общих баллов анкеты в обеих группах пациентов. Однако, результаты исследования показали, что через 9 месяцев после лечения общий балл анкеты NIH-CPSI в группе магнитной стимуляции уменьшился на 9,2 пункта, а в группе контроля – только на 4,1 пункта ($p = 0,001$). Таким образом, использование магнитной промежностной стимуляции без применения НПВС и альфа-адреноблокаторов имело большую эффективность в отдаленные сроки, чем в группе со стандартным противовоспалительным лечением.

Выводы. Применение магнитной промежностной стимуляции органов малого таза в лечении ХП/СХТБ позволяет получить лучшие отдаленные результаты по сравнению с терапией диклофенаком и тамсулозином у пациентов с данной патологией.

Гайшун Е.И.[1], Зарадей И.И.[1], Широканова Н.И.[2]

Особенности практического использования показателей растяжимости и эластичности стенки крупных артерий

[1]1-я городская клиническая больница, г. Минск, Беларусь
[2]Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Одним из факторов, неблагоприятно влияющих на течение сердечно-сосудистых заболеваний, является нарушение упругих свойств крупных артерий. Для оценки жесткости артерий используются различные

показатели, основанные на анализе относительного увеличения диаметра сосуда, вызванного пульсовым давлением. Данные показатели можно разделить на две группы: индексы растяжимости и показатели эластичности, которые отличаются лишь тем, что в первом случае не учитывается толщина комплекса интима-медиа (КИМ), а во втором – она является одним из основных параметров.

Цель. Определить различия в оценках жесткости общей сонной артерии (ОСА), основанных на индексах растяжимости и показателях эластичности, установить зависят ли эти различия от возраста и отличаются ли они у практически здоровых людей и больных артериальной гипертензией (АГ). Оценить связи между значениями индексов растяжимости и показателей эластичности ОСА с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у больных АГ.

Материалы и методы. Обследованы три группы практически здоровых людей разного возраста (50 человек в возрасте 18-30 лет, 50 человек в возрасте 31-40 лет и 30 человек в возрасте 41-50 лет), а также 60 больных АГ 1-2 степени в возрасте 40-49 лет. У каждого их них было измерено артериальное давление на плечевой артерии методом Короткова и при ультразвуковом дуплексном сканировании определены диаметр ОСА в систолу и диастолу, а также толщина КИМ (расстояние от внутреннего края интимы, обращенного в просвет сосуда, до наружного края медии). Ультразвуковые исследования проводились на аппарате Mindrey DC-7, линейным мультичастотным датчиком с частотой сканирования 6-14 Мгц в М- и В- режимах, при этом одновременно проводилось мониторирование ЭКГ для подтверждения соответствия точек измерения диаметров сосуда в М-режиме фазам сердечного цикла – систоле и диастоле. На основании этих данных рассчитаны значения как известных индексов растяжимости и показателей эластичности, так и новых показателей, разработанных первым автором. Статистическая обработка результатов расчетов проведена с помощью пакета программ Statistica – 8.0.

Результаты. Установлено, что показатели эластичности и индексы растяжимости приводят к противоречивым выводам о жесткости ОСА в 22%-25% случаев. Различия в таких выводах статистически выше ($p<0,05$) у молодых (18 – 30 лет) практически здоровых людей. Для больных АГ и практически здоровых людей других возрастных групп статистически значимых различий не обнаружено. Показано, что у больных АГ ИММЛЖ никак не связан со значениями показателей эластичности для ОСА, но имеет значимую корреляцию со значениями индексов растяжимости. Установлена достаточно высокая корреляция между ИММЛЖ больных АГ и толщиной КИМ ОСА.

Выводы. Полученные противоречия в оценках жесткости ОСА, объясняются тем, что показатели эластичности и индексы растяжимости описывают разные характеристики сосудистой стенки: растяжимость и эластичность ее материала. По этой же причине ИММЛЖ связан только со значениями индексов растяжимости, поскольку гемодинамическая нагрузка на сердечную мышцу зависит не столько от эластичности материала сосудистой стенки, сколько от ее растяжимости.

Галица И.В., Галица В.В.

Исследование необратимой коагуляции яичных альбуминов в водных растворах солями тяжелых металлов электрохимическими методами

Запорожский медицинский колледж, г. Запорожье, Украина

Устойчивость водного раствора белка определяется двумя факторами: наличием заряда белковой молекулы и находящейся вокруг нее гидратной оболочки. Многие реагенты неорганической природы вызывают необратимую коагуляцию белков (денатурацию), что лежит в основе лечения отравлений тяжелыми металлами, при пероральном введении больному молока или сырых яиц с последующей денатурацией белков тяжелыми металлами, при адсорбции металлов на их поверхности без всасывания в кровь и повреждения слизистой оболочки кишечника. При этом, стоит заметить, что процесс необратимой коагуляции белков солями тяжелых металлов изучен не до конца, является актуальным вопросом современной биохимии, физической химии и медицины и требует дальнейших исследований.

Целью нашей работы было проведение потенциометрических исследований водных растворов яичных альбуминов при их коагуляции сульфатами и хлоридами тяжелых металлов в разном диапазоне концентрации.

Материалы исследования – водный раствор яичных альбуминов (разбавление 1 : 20), растворы сульфатов и хлоридов меди(II), цинка, никеля(II), железа(II), ртути(II), марганца(II) в диапазоне концентрации 1-10%%. Метод исследования – прямая потенциометрия с использованием универсального pH-метра 150МИ в пяти повторностях с каждым раствором коагулятора.

При определении pH стеклянно-хлорсеребрянным электродом контрольного 20% раствора яичных альбуминов при 25°С получено значение 7,95, а ЭДС электродной системы составила –43 мВ. При добавлении меди(II) сульфата наблюдалась мгновеннная коагуляция с резким падением pH и увеличением ЭДС электродной системы, вызванной снижением заряда белковой молекулы. При добавлении цинка

сульфата наблюдалось резкое снижение pH и увеличение ЭДС электродной системы. Растворы железа(II) сульфата проявляли слабое коагуляционное действие, но при этом также наблюдалось снижение pH растворов альбуминов и увеличение ЭДС электродной системы. При добавлении растворов $MnSO_4$ в диапазоне концентраций 1–10% происходило незначительное изменение pH и ЭДС электродной системы, сохраняющее отрицательное значение. Исходя из исследований при действии сульфатов тяжелых металов можно построить лиотропный ряд катионов с учетом их коагуляционной способности: Cu(II) > Fe(II) > Zn > Mn(II) > Ni(II). При добавлении ртути(II) хлорида наблюдалась постепенная коагуляция с уменьшением ЭДС системы до 30 мВ. Цинка хлорид вызывал умеренную коагуляцию с изменением pH от 6,69 до 6,79. ЭДС электродной системы изменялась от 35 до 8 мВ, что позволяет сделать предположение о частичной коагуляции альбуминов, даже при высокой концентрации коагулятора. При добавлении $FeCl_3$ в концентрациях 10%, 8% и 5% изменение значений pH составило 2,45, 2,37 та 2,69, а максимальное увеличение ЭДС до 277 мВ наблюдалось в случае 8% раствора. В случае введения меди(II) хлорида также происходила мгновенная коагуляция со снижением заряда белковой молекулы с последующим слипанием частичек альбумина. При уменьшении концентрации растворов хлоридов-коагуляторов наблюдалось увеличение pH и снижение ЭДС электродной системы. 5% раствор $CuCl_2$ проявлял незначительное уменьшение pH и увеличение ЭДС до 95 мВ. Исходя из экспериментальных данных лиотропный ряд хлоридов тяжелых металлов имеет вид Fe(III) > Cu(II) > Hg(II) > Zn. Наиболее выраженный коагуляционный эффект наблюдается при добавлении 8% раствора $FeCl_3$ (согласно правила Шульца–Гарди), что можно объяснить разрушение гидратной оболочки и образованием адсорбционного слоя альбумината на поверхности молекулы белка. При этом термодинамическая устойчивость белковой молекулы уменьшалась, а силы взаимного притяжения увеличивались, что вызывало мгновенную коагуляцию с уменьшением площади поверхности белковых частичек.

Hamada V.R.[1], Kolb Yu. I.[1], Konechna R.T.[1], Novikov V.P.[1], Mykytiuk S.R.[2], Konechnyi Yu.T.[2]

Prediction of acute toxicity of biologically active substances of Adonis Vernalis

[1]Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine
[2]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Relevance. Nowadays pre-experimental researches in silico are gaining increasing use. Using in silico methods can be obtained pre-experimental

analysis of biologically active substances of both synthetic and natural origin. They give an opportunity to save time of research, to emphasize the areas of experimental tests and to identify the best ways to achieve the objectives. The *GUSAR Acute Rat Toxic* program provides an opportunity to predict acute toxic effects on rats by the in silico method, which is more humane than the classic method.

The aim is to determine the acute toxic effect of the biologically active substances of the medicinal plant Adonis Vernalis by in silico methods.

Materials and methods of research. Computer forecasting was carried out by the GUSAR Acute Rat Toxicity program to obtain LD_{50} values for rats, which was done by four types of administration (oral, intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, inhalation). The following biologically active substances of Adonis Vernalis are selected for research: Vitexin, Cymarine, Adonitoxin, Vernadigin, Strophanthidin, Strophadogenin, Adonivernith, Phytosterin, Orientin and Isoorientine. The GUSAR Acute Rat Toxicity program contains information taken from the SYMYX MDL Toxicity Database.

Results. After the computer screening, we have obtained the following data: 1. Vitexin: intraperitoneal route of administration in rats *(IP) LD_{50} = 668,3 mg/kg; intravenous route of administration in rats (IV) LD_{50} = 1731 mg/kg; oral route of administration in rats (Oral) LD50 = 5531 mg/kg; subcutaneous route of administration in rats (SC) LD50 = 3089 mg/kg. 2.* Cymarine: *Rat IP LD_{50} = 18,91 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 16,38 mg/kg; Rat Oral LD_{50}= 29,09 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 16,25 mg/kg. 3.* Adonitoxin: *Rat IP LD_{50} = 28,74 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 18,4 mg/kg; Rat Oral LD_{50}= 31,72 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 39,26 mg/kg. 4.* Vernadigin: *Rat IP LD_{50} = 29,43 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 10,09 mg/kg; Rat Oral LD_{50}= 30,94 mg/kg; Rat SC LD_{50}= 43,11 mg/kg. 5.* Strophanthidin: *Rat IP LD_{50}= 293,6 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 10,2 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 33,16 mg/kg; Rat SC LD_{50}= 113 mg/kg. 6.* Strophadogenin*: Rat IP LD_{50} = 151,8 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 13,77 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 502,9 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 141,1 mg/kg. 7.* Adonivernith*: Rat IP LD_{50} = 256,6 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 1988 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 2914 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 2440 mg/kg. 8.* Phytosterin*: Rat IP LD_{50} = 896,7 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 5,876 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 1280 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 838,7 mg/kg. 9.* Orientin*: Rat IP LD_{50} = 659,5 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 1819 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 2754 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 1047 mg/kg. 10.* Isoorientine*: Rat IP LD_{50} = 682 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 1642 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 3837 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 2086 mg/kg.*

According to the results, all compounds belong to grades 3, 4 and 5 according to the classification of K.K. Sidorova

Conclusions. The obtained data on acute toxicity in rats was carried out in silico methods, which is more economically, ecologically and more humane than the classical method. The obtained values LD_{50} for rats will be used in the future to create new medical and cosmetic medicines.

Гладчук А.С.[1], Дубакова П.С.[1], Щепеткова К.М.[1], Степанов С.В.[1], Гафт С.С.[1], Суходолов Н.Г.[2,3], Батоцыренова Е.Г.[1], Александрова М.Л.[1], Краснов К.А.[1], Кашуро В.А.[1], Подольская Е.П.[1,3]

Определение жирных кислот в биологических образцах с использованием технологии Ленгмюра

[1]ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБУН «Институт аналитического приборостроения Российской академии наук», г. Санкт-Петербург, Россия.

Технология Ленгмюра, позволяет получать нерастворимые в воде мономолекулярные слои амфифильных молекул, к которым, в первую очередь, относятся жирные кислоты (ЖК), играющие важную роль во множестве метаболических процессов. Ранее нами была показана возможность анализа насыщенных ЖК в виде монокарбоксилатов бария методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ-МС) после растворения монослоев, полученных в установке Ленгмюра [1].

В данной работе мы предлагаем подход, в котором процесс формирования монослоев Ленгмюра переносится непосредственно на поверхность МАЛДИ мишени, что позволяет сократить и упростить пробоподготовку, а также значительно повышает чувствительность метода. При этом образование монослоя происходит в условиях, не приводящих к расщеплению липидов, следовательно, связанные ЖК не участвуют в формировании монослоя. Формирование монослоев осуществляется на капле водной субфазы (водный раствор ацетата бария с добавлением 2,5-дигидроксибензойной кислоты) объемом менее 1 мкл, нанесенной на пятно мишени. На поверхность капли наносят равный объем органического растворителя (гексан), содержащего ЖК, так, чтобы раствор стекал с поверхности водной капли. После высыхания органической фазы на поверхности пятна МАЛДИ мишени образуется монослой с упорядоченной структурой. После разрушения монослоя с помощью 90% водного ацетонитрила образец готов к МАЛДИ-МС анализу. Стоит отметить, что использование в качестве водной фазы раствора соли бария позволяет получать монослои, состоящие пре-

имущественно из монокарбоксилатов этого металла, а характерное изотопное распределение бария позволяет упростить идентификацию соединений, содержащих барий, в масс-спектрах. Для исследования параметров линейности и чувствительности метода была использована смесь пяти стандартов ЖК (лауриновая, тридекановая, миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая), растворенных в гексане. По результатам экспериментов со стандартами ЖК предел обнаружения составил 10^{-14} моль, линейный динамический диапазон – 10^4, при этом значения точности не превышали 2%, а прецизионности – 17%.

Разработанная методика была использована при исследовании хронического отравления крыс ацетатом ртути. В эксперименте белым беспородным лабораторным крысам массой 160-180 г в течение 1 месяца перорально вводили водный раствор, содержащий ацетат ртути в дозе 4 мг/кг. В плазме крови отравленных крыс (n=7) по сравнению с контрольной группой (n=7) были выявлены значимые ($p<0,05$) изменения относительной концентрации ряда ЖК: наряду с понижением содержания миристиновой, пентадекановой, пальмитолеиновой и других кислот наблюдалось повышение концентраций линолевой и арахидоновой кислот (статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Progenesis MALDI 1.2), что свидетельствует об изменении метаболизма ЖК, вызванным воздействием ртути.

Таким образом, в результате работы предложен новый подход к анализу ЖК методом МАЛДИ-МС для идентификации и относительной количественной оценки ЖК в биологических образцах различной природы. Методика отличается высокой чувствительностью, экспрессностью, простотой выполнения анализа и интерпретации результатов. Предложенный подход может быть использован при фармакокинетических исследованиях и для разработки новых методик диагностики заболеваний.

Литература

1. Podolskaya, E.P. et al. Mendeleev Commun. 2018, 28 (3): 337-339.

Городецкая И.В., Гусакова Е.А.

Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в ограничении интенсивности протеолиза и перекисного окисления липидов при стрессе

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

Известно защитное действие йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) при стрессе. С учетом доказанного значения активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и протеолиза в патогенезе стрес-

сорного повреждения, цель нашей работы – изучить влияние ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы и интенсивность ПОЛ в печени и крови при эмоциональном стрессе.

Материалы и методы исследования. Опыты поставлены на 72 беспородных белых крысах-самцах. Экспериментальный гипотиреоз вызывали внутрижелудочным введением в 1% крахмальном клейстере мерказолила (25 мг/кг 20 дней). L–тироксин вводили в дозах (1,5–3,0 мкг/кг 28 дней), не влияющих на концентрацию ЙТГ в крови, частоту сердечных сокращений, прирост массы тела, т.е. близких к физиологическим. Стресс моделировали по методике «свободное плавание в клетке» (СПК) в течение 1 часа. Состояние системы протеолиза оценивали по трипсиноподобной активности (ТпА), активности α1-антитрипсина (α_1-АТ) и α2-макроглобулина (α2-МГ) по методу Карягиной И. Ю. и др. (1990). Состояние ПОЛ изучали по концентрации диеновых коньюгатов (ДК) (по И. Д. Стальной, 1977) и малонового диальдегида (МДА) (по И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили, 1977). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0».

Результаты. СПК вызывал повышение ТпА в печени и крови на 23 и 33% ($p<0,01$), активности α1-АТ в печени и α2-МГ в крови на 24 и 28% ($p<0,01$). Активность α2-МГ также в печени, напротив, снижалась на 13% ($p<0,01$). Уровень ДК и МДА в печени увеличивался на 35 и 37% ($p<0,01$), в крови на 27 и 30% ($p<0,01$). Введение мерказолила приводило к снижению ТпА в печени и крови на 12 и 24%, активности α_1-АТ и α_2-МГ в печени на 13 и 11%, в крови на 12 и 17% ($p<0,05$), содержания ДК в крови и печени на 12 и 14% ($p<0,01$), МДА на 22 и 26% ($p<0,01$). Несмотря на угнетение самим мерказолилом интенсивности протеолиза и ПОЛ, после СПК у гипотиреоидных животных по сравнению с аналогичным воздействием у эутиреоидных крыс происходила более значительная активация протеолиза и ПОЛ. По сравнению с указанной группой в печени и крови были выше: ТпА на 5 и 9% ($p<0,05$), степень прироста ДК на 10 и 23%, МДА – на 4 и 5%. Активность α1-АТ и α2-МГ, напротив, была существенно меньше: в печени на 63 и 15% ($p<0,01$), в крови на 28 и 64% ($p<0,01$). Введение L-тироксина в малых дозах не повлияло на изученные нами показатели протеолиза и ПОЛ. После СПК у животных, получавших L-тироксин, ТпА в печени и крови, хотя и увеличивалась, как в группе «Стресс», но значительно менее выражено, вследствие чего ее величина была меньше на 13% ($p<0,05$) и 17% ($p<0,01$). С этим связана и более низкая активность ингибиторов протеиназ – α1-АТ в печени и α2-МГ в крови (на 12% ($p<0,05$) и 14% ($p<0,01$)). Активность α2-МГ

в печени и α1-АТ крови, напротив, была выше на 20 и 13% ($p<0,01$). Содержание изученных продуктов ПОЛ у животных, получавших L-тироксин перед СПК, повышалось менее существенно по сравнению с крысами, которым не вводили L–тироксин: ДК и МДА в печени на 17 и 12% ($p<0,01$), в крови на 11 и 8% ($p<0,01$).

Выводы. Стресс вызывает стимуляцию протеолиза в печени и крови, в ответ на которую изменяется активность протеиназных ингибиторов в печени (α1-АТ повышается, α2-МГ снижается) и крови (α2-МГ увеличивается), а также интенсификацию ПОЛ, приводящую к увеличению концентрации ДК и МДА. Экспериментальный гипотиреоз per se вызывает уменьшение протео- и антипротеолитической активности, интенсивности ПОЛ, однако определяет более выраженную стимуляцию протеолиза в печени и крови, обусловленную падением активности ингибиторов протеиназ, и активацию ПОЛ при стрессе. Последний механизм включает «порочный круг» поскольку продукты ПОЛ вызывают повреждение целостности лизосомальных мембран, нарушение структуры белков и увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клетки, что активирует протеолитические ферменты. Разрушение структуры мембран, в свою очередь, дезинтегрирует структурный антиоксидант, что активирует ПОЛ. Введение L-тироксина в малых дозах само по себе не влияет на систему протеиназы/ингибиторы и ПОЛ, но в условиях стресса лимитирует увеличение ТпА в печени и крови в результате стимуляции активности ингибиторов протеолитических ферментов и ограничивает интенсификацию ПОЛ.

Реализация указанных механизмов может быть связана с фундаментальным действием ЙТГ на геном, приводящим к стимуляции синтеза высокоспецифических клеточных белков, в том числе ферментов, участвующих в регуляции активности протеолиза и ПОЛ.

Горшков Д.А., Захаров И.С., Хусаинова А.М., Глубокова М.Н., Кривопалова М.А.

Препарат на основе пелоидов: диализ, спектрофотометрия

Самарский Государственный Медицинский Университет, г. Самара, Россия.

Проницаемость мембран различного типа является важным показателем биодоступности и, следовательно, терапевтической активности лекарственных препаратов. Гуминовые вещества низкоминерализованных иловых сульфидных грязей обладают выраженной репаративной активностью, связанной с улучшением кровотока в тканях, стимуляцией обменных процессов, активизацией грануляции и эпителизации [1]. Исследование гуминовых веществ сталкивается с существен-

ными трудностями, которые определяются нерегулярностью их строения, высокими значениями молекулярных масс, поли-, гетерофункциональностью. Информация о транспорте гуминовых веществ пелоидов через биомембраны в литературе практически отсутствует [2]. Однако, сведения о способности гуминовых препаратов к диализу необходимы для создания лекарственных средств природного происхождения.

Цель. Исследование проницаемости препарата гуминовых веществ пелоидов через мембраны животного происхождения.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явился препарат, полученный из спиртовой вытяжки пелоидов низкоминерализованных иловых сульфидных грязей санатория «Сергиевские минеральные воды». В качестве биологической мембраны использовали фрагменты кишечной стенки домашнего быка. Биодоступность определялась в условиях максимально приближенных к человеческому организму путем термостатирования 5 серий диализаторов раствора препарата с концентрацией 0,1% (масс.) при 37^0С, значении кислотности 8,2 в течение 1 часа. Содержание препарата в элюенте определялось по предварительно полученному калибровочному графику на приборе СФ-56 с толщиной кюветы 20 мм при длине волны 400 нм.

Результаты. На основании экспериментальных значений средней массовой доли препарата в элюенте был рассчитан удельный коэффициент диализа, вычисленный как отношение разности концентраций препарата до и после диализа к концентрации исходного раствора с учетом площади мембраны. Коэффициент диализа препарата составляет ε=3,6%.

Выводы. По результатам работы можно сделать вывод о достаточно высокой проницаемости препарата через кишечную стенку в слабощелочной среде. Это позволяет прогнозировать высокую репаративную активность различных лекарственных форм (растворов, суппозиториев, мазей) препарата, что имеет большое значение для лечения заболеваний кишечника.

Литература

1. Аввакумова, Н.П. Природа защитного действия гуминовых веществ различного генеза / Н.П. Аввакумова, М.А. Кривопалова, А.В. Жданова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, № 1-8. С. 2104-2107.

2. Аввакумова, Н.П. Технологические аспекты гуминовых пелоидопрепаратов / Н.П. Аввакумова, М.Н. Глубокова, М.А. Кривопалова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 15, №3 (3). С. 1160-1162.

Гросу В.В.

Диагностическое значение тропонина I в оценке тяжести течения хронической сердечной недостаточности

Кишиневский государственный университет медицины и фармации имени Николая Тестемицану, г. Кишинев, Молдова

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин смертности при ишемической болезни сердца у взрослого населения и сопутствует врожденной и приобретенной сердечно-сосудистой патологии у детей и подростков. Биихимические маркеры составляют основную часть интегративной неинвазивной диагностики в кардиологии. В последние годы важное значение уделяется разработке новых лабораторных биомаркеров для неинвазивной диагностики, контроля терапии и прогнозирования при ХСН. Благодаря высокой чувствительности и кардиоспецифичности сердечные Тропонины Т и Тропонин I считаются «золотым стандартом» в биохимической диагностике острой и хронической ишемии миокарда. Определение сывороточной концентрации Тропонина I у больных ХСН является новым высокочувствительным диагностическим тестом прогнозирования и течения основного заболевания.

Цель исследования. Оценить изменения биохимического маркера Тропонина I в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных миокардитами.

Материалы и методы. В исследование были включены 78 больных миокардитами, осложненными ХСН (средний возраст 14,6 ±1, 6 лет), которые были разделены на 2 группы, различающиеся по приему медикаментозной терапии – 1-ю группу составили 38 больных, находящихся на монотерапии ингибиторами АПФ, 2 – группу составили 40 больных, получающих комбинированное лечение ингибиторами АПФ и диуретиком. Статистический анализ проводили при помощи пакета программы „Statistica”, версия 6,0, включал критерий *t Стьюдента*, статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для определения нормальных гемодинамических и биохимических показателей обследовано 56 соматически здоровых подростков (контрольная группа). Тропонин I определяли иммуноферментным методом с использованием тест - системы *Status Firs* Tn I с помощью анализатора DX Press Reades с использованием биотинизированных/стрептовидина антител Tn I, с учетом его молекулярной массы 24 kDa.

Результаты исследования. У больных ХСН вторичной миокардитам были определены высокие концентрации уровня Тропонина I в сыворотке крови при первичном обследовании и подтверждении диагноза в 1-ой группе 1,34±0,3 нг/мл, по сравнению с контролем ($p<0,001$) и во

2-й группе 1,52±0,2 нг/мл, по сравнению с контролем (p<0,001). В динамике через 6 месяцев было выявлено уменьшение концентрации этого биомаркера в сыворотке крови до 0,03±0,01 нг/мл (p<0,01) и 0,01±0,01 нг/мл (p<0,01) в обеих группах, что коррелировало с положительной клинической динамикой заболевания и мониторингом назначенной медикаментозной терапии.

Выводы. Анализ концентрации Тропонина I в сыворотке крови больных хронической сердечной недостаточностью вторичной миокардитам позволил определить высокую диагностическую значимость этого биомаркера ишемии миокарда в эволюции осложнений и прогноза основного заболевания. Полученные данные подтверждают необходимость использования новых диагностических неинвазивных высокочувствительных тестов при ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у детей и подростков для определения правильной тактики лечения с целью предупреждения возможных осложнений и ранней сердечной смертности.

Гросу В.В.

Информативность провоспалительных биомаркеров при хронических дисфункциях миокарда

Кишиневский государственный университет медицины и фармации имени Николая Тестемицану, г. Кишинев, Молдова

Научные исследования последних десятилетий, которые определяют механизмы провоспалительного каскада в появлении хронических дисфункций миокарда продемонстрировали роль С-реактивного белка (СРБ) в качестве биомаркера «острой фазы» воспаления, продуцируемого в гепатоцитах, синтез которого индуцирован провоспалительными цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухолей – альфа и особенно интерлейкином-6). Введение комплексных методов биохимической ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы является важным критерием ранней диагностики поражений миокарда и эволюции признаков хронической сердечной недостаточности.

Цель исследования. Определение уровня сывороточного СРБ и цитоплазматического фермента лактатдегидрогеназы у больных хроническими дисфункциями миокарда.

Материалы и методы. В исследование были включены 52 больных с артериальной гипертензией, 32 парней и 20 девушек (средний возраст – 17,6±1,2 лет), которые были разделены на 2 группы, различающиеся по приему медикаментозной терапии. Состояние центральной гемодинамики изучалось с помощью эхокардиографического исследования, для определения диастолической дисфункции применяли тка-

невую допплерэхокардиографию. Статистический анализ включал критерий *t Стьюдента*, математические расчеты проводили при помощи пакета программы Statistica, версия 6,0. В плазме крови пациентов иммунохеми-люминесцентным методом с использованием автоматического анализатора «Immulite» (Siemens Medical Solutions Diagnostics, USA) определяли концентрацию С-реактивного белка (CRP). С точки зрения химического состава СРБ является пентамером, состоящим из 5 идентичных негликозилированных и нековалентно связанных субъединиц. По данным электронной микроскопии нативная молекула СРБ образует кольцеобразную дисковую структуру с циклической пентамерной симметрией, составленную из одинаковых субъединиц глобулярной формы. Максимальный диаметр молекулы СРБ равен 10 нм, диаметр субъединицы составляет 3.3 нм. Белки с подобной достаточно редкой структурой принадлежат к так называемому семейству пентаксинов.

Лактатдегидрогеназа – ЛДГ (L-лактат: NAD-оксидоредуктаза:) – гликолитический фермент, катализирует обратимую реакцию восстановления пировиноградной кислоты в молочную. Был использован унифицированный метод по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (Севела–Товарека). Принцип метода: L-Лактат под действием фермента сыворотки в присутствии NAD окисляется в пируват, который определяется по цветной реакции с 2,4-динитрофенилгидразином.

Результаты исследования. Определение активности цитоплазматического фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) предоставило увеличение сывороточной концентрации ЛДГ -521,49±18,13 МЕ/л в 1 группе с разностью значимости по сравнению с контролем ($p<0,001$) и 449,6±15,7 МЕ/л во 2-й группе ($p<0,001$) по сравнению с контролем и относительной регресией по сравнению с исходными данными ($p<0,001$) в динамике через 6 месяцев наблюдения. Активность СРБ исходно достигала уровня 3,32±0,4 Мг/л ($p < 0,001$) в 1-й группе и 2,86±0,4 UI/l во 2-й группе ($p<0,001$), а в динамике клинического наблюдения концентрация в 1-й группе относительно снизилась до 2,2±0,09 ($p<0,001$) и во второй группе достигла нормального уровня 0,45±0,17 Мг/л. В результате литературных данных фундаментальных исследований было установлено, что концентрация СРБ меньше 1 мг/л указывает на низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, учитывая референсные значения 0-1 мг/л. Уровень 1-3 мг/л – средний риск, больше 3 мг/л – высокий риск сосудистых осложнений у практически здоровых лиц и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В нашем исследовании у больных хронической сердечной недостаточностью отмечался средний и высо-

кий риск развития сосудистых осложнений, что является очень важным для подбора адекватного патогенетического лечения и длительного наблюдения.

Выводы. Анализ полученных данных установил, что клинико-биологические исследования провоспалительных биомаркеров и цитоплазматических ферментов у больных хроническими дисфункциями миокарда являются целесообразным ранним диагностическим критерием для определения активности воспалительного процесса миокарда. Эти биологические маркеры могут бить значимыми в прогнозе хронической сердечной недостаточности и определении функциональных гемодинамических расстройств.

Гросу В.В.

Кобальт-связывающая способность сыворотки крови как маркер ишемии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью

Кишиневский государственный университет медицины и фармации имени Николая Тестемицану, г. Кишинев, Молдова

В настоящее время среди имеющихся в распоряжении клиницистов методов кардиомониторинга при проведении наблюдения больных с сердечно-сосудистой патологией могут быть методы идентификации биохимических и молекулярных маркеров, которые чувствительны и специфичны для обнаружения ишемии миокарда. К числу наиболее изученных маркеров относиться ишемически модифицированный альбумин (ИМА), который считается одним из ранних маркеров ишемии миокарда, часто в отсутствии изменений ЭКГ.

Цель исследования. Определить информативную значимость ишемически модифицированного альбумина у больных миокардитами осложненных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование были включены 31 больных миокардитами, осложненными ХСН (средний возраст 16,2 ±1,2 лет), которые получали лечение ингибитором ангиотензин превращающего фермента и 25 здоровых подростков (контрольная группа) для определения биохимических показателей. Забор венозной крови производился при госпитализации больного и на 7 день. Из образцов крови получали сыворотку и замораживали при -20 °С до дня проведения анализа. Все биохимические анализы проводились в течение 2 ч после оттаивания образцов сыворотки. В исследуемых образцах сыворотки проводилось определение кобальтсвязывающей способности (КСС) по разработанному методу авторами Е.А. Литус, В.Г. Зайцев, О.В. Островский [1]. Метод основан на способности сывороточного альбумина

связывать Co2+ [2], при этом содержание свободных Co2+ можно определить по образованию окрашенного комплекса с дитиотрейтолом (ДТТ) [3]. Все статистические расчеты проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты: Средний уровень ИМА в сыворотке крови у больных миокардитами при поступлении составил 0,381±0,020 ммоль Co2+/мл, на 7-й день 0, 445±0,12 ммоль Co2+/мл. Это повышение было зафиксировано в течение короткого периода наблюдения. Таким образом, фактически определение содержания ИМА оценивается по степени снижения кобальт-связывающей способности (КСС) сыворотки крови. Мы полагаем, что динамика показателя, характеризующего выраженность ишемии миокарда, могла бы оказаться полезной в оценке течения тяжести основного заболевания.

Выводы: Мы считаем, что данный тест может использоваться для оценки вероятности развития ишемии миокарда у больных миокардитами. Использование биомаркера ишемически модифицированного альбумина является перспективным подходом к решению комплексных задач кардиомониторинга у больных хронической сердечной недостаточностью. Благодаря определению высокочувствительных и специфичных маркеров ишемии миокарда и кардиопротекции можно улучшить этапы ранней диагностики, лечения и реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Литус Е.А. Разработка протокола определения кобальт-связывающей способности крови / Е.А. Литус, В.Г. Зайцев, О.В. Островский // КЛД. – 2008. – № 9 – С. 51.

2. Островский О.В. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1. – С. 11–15. 3.

3. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V. A novel assay for cobalt-albuming binding and its potential as a marker for myocardial ischemia – a preliminary report / D. Bar-Or, E. Lau, J.V. Winkler // J. Emerg. Med. – 2000. – V. 19. – № 4. – P. 311–315.

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.

Тиреоидная и гипофизарно-надпочечниковая системы при эмоциональном стрессе

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

В связи с широким распространением патологии стрессорного генеза важной задачей современной биохимии является поиск факторов, ограничивающих реализацию стрессорного поражения. Известно значение глюкокортикоидов и йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) при стрессе, однако вопрос об их взаимоотношениях остается спорным.

Цель: изучить влияние изменения адрено-тиреоидного статуса на концентрацию йодсодержащих тиреоидных гормонов и кортикостероидов в крови при эмоциональном стрессе.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на 72 беспородных крысах-самцах. Стресс (С) моделировали по методике «дефицита времени» (ДВ) [Городецкая И.В., Гусакова Е.А., 2018]. Тиреоидный статус изменяли, с одной стороны, введением мерказолила (25 мг/кг 20 дней), с другой, L-тироксина в малых дозах (1,5-3 мкг/кг 28 дней). Гидрокортизон (50 мг/кг) вводили однократно за час до воздействия. Концентрацию гормонов в крови определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0».

Результаты. СДВ вызывает повышение концентрации кортикостероидов (К) (на 43%, $p<0,01$) и ЙТГ (T_3 на 18%, T_4 на 22%, T_3св на 30%, T_4св на 32%) и снижение уровня ТТГ на 36% ($p<0,05$).

Введение мерказолила приводит к падению содержания К на 14%, T_3 на 34%, T_4 на 37%, T_3св на 40%, T_4св на 39% и увеличению уровня ТТГ на 49% ($p<0,01$). СДВ у таких крыс не сопровождался увеличением концентрации К и ЙТГ, как у эутиреоидных. Поэтому по сравнению с группой «Стресс» их уровень был меньше: К на 65%, Т3 на 71%, Т4 на 68%, Т3св на 94%, Т4св на 99%, тогда как концентрация ТТГ больше на 72% ($p<0,01$).

Введение L-тироксина, не изменяющее уровень изученных нами гормонов per se, ограничивает его увеличение при стрессе: К на 22% ($p<0,01$), Т3 на 5% ($p<0,05$), Т4 на 8% ($p<0,05$), Т3св на 13% ($p<0,01$), Т4 св на 12% ($p<0,01$).

Введение гидрокортизона уменьшило сывороточную концентрацию T_3св и T_4св на 17% ($p<0,01$) и 22% ($p<0,05$). После СДВ уровень К в крови таких крыс увеличился на 46% ($p<0,01$), а ЙТГ не возрастал, а падал, вследствие чего был меньше по сравнению с группой «Стресс»: T_3 40%, T_4 на 45%, T_3 св 61%, T_4св на 60% ($p<0,01$).

Введение гидрокортизона гипотиреоидным животным вызвало повышение содержания К на 22% ($p<0,01$). После СДВ концентрация ЙТГ в крови существенно уменьшалась, поэтому по отношению к группам «Стресс» и «Гидрокортизон+стресс» были ниже: уровень Т3 в крови: на 81 и 41% ($p<0,01$), Т4 на 72 и 27% ($p<0,01$), Т3св на 109 и 38% ($p<0,01$), Т4 св на 105 и 45% ($p<0,01$), а содержание ТТГ – выше на 66 и 72% ($p<0,01$). Содержание К также было меньше на 38 и 44% ($p<0,01$).

Выводы. СДВ вызывает активацию гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем и (за счет срабатывания короткой петли обратной

связи) падение содержания ТТГ в крови. Экспериментальный гипотиреоз препятствует возрастанию уровня кортикостероидов в крови и определяет невозможность стимуляции функции щитовидной железы при стрессе за счет нарушения саморегуляторных взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Введение L-тироксина в малых дозах, само по себе не влияющее на концентрацию изученных нами гормонов, минимизирует ее возрастание при СДВ. Введение гидрокортизона per se незначительно подавляет функцию щитовидной железы и препятствует ее активации, как и стимуляции гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях стресса.

Таким образом, связь гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем при стрессе является двусторонней. Введение мерказолила устраняет увеличение уровня кортикостероидов при стрессе, а L-тироксин в малых дозах ограничивает его повышение в этих условиях. Введение гидрокортизона снижает концентрацию свободных фракций ЙТГ и определяет более низкое содержание всех их форм в условиях стресса, особенно у гипотиреоидных животных.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019-2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)»

Гусакова С.С., Амаэгбери Н.В., Семенкова Г.Н., Шадыро О.И.

2-Гексадеценаль регулирует функциональную активность нейтрофилов

Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

2-Гексадеценаль (2ГД) – ненасыщенный альдегид, который образуется в организме из сфингозин-1-фосфата (С1Ф) под действием фермента С1Ф-лиазы. Этот альдегид обладает биологической активностью, индуцируя апоптоз в таких клетках, как HEK293T, HeLa, NIH3T3 и клетки глиомы крысы С6. Изменение активности С1Ф-лиазы будет приводить к нарушению баланса С1Ф/2ГД, что может выражаться в изменении функций клеток, связанных с усилением либо подавлением пролиферации. Ранее нами и другими авторами был установлен неферментативный путь образования 2ГД в результате свободнорадикальной деструкции ряда сфинголипидов при действии γ- и УФ-излучения, а также в модельных и клеточных системах в условиях формирования оксидативного стресса, обусловленного гиперпродукцией $HOCl/OCl^-$. Основным источником хлорноватистой кислоты в организме является

миелопероксидаза нейтрофилов, стимулированных к фагоцитозу. Поскольку сфинголипиды входят в состав плазматических мембран различных типов клеток, включая эритроциты и фибробласты сосудистой стенки, мы предположили, что нейтрофилы могут быть мишенью 2ГД при оксидативном стрессе. В связи с этим, изучение механизмов влияния 2ГД на функции нейтрофилов является актуальным.

Нейтрофилы выделяли из крови здоровых людей в градиенте плотности гистопак-1077. Выживаемость клеток после выделения и воздействия на них 2ГД определяли с использованием пропидиум йодида. Генерацию активных форм кислорода и хлора (АФКХ) нейтрофилами изучали методом люминолзависимой хемилюминесценции на хемилюминометре БХЛ-1(Минск, Беларусь). Клетки стимулировали к фагоцитозу адгезией к поверхности стекла и действием fMLP. Вклад НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы в образование АФКХ выявляли с помощью специфических ингибиторов этих ферментов: дифениленiодония хлорид и гидразид 4-аминобензойной кислоты. Митохондриальный мембранный потенциал оценивали с использованием флуоресцентного зонда JC-1 ($\lambda_{возб}$=490 nm, $\lambda_{фл}$=530, 590 nm) на спектрофлуориметре SM2203 (Solar, Беларусь). Апоптоз исследовали на проточном цитометре BD FACSCanto II (Becton Dickinson, USA) с применением Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit Trevigen (Gaithersburg, MD, USA).

Установлено, что 2ГД в зависимости от концентрации способен изменять продукцию АФКХ в стимулированных к фагоцитозу нейтрофилах: 0,35 μM вызывают увеличение, а 3,5 μM – дозозависимое снижение генерации активных интермедиатов кислорода и хлора. Наблюдаемые эффекты не связаны с цитотоксическим действием этого альдегида. В повышающий эффект, обусловленный действием 2ГД, вносят основной вклад НАДФН-оксидаза и миелопероксидаза этих клеток. Действие 2ГД на клетки сопровождается значительным и зависимым от концентрации альдегида уменьшением митохондриального мембранного потенциала. Инкубирование нейтрофилов с 0,35 μM 2ГД в течение 4 ч не влияет на апоптотические процессы в этих клетках. В то же время, обработка нейтрофилов 35 μM 2ГД приводит к снижению количества живых клеток, а также клеток в стадии раннего апоптоза до 17,8±3,5 % и 11,9±2,7 % соответственно. В этом случае основная часть популяции нейтрофилов (67,7±4,1 %) находится в стадии позднего апоптоза. С увеличением концентрации исследуемого альдегида до 100 μM практически все клетки (97,7±4,8 %) окрашиваются и Annexin V, и пропидиум йодидом, что свидетельствует о переходе нейтрофилов в стадию позднего апоптоза.

Таким образом, установлено, что 2ГД в микромолярных концентрациях регулирует функции нейтрофилов, стимулированных к фагоцитозу. Это выражается в изменении редокс-активности клеток и индуцировании апоптоза. Поскольку накопление этого альдегида связано с развитием оксидативного стресса, можно предположить, что 2ГД является эндогенным регулятором воспалительных реакций в организме.

Долматова В.В.

Убиквитин-подобные модификаторы протеолиза у человека и легочных пресноводных моллюсков

УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова», г. Витебск, Беларусь

Известны два основных типа протеолиза – АТФ-зависимый (убиквитин-зависимый) и АТФ-независимый. Во всех тканях живых организмов большая часть внутриклеточных белков деградируют при помощи убиквитин-зависимого пути. Деградация белков по убиквитин-зависи-мому пути включает в себя два этапа – ковалентное присоединение к субстрату полиубиквитиновой цепочки и деградацию помеченного белка 26S протеасомой с высвобождением свободного убиквитина. [1, 2]. После открытия убиквитина было найдено несколько родственных белков, которые группируются на 2 семейства: белки с убиквитин-подобным доменом (***UDP***) и убиквитин-подобные модификаторы (***Ubl***). Последние не только гомологичны убиквитину по аминокислотной последовательности и пространственной структуре, но и имеют С-концевой остаток Gly, при помощи которого они могут формировать конъюгаты с белками [1].

Целью работы был сравнительный анализ некоторых убиквитин-подобных белков семейства ***Ubl*** у моллюсков и человека.

Материал и методы: поиск и отбор нуклеотидных последовательностей, кодирующих белки человека, осуществлялся на сервере https://www.ensembl.org; поиск гомологичных последовательностей для моллюсков осуществлялся на сервере https://www.ncbi.nlm.nih.gov при помощи ресурса BLAST.

Для обоснования использования легочных пресноводных моллюсков с целью получения ферментов, в частности, ферментов протеолиза, были оценены параметры сходства убиквитин-подобных белков человека и моллюсков. При сравнительном анализе убиквитин-подобных белков человека и моллюсков *Biomphalaria glabrata* и *Lymnaea stagnalis* были установлены следующие уровни гомологии. Для моллюска *Biomphalaria glabrata*: ***SUMO*** (*Small ubiquitin-like modifier*) вовлечен в регуляцию различных клеточных процессов, таких как: ядерный транспорт, транскрипция, репарация и репликация ДНК, апоптоз и ста-

билизация белков, у позвоночных обнаружено 4 гомологичных гена – *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3*, *SUMO4*; также как и убиквитинирование, присоединение SUMO к субстрату – сумоилирование (sumoylation) – происходит через образование изопептидной связи между С-концевым остатком Gly в молекуле SUMO и ε-аминогруппой остатка Lys в молекуле субстрата – гомология по аминокислотной последовательности для *SUMO2* 33,33 % и для *SUMO3* 34,62 %; последовательностей *SUMO1* и *SUMO4* не обнаружено; ***NEDD8*** (*Neuronal-precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8*) – подавляет экспрессию набора генов в предшественниках нервных клеток во время развития мозга – гомология по аминокислотной последовательности 92,42 %; ***ISG15*** (*IFN-stimulated gene 15*) – вовлечен в регуляцию иммунного ответа, клеточный рост и дифференцировку – гомология по аминокислотной последовательности 32,69 %; ***GABARAP*** – является ортологом Atg8 (*Autophagy*), у млекопитающих этот модификатор вовлечен в регуляцию аутофагии при нейродегенеративных, нервно-мышечных и онкозаболеваниях, бактериальных и вирусных инфекциях – гомология по нуклеотидной (77,81 %) и аминокислотной (94,83 %) последовательностям; ***FAT10*** (*F-adjacent transcript-10*) – белок кодируется геном главного комплекса гистосовместимости и индуцируется TNFα и γ-интерфероном, состоит из 2-х убиквитин-подобных доменов, один из которых может напрямую связываться с 26S протеасомой и опосредовать убиквитин-независимую деградацию белков – гомология по аминокислотной последовательности 31,65 %; ***UFM1*** (*Ubiquitin-fold modifier-1*) – биологические функции этой модификации пока не установлены – гомология по нуклеотидной (82,51 %) и аминокислотной (89,41 %) последовательностям; ***URM1*** (*Ubiquitin-related modifier-1*) – ковалентно конъюгирутся через изопептидную связь с остатками лизина целевых белков – гомология по аминокислотной последовательности 64,36 %. Для моллюска *Lymnaea stagnalis*: была найдена только одна аминокислотная последовательность, которая при парном выравнивании давала процент сходства с несколькими модификаторами – **NEDD8** (55,71 %), **ISG15** (33,33 %), **FAT10** (31,34 %).

Таким образом, подтвержден эволюционный консерватизм протеолитических ферментов, что позволяет использовать легочных пресноводных моллюсков с целью получения ферментов.

Литература

1. Сорокин А.В. Протеасомная система деградации и процессинга белков / А.В. Сорокин, Е.Р. Ким, Л.П. Овчинников // Успехи молекулярной биологии. – 2009. – Т. 49. – С. 3-76.

2. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах // Цитология. 2010. – Т. 52, №4. – С. 277-300.

Долматова В.В., Семенов И.О.

Оценка сходства внутриклеточных протеолитических ферментов человека и легочных пресноводных моллюсков

УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова», г. Витебск, Беларусь

В настоящее время считается установленным, что протеолитические ферменты являются весьма консервативными и эта система регуляции сформировалась на уровне первичных клеток. Эволюционным источником многих пептидаз высших эукариот являются пептидазы прокариот. В процессе эволюции совершенствовались эндосомно-лизосомальная система и действующие в цитоплазме и ядре клетки убиквитин- и АТР-зависимая (протеасомная), а также кальций-зависимая (кальпаиновая) системы [1].

Целью исследования было установление сходства внутриклеточных протеолитических ферментов человека и легочных пресноводных моллюсков.

Материал и методы: поиск и отбор нуклеотидных последовательностей, кодирующих белки человека, осуществлялся на сервере ENSEMBL; поиск гомологичных последовательностей для моллюсков осуществлялся на сервере NCBI при помощи ресурса BLAST; описание белков для человека было взято с ресурса UNIPROT; парное выравнивание и сравнение последовательностей человека и моллюсков выполнено в программе MEGA5.2; построение 3D-структур ферментов для моллюсков выполнялось на сервере SWISS-MODEL по шаблону 3D-структуры ферментов человека, найденных в банке данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот RSCB.

Для обоснования биомедицинского использования моллюсков в качестве модельных организмов в исследовании фармакодинамики регуляторов системы протеолиз-антипротеолиз были оценены параметры сходства протеолитических ферментов человека и моллюсков. При сравнительном анализе протеолитических ферментов человека и моллюска Biomphalaria glabrata были установлены следующие уровни гомологии: Prolyl oligopeptidase (КФ 3.4.21.26) представляет собой цитозольную сериновую пептидазу, которая расщепляет пептидную связь С-концевого пролина – гомология 66%; ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit – входит в состав высокоактивной сериновой эндопептидазы Clp (КФ 3.4.21.92) – гомология 68%; Furin - КФ 3.4.21.75 – сериновая протеаза клеток животных, расположенная в аппарате Гольджи, напоминает бактериальный протеолитический фермент субтилизин, гомология 69%; Signal Peptide Peptidase – внутримембранная аспартил-протеаза, расщепляющая остаточные сигнальные пептиды,

оставшиеся в мембране после действием сигнальной пептидазы, гомология 67%; Aminopeptidase B (КФ 3.4.11.2) – фермент класса гидролаз, катализирующий отщепление от пептидов N-концевые α-аминокислотные остатки, а также гидролиз α-амидов аминокислот, гомология 66%; Leucyl aminopeptidases (cytosol aminopeptidase, КФ 3.4.11.1) – ферменты, которые преимущественно катализируют гидролиз лейциновых остатков на N-конце пептидов и белков, гомология 66%; Thimet oligopeptidases (КФ 3.4.24.15), известные как TOPs, являются металлопептидазами и у животных они участвуют в деградации пептидов – брадикинина, нейротензина, ангиотензина I и пептида Aβ, гомология 66%; Ubiquitin conjugating factor E4 B-like (КФ 6.3.2.19), конъюгирующие убиквитин ферменты, также известные как ферменты E2, гомология 72%; Ubiquitin conjugating factor E2 W-like, гомология 75%; Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L5, гомология 72%; Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5, гомология 76%. Анализ 3D-структуры проанализированных клеточных протеолитических ферментов человека и моллюска показал высокое сходство конфигурации и дизайна доменов, что может свидетельствовать о выполнении ими однотипных функций.

Таким образом, подтвержден эволюционный консерватизм протеолитических ферментов, что позволяет использовать легочных пресноводных моллюсков в качестве модельных организмов для исследования регуляции протеолиза в тканях человека

Литература

1. Сорокин А.В. Протеасомная система деградации и процессинга белков // А.В. Сорокин, Е.Р. Ким, Л.П. Овчинников // Успехи молекулярной биологии. – 2009. – т. 49. – С. 3-76.

Драбовский В.С. Челишвили А.Л.

Биомеханические возможности кожи живота при разных деформационных нагрузках

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Математический анализ - объективный метод планирования пластических операций, который влияет на косметический результат лечения. Искусство хирургии от врача требует владеть техническими навыками, основанными на знании биоматериала и биомеханических свойств тканей: физиологических и патологических. Для пластического хирурга важны такие механические свойства кожи как: сократимость и растяжение, исследованию которых посвящено исследование.

Цель. Исследовать биомеханические парараметры кожи живота при разных деформационных загрузках.

Материалы и методы. Исследования проводились на образцах интраоперационно взятой кожи 40 пациентов (36,8 ± 7,9 лет) при абдоминопластике. Мобилизировали прямоугольные кожно-жировые лоскуты 4,0*1,0 см., ориентированные кранио-каудально из эпи- и гипогастральной области, после чего измеряли длину и ширину образцов, вычисляли площадь лоскута до и после в % от начальной величины. Далее кожу отделяли от гиподермы и проводили аналогичные измерения. Границы пластической деформации вычисляли методом определения разницы показателей. После определения величин пластической деформации измеряли угол между продольной осью лоскута и предварительно нанесенной на нее вертикальной линии - таким образом получали значение экспериментального ротационного угла. Затем исследовали материал на деформационной установке МРК-1 на предмет сверхдеформативных характеристик. С целью анализа данных, полученных в ходе исследований, строили графики зависимости «напряжение - натяжение».

Результаты. Анализ границ упругости исследуемых образцов позволил нам сделать вывод, что кожа эпигастральной области в среднем выдерживает более высокие нагрузки, чем кожа гипогастрия (19,2 ± 1,3 МПа и 12,8 ± 1,3 МПа; при p = 0,001).

Выявлена отрицательная связь между возрастом и значениями терминальной деформации (R = -0,74; p = 0,01) а также слабая корреляционная связь силы деформационной нагрузки с полом (r = 0,27; p = 0,01) и конституцией туловища (r = 0,34; p = 0, 01).

При анализе показателей деформации и релаксации, установлена отрицательная корреляция между релаксацией кожи гипогастрия и ее терминальной деформацией. (r Спирмена - 0,38; p = 0,031). Следовательно, чем лучше кожа сокращалась, тем хуже она растягивалась. Учитывая полученные данные, создана математическая модель деформации и релаксации тканей передней брюшной стенки, согласно которой больший объем пластической деформации имели образцы пациентов долихоморфного и мезоморфного телосложения, что позволяет предположить способность выдерживать большую величину тканевого напряжения без необратимых структурных изменений кожи.

На основании исследования ротационных углов кожно-жировых лоскутов, установлены оптимальные углы перераспределения напряжения кожи живота в послеоперационном периоде в зависимости от типа телосложения. Тракция верхнего горизонтального лоскута при мобилизации и ушивании операционной раны должна осуществляться под углами 57-62° у мужчин, и 61-69° у женщин с долихоморфным строением тела, 51-58° у мужчин, и 54-61° у женщин с мезоморфным тело-

сложением, и 44-59° у мужчин, и 49-64° у женщин с брахиморфной формой туловища.

Выводы. Экспериментально доказаные пределы ротационных углов необходимо учитывать при осуществлении тракции и фиксации кожно-жировых лоскутов в пределах пластической деформации для оптимизации направления векторов при перераспределении напряжения с созданием оптимального тканевого давления. Ткани разных топографо-ана-томических областей живота имеют различные объемы пластической деформации. Во всех анатомических зонах наблюдается зависимость пластической деформации от формы туловища, возраста и пола, что необходимо учитывать при подъеме и мобилизации кожно-жировых лоскутов в пластической, косметической и реконструктивной хирургии.

Дребенкова И.В.[1], Шевчук Л.М.[2]

Применение спектрометрических методов для исследования содержания микроэлементов в биосубстратах детей с костной патологией

[1] РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь
[2] УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

С каждым годом интерес к применению разнообразных аналитических методов в биомедицинских исследованиях возрастает. Большую практическую значимость в области медицины приобрели нашедшие широкое применение в различных областях науки и техники спектральные методы анализа.

Одним из перспективных направлений применения спектрального анализа в медицине является исследование концентраций микроэлементов в биосубстратах человека, по которым можно диагностировать состояние организма в целом.

Широкий ряд научных работ посвящен вопросам обмена микроэлементов при различных физиологических и патологических состояниях организма. Однако, информация о концентрации микроэлементов в биосубстратах при норме и патологии, в том числе костной системы, весьма противоречивы.

Таким образом, исследование содержания микроэлементов в биосубстратах пациентов с костной патологией спектральными методами носит весьма актуальный характер.

Цель настоящей работы – применение метода атомно-эмиссионной спектрометрии для оценки содержания микроэлементов в сыворотке

крови у пациентов с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследований являлись биосубстраты, а именно сыворотка крови детей с тяжелыми врожденными повреждениями позвоночника. Образцы сыворотки крови отобраны у детей с костной патологией и представлены РНПЦ травматологии и ортопедии г. Минска.

Для оценки содержания микроэлементов в сыворотке крови у пациентов с костной патологией использовали широко применяемый для диагностики в клинической и экспериментальной медицине метод атомно-эмиссионной спектрометрии. Определение содержания микроэлементов в биосубстратах с помощью метода атомно-эмиссионной спектрометрии продемонстрировано на примере селена.

Результаты. Процедура пробоподготовки исследуемых биосубстратов выполнена общепринятым методом «мокрого озоления» в установке микроволнового разложения.

Исследование содержания микроэлемента селена в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными повреждениями позвоночника проведено выбранным спектрометрическим методом с оптимальными для получения достоверных результатов параметрами условий проведения измерений.

После обработки полученных результатов статистическими методами установлено, что содержание микроэлемента селена в сыворотке крови детей с костной патологией составляет, мкг/л: 0,001–52,26, медиана – 14,65, 25–75 % перцентиль – 6,77–25,06.

По сравнению с условной нормой содержание селена в исследуемой сыворотке крови детей значительно ниже, причем даже максимальное значение не достигает нижней границы референсного диапазона [1]. Следует отметить, что в 1/5 представленных образцов сыворотки крови детей с костной патологией при чувствительности данного метода присутствие селена не обнаружено.

Заключение. Таким образом, исследование микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника методом атомно-эмиссионной спектрометрии позволяет диагностировать микроэлементозы и проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на коррекцию минеральных нарушений.

Литература

1 Зубкова, Л. Л. Корреляционная взаимосвязь распределения селена в органах и тканях человека с показателями обмена веществ при различных патологических состояниях / Л. Л. Зубкова // Вестник Бурятского государственного университета. – 2009. – том 12. – С. 101-104.

Дубовская Л.В.[1], Камышников В.С.[2], Яковлев-Малых Н.Н.[2], Свиридов О.В.[1]

Инновационные технологий клинико-лабораторной диагностики острых форм ишемической болезни сердца

[1]УО «Институт биоорганической химии», г. Минск, Беларусь.
[2]ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь.

Патология сердечно-сосудистой системы, по данным Всемирной организации здравоохранения, является основной причиной летальных исходов во всём мире.

Благодаря успехам отечественной медицины за последние 10 лет смертность от болезней системы кровообращения (БСК) существенно снизилось (с 788,3 в 2006 г. до 693,7 в 2016 г. на 100 000 населения). Патология сердечно-сосудистой системы занимает первое место (55,2 %) по смертности и инвализации населения в Республике Беларусь в структуре всех болезней неинфекционного генеза.

Цель исследования. Создание реагентной базы определения плазматического ассоциированного с беременностью белка А в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин для высокочувствительной модельной иммунофлуориметрической тест-системы «ЛИФМА-ПАББ-А».

Материалы и методы. У мужчин и небеременных женщин плазматический ассоциированный с беременностью белок А (ПАББ-А) в норме определяется в концентрации ≈ 5 мМЕ/л. При различных формах ишемической болезни сердца содержание данного биохимического маркера в среднем выше в несколько раз. Поэтому задачей представленного исследования является разработка чувствительной тест-системы, позволяющей количественно оценивать уровень ПАББ-А в сыворотке крови человека в диапазоне от 1 до 200 мМЕ/л.

Результаты. Определение концентрации указанного белка проводят в одну стадию методом твердофазного лантанидного иммунофлуориметрического анализа (ЛИФМА-ПАББ-А) с использованием пары мышиных моноклональных антител (МАт), направленных к двум пространственно разобщенным антигенным детерминантам. При этом ПАББ-А взаимодействует по одному из двух эпитопов с МАт, модифицированным биотином (Бт) и биоспецифически адсорбированным на поверхности пластика, а по второму эпитопу – с детектирующим МАт, в структуру которого включен хелат иона Eu^{3+}. В результате происходит образование тройного комплекса Бт-МАт...ПАББ-А...Eu^{3+}-МАт. Несвязавшиеся компоненты удаляются шестикратным промы-

ванием. Последующее внесение усиливающего раствора, способствует высвобождению ионов Eu^{3+} из иммунного комплекса и образованию сильно флуоресцирующих хелатов с компонентами раствора. Интенсивность измеренной флуоресценции прямо пропорциональна количеству ПАББ-А в калибровочной пробе или исследуемой сыворотке. Обсчет полученных результатов производят, откладывая в логарифмическом масштабе по оси ординат полученные значения флуоресценции разрешенной во времени в относительных единицах, а по оси абсцисс – концентрации ПАББ-А мМЕ/л в калибровочных пробах.

Калибровочные пробы, которые поставляются в лиофилизованном виде, изготовлены с использованием ПАББ-А, выделенного методом аффинной хроматографии из ретроплацентарной сыворотки, чистота которого по данным СДС-электрофореза в восстанавливающих условиях составляет не менее 90%.

Оптимальный состав матрикса для калибровочных проб, буферных растворов для разведения конъюгата и промывания подтверждается тестами на линейность и открытие, в которых значения концентрации ПАББ-А, полученные в анализе не превышают теоретически рассчитанные более чем на 15 %. Коэффициент вариации значений содержания ПАББ-А в сыворотках крови с низким, средним и высоким уровнем определяемого белка не превышает 8 %.

Обнаружена высокая степень корреляции результатов, полученных с использованием разработанной модельной тест-системы и электрохемилюминесцентного набора реагентов «PAPP-A» фирмы «Roche» (коэффициент корреляции 0,93, сыворотки 20 пациентов с ИБС).

Выводы. Таким образом, представленная модельная тест-система «ЛИФМА-ПАББ-А» позволяет с высокой воспроизводимостью и точностью измерять концентрацию ПАББ-А в сыворотке крови в норме и при различных патологических состояниях у мужчин и женщин вне беременности с целью исследования содержания данного биохимического маркера и выяснения его прогностической значимости у пациентов с высоким риском развития острых форм ишемической болезни сердца.

Дудко А.В., Давидовский А. И., Вересов В. Г.

Структурный анализ проапоптотической регуляции tBid белками MTCH2 и MOAP-1

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,
г. Минск, Беларусь

В норме существует баланс между пролиферацией клеток и их гибелью, чаще всего осуществляемой в человеческом организме посред-

ством апоптоза. Нарушение этого баланса приводит к патологиям, таким как онкологические заболевания, или нейродегенеративные расстройства. Центральную роль в осуществлении пермеабилизации наружной мембраны митохондрий (ПНММ), ключевого события в митохондриальном апоптозе, играют белки семейства Bcl-2, включающие три подсемейства: проапоптотические Bax-подобные, антиапоптотические и BH3-only белки. Важнейшим из последних является Bid и его активная протеолизованная форма – tBid. Известно, что tBid активирует проапоптотические белки Bax и Bak, однако механизмы остаются неясными. Недавние результаты позволили предположить, что протеолиз Bid с образованием tBid в ответ на действие апоптотических стимулов происходит на наружной мембране митохондрий, когда Bid связан с белком наружной мембраны митохондрий MTCH2, а N-концевой участок Bid (nBid) удаляется посредством убиквитинирования. Образовавшийся комплекс MTCH2/tBid стабилизируется короткоживущим белком MOAP-1 [1], однако механизмы до сих пор не выяснены.

Целью исследования было установление структурных механизмов проапоптотической регуляции белка tBid белками MTCH2 и MOAP-1

Материалы и методы. Моделирование структур белков MTCH2 и MOAP-1 осуществляли, используя программу I-TASSER. Моделирование белковых комплексов осуществляли, используя комбинацию программ молекулярного докинга PIPER, GalaxyRefineComplex, ROSETTADOCK. Анализ интерфейсов осуществляли с помощью сервиса PPCheck и программы Rosetta3 InterfaceAnalyzer.

Результаты. Было установлено, что комплекс MTCH2/tBid обладает высокой геометрической и полярной комплементарностью к белку MOAP-1, обуславливая высокое сродство связывания этого белка с комплексом MTCH2/tBid. Точно также комплекс MTCH2/MOAP-1 обладает высокими геометрической и электростатической комплементарностями к белку tBid, и высокое связывающее сродство этого комплекса по отношению к tBid, что объясняет высокую степень рекрутирования tBid к наружной мембране митохондрий в присутствии MOAP-1 [1].

Выводы. Полученные структурные данные позволяют предположить двойственную роль MOAP-1 в осуществлении апоптоза. С одной стороны, он обеспечивает эффективное рекрутирование tBid к наружной мембране митохондрий, с другой стороны из-за подверженности MOAP-1 к убиквитинированию в условиях потери контакта с tBid, MOAP-1 способен быстро терять функции удержания tBid в связан-

ном состоянии с MTCH2, делая tBid компетентным для активации Bak и Bax.

Литература

1. Tan CT et al, MOAP-1 Mediates Fas-Induced Apoptosis in Liver by Facilitating tBid Recruitment to Mitochondria. Cell Rep. 2016 16(1):174-185

Дудун А.А.[1], Акулина Л.А.[2], Бонарцев А.П.[2], Бонарцева Г.А.[1], Воинова В.В.[2]

Исследование биосинтеза и физико-химических свойств бактериального альгината, как полимера для биомедицинского применения

[1]Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, г. Москва, Россия
[2]Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

В настоящее время использование биополимеров являются одними из самых приоритетных биомедицинских изделий при разработке сфер, композитов или скаффолдов для различных задач в области биомедицины, в особенности тканевой инженерии, или же при разработке медицинских средств контролируемого высвобождения. Альгинат относят к одному из биополимеров, главная особенность которого является гелеобразование в присутствие ионов кальция, такие гидрогели могут быть использованы в регенеративной медицине или как носитель для доставки биологически активных веществ (БАВ). Данный экзополисахарид имеет неразветленную структуру, состоящую из случайной последовательности маннуроновых и гулуроновых кислот. Альгинат формирует бактериальную капсулу, которая препятствует высыханию и играет роль защитного барьера для микробов от различных токсинов или тяжелых ионов металлов. Альгинат продуцируется бурыми водорослями, а также бактериями рода *Pseudomonas sp.* и *Azotobacter sp.*, но в отличие от водорослей, синтез бактериального альгината можно регулировать за счет различных условий культивирования. Также бактериальный альгинат имеет ацетилированные группы в положение О2 и О3 на маннуроновых остатках, что дает дополнительное преимущество в разработке биополимерных конструкций.

В настоящей работе был исследован биосинтез альгината бактериальным штаммом *Azotobacter agile 12*, а также его физико-химические свойства. Бактерии были выращены на жидкой среде Берка при трех различных уровнях аэрации: высокого, среднего и низкого уровня. Экзоальгинат, выделяемый бактериями *Az. agile 12* в среду, получали путем его осаждения из культуральной жидкости трехкратным объемом этанола. Капсулярный альгинат выделяли из клеточной биомассы

путем разрушения бактериальных капсул с помощью 1М раствора NaCl и 100 mM EDTA. Полученные результаты показали прямую связь между синтезом альгинатов (как экзоальгината, так и капсулярного альгината) и уровнем аэрации: чем выше концентрация молекулярного кислорода, тем больше бактерии продуцируют альгинатов. Были исследованы физико-химические свойства полученных альгинатов методами вискозиметрии, ИК-спектроскопии и реометрии. Максимальная молекулярная масса капсулярного альгината составила при среднем уровне аэрации 430 кДа, что в 2 раз больше по сравнению с другими вариантами опытов (макс. аэрация – 272 кДа, мин. аэрация - 208), молекулярная масса экзоальгинатов при всех уровнях аэрации была в диапазоне 100 кДа. Методом ИК-спектроскопии было определено соотношение маннуроновых к гулуроновым остаткам, составивших во всех вариантах опытов 70:30. Уровень ацетилирования полимеров не превышал 11.5%. Методом реометрии показано, что капсулярный альгинат формирует более жесткие гидрогели по сравнению с экзоальгинатом. Это может быть связано с тем, что молекулярная масса капсулярного альгината значительно выше экзоальгината. Данная особенность в биосинтезе *Az. agile 12* альгинатов, формирующих гидрогели разной плотности, может быть важна при создании различных биоинженерных конструкций для различных биомедицинских задач.

Данная работа была поддержана Российским Научным Фондом, проект № 17-74-20104.

Ерофеева А.-М.В.[1], Кодаленкова С.А.[1], Кузнецова Т.Е.[1], Рыжковская Е.Л.[1], Лисовская М.В.[2], Молчанова А.Ю.[1]

Оценка терапевтического действия N-ациламинокислот при экспериментальном аллергическом контактном дерматите у крыс

[1] ГНУ "Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь
[2] ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Аллергический контактный дерматит (АКД) является одной из наиболее распространенных профессиональных патологий, затрагивает 20 % взрослого населения и характеризуется длительной манифестацией симптомов и устойчивостью к традиционным методам лечения [1]. Одним из перспективных направлений в терапии АКД является разработка лекарственных средств на основе липидных сигнальных молекул, в частности N-ациламинокислот, которые, как показано в ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, обладают иммуномодулирующим, антиноцицептивным и регенерирующим действием [2]. Для наиболее успешной доставки указанных семейств липидных молекул целесооб-

разно применять липосомы в качестве нетоксичных биодергадируемых носителей гидрофобных и гидрофильных соединений [3]. Недостаток данных о терапевтических свойствах N-ациламинокислот в составе липосом при лечении заболеваний токсико-аллергенной природы вызывает необходимость изучения данного вопроса.

Цель. Оценить противовоспалительный и регенерирующий потенциал применения N-ациламинокислот в липосомальной форме на примере N-пальмитоил-γ-аминомасляной кислоты (PalGABA), N-пальмитоил-δ-аминолевулиновой кислоты (PalALA) и N-пальмитоилглицина (PalGly) при экспериментальном аллергическом контактном дерматите у крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнялось на 42 белых половозрелых крысах-самках линии Wistar массой 200,0-220,0 г. Все манипуляции с животными проводили согласно положениям, изложенным в Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (Страсбург, 1986). АКД у крыс вызывали путем трехдневной аппликации 5%-го спиртового раствора 2,4-динитрохлорбензола. Ежедневные аппликации PalGABA, PalALA и PalGly на очаги АКД применяли до полного видимого заживления кожного покрова. Пораженные участки ежедневно фотографировали, тяжесть кожных проявлений оценивали визуально по шкале [4], площадь очага поражения рассчитывали с помощью программы ImageJ (NIH, США). Оценка состояния пораженных участков эпидермиса и дермы проводилась гистологически. Влияние указанных веществ на интактную кожу крыс оценивалось на протяжении 14 суток.

Результаты. Ежедневные аппликации PalGABA ускоряли длительность заживления АКД в 1,5 раза ($p<0,005$), а также способствовали восстановлению дериватов кожи и гистоархитектоники эпидермиса и тормозили воспалительную реакцию. Препарат PalALA способствовал более быстрому устранению тяжести кожных проявлений АКД ($p<0,005$), не влиял на длительность заживления и не приводил к полному восстановлению эпидермиса, при этом сохранялась умеренная воспалительная реакция. PalGly не оказывал влияния на выраженность симптомов и длительность АКД.

Заключение. Препарат PalGABA обладает выраженным противовоспалительным и регенерирующим действием на все слои кожи. PalALA способствует устранению видимых проявлений АКД, однако на тканевом уровне оказывает слабое противовоспалительное и регенерирующее действие, а PalGly не влияет на течение АКД. Таким образом, разработка мазей на основе PalGABA в липосомальной форме является наиболее целесообразной в терапии АКД. Однако для полного понимания молекулярных механизмов разной выраженности терапевти-

ческого действия N-ациламинокислот при АКД необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Uter, W. et al. (2018) Contact Allergy: A Review of Current Problems from a Clinical Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 15, no 6, pp. 1108–1147.
2. Connor, M., Vaughan, C.W., Vandenberg, R.J. (2010) N-acyl amino acids and N-acyl neurotransmitter conjugates: neuromodulators and probes for new drug targets. *Br. J. Pharmacol.*, vol. 160 no 8, pp. 1857–1871.
3. Abu Lila, A.S., Ishida, T. (2017) Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 40, no 1, pp. 1-10.
4. Smirnov, V.S. Savateeva-Lyubimova T.N., Savateev A.V. (2013) Influence of combined drug of glycyrrhizinic acid and glutamyl-triptophan on the course of contact dermatitis in rats. *Vestnik dermatologii i venerologii*, no 5, pp. 124–131.

Yefremova U. P.

Alterations in the functional system of NO-synthase/arginase of spermatozoa in human subjects with different infertility forms

Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine

The precise biochemical mechanisms underlying the male infertility are not clearly understood. Altered NO production has also been implicated in the pathogenesis of the male infertility. It is derived from L-arginine by NO-synthases (NOS). It is known that reciprocal regulation of arginase and NOS in L-arginine-metabolizing pathways exists. The proper balance between NOS (oxidative L-arginine methabolism) and arginase (non-oxidative L-arginine degradation) activity (expression) is essential for maintenance of NO homeostasis. The present study was, therefore, designed to evaluate the changes in the activity of L-arginine metabolic enzymes – NOS and arginase in spermatozoa of patients with infertility.

This study involved 72 infertile men with different forms of pathospermia. Subjects were classified into 4 groups as having different forms of pathospermia. The control group consisted of 20 healthy men with somatic fertility, normozoospermia and confirmed parenthood.

Spermatozoa arginase activity was measured by determining levels of urea production and expressed as nmol urea per min per mg protein. Spermatozoa NOS activity assay was performed by monitoring the rate of conversion of L-arginine into citrulline. NOS activity was expressed as pmol citrulline/min per 1 mg of protein.

The enzymatic assay revealed significant difference in NOS and arginase activity in spermatozoa between patients with pathospermia and the control group. It was found that total NOS activity in patients with oligozoospermia, asthenozoospermia and oligoasthenozoospermia were greater than that in normozoospermic fertile men. The most expressed changes in total NOS activities were observed in patients with leukocytospermia. There was

a significant decrease in arginase activity in sperm cells of patients with pathospermia compared the control group. Therefore arginase/NOS ratio was significantly decreased in patients with pathospermia. It is of interest to note that the mentioned ratio was decreased over an order of magnitude in leukocytospermic patients relative to healthy controls.

It was found a reduced eNOS activity in patients with different forms of pathospermia relative to normozoospermic men, with no group difference in eNOS activity. At the same time sperm iNOS activity was increased significantly in the all group of patients with pathospermia as compared with the control group. It indicates overproduction of NO in sperm cells of pathospermic patients. Men with leukocytospermia were distinguished to have the most expressed iNOS activity. The iNOS/cNOS ratio was increased in patients with oligozoo-, asthenozoo-, oligoasthenozoospermia and leukocytospermia compared to normozoospermic men.

Thus, the decreased arginase/NOS ratio in pathospermic patients is largely due to the reduction of arginase activity and drastic activation of NOS, supporting their prominent role in the aetiology and/or pathophysiology of pathospermia. The decreased arginase activity most likely led to increased NO production in sperm cells. Depressed arginase activity might be related to the enzyme inhibition by nitrite, the major stable metabolite of NO. The most expressed changes in NO-synthase and arginase activity were observed in patients with leukocytospermia. This leads to the distruption of L-arginine metabolism. Drastically increased iNOS/cNOS ratio in patients with decreased fertility potential indicating predominance of iNOS.

Yefremova U. P., Fafula R.V.

The kinetic analysis of arginase hydrolyze of L-arginine in sperm cells of infertile men

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Novadays the infertility is a common problem for most developed countries. It affects 10–15% of couples globally and approximately up to 40–50% of infertility is caused by the male factor. According to the trends observed, this problem is predicted to increase.

Elucidation of the role of NO in the development of male infertility is actively studied. Arginase is a manganese metalloenzyme which converts L-arginine to L-ornithine and urea and reciprocally regulates NO production, by competing with NO-synthase for common substarte (L-arginine).

Arginase activity has been detected in spermatozoa and this study was designed to exploring the hydrolyze of L-arginine by arginase in sperm cells of infertile men.

The studied groups involved 16 infertile men with different forms of pathospermia and 10 fertile healthy individuals. Subjects were classified into three groups as having different forms of pathospermia (oligozoospermia, asthenozoospermia, oligoasthenozoospermia). Semen samples were examined for volume, sperm concentration, pH, morphology and motility according to the World Health Organization guidelines.

Spermatozoa arginase activity was measured by determining levels of urea production, which was determined in the supernatant spectrophotometrically by measuring absorbance at 520 nm. Arginase activity was expressed as nmol urea per min per mg protein.

Kinetic analysis of the enzyme reaction was performed in a standard incubation system with modified concentration of the substrate. The apparent affinity constant for L-arginine ($K_{L\text{-}Arg}$) and maximum reaction rate (V_{max}) were determined by Lineweaver-Burk plot {1/V; 1/[S]}.

Since arginase is an enzyme that hydrolyzes L-arginine, changes in its concentration in the incubation medium affect the rate of arginase reaction. The dependence of the arginase activity on the substrate concentration in the incubation medium was determined by the apparent affinity constant to the substrate $K_{L\text{-}Arg}$. For its determination L-arginine was added to the incubation medium in concentrations ranging from 10 to 150 mM (at constant concentration of $MnCl_2$ – 2 mM). We observed a monotonic increase in the enzyme activity of sperm cells obtained from both normo- and pathozoospermic samples reaching a plateau at 100 mM. The arginase activity in pathozoospermic samples was reduced in comparison with normozoospermic samples in the whole range of L-arginine concentrations. However, the maximal arginase activity was observed in presence of 100 mM L-arginine in incubation medium for both normo- and pathozoospermic samples.

The concentration curves {1/[S]; 1/[V]} differ by angle of inclination for normo- and pathozoospermic patients. Regarding the basic kinetic parameters of arginase of sperm cells of fertile and infertile men then the maximum rate of L-arginine hydrolysis for arginase of spermatozoa obtained from men with preserved fertility was 2.0, 1.8 and 1.9 times greater than this value for oligo-, astheno- and oligoasthenozoospermic samples respectively. However, affinity constants for L-arginine were not significantly differrent between fertile and infertile men.

Consequently, in patients with oligo-, astheno- and oligoasthenozoospermia, the inhibition of arginase activity in sperm cells occurs by non-competitive type, by reducing the reaction rate (value of V_{max} decreases). It is necessary notice that in this study we used permeabilized sperm cells in which the functioning of the enzyme corresponds to intact cells.

Жаворонок И.П.[1], Пехтерева Е.И.[1], Семёник И.А.[1], Лисовская М.В.[2]

Влияние N-ациламинов на репарацию трофических язв кожи экспериментальных животных

[1] ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь
[2]ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Введение. Репарация длительно незаживающих ран кожи – сложный и динамический процесс восстановления клеточных структур и слоев ткани. К новым веществам, способствующим улучшению процессов восстановления поврежденных тканей, можно отнести N-ациламины, которые в качестве универсальных тканеспецифических биорегуляторов вовлечены в контроль ряда физиологических функций и обладают протекторными и адаптогенными свойствами.

Цель исследования - изучить ранозаживляющее действие моноаппликаций пальмитоилэтаноламида (PEA), пальмитоилглицинамида (PalGly) и пальмитоил-L-серинамида (PalSer) в липосомах с фосфатидилхолином (ФХ) и сочетанного применения исследуемых субстанций и лекарственного препарата «Меколь» у экспериментальных животных с трофическими язвами.

Материалы и методы. Изучение ранозаживляющего действия ФХ (9,9 мкМ/мл), PEA (3,2 мкМ/мл), PalGly (2,6 мкМ/мл), PalSer (2,6 мкМ/мл) и меколя проводили у крыс линии Wistar (n=80) с экспериментальными трофическими язвами, которые формировали под общей анестезией посредством перерезки седалищного нерва справа с последующим введением в зону операционного поля 100 мкл 9%-й уксусной кислоты. Анализ динамики репарации ран осуществляли с использованием гистохимических и морфометрических методов. Мониторинг и аппликации веществ вели ежедневно до полного заживления трофических язв. Значимость отличий оценивали с помощью непарного двухвыборочного теста Стьюдента. Вывод о статистической значимости делали при $p<0,05$.

Результаты. После рассечения седалищного нерва наблюдалось побледнение кожных покров в области стопы и снижение температуры в области нижних конечностей. На 6-7 сутки в области голени и подошвенной части стопы отмечалась гиперемия, локальная гипертермия, отек и сильная болезненность, что подтверждалось отдергиванием конечности животным при прикосновении к ней, невозможностью наступать на поврежденную конечность, вокализацией. В центре участка поражения возникли очаги отслойки эпидермиса, что впо-

следствии приводило к дистрофическим изменениям кожи и гнойным выделениям из раны, что соответствовало второй фазе течения язвенного процесса – стадии дистрофических изменений, некроза, воспаления кожи и прилежащих тканей.

По результатам морфологического исследования состояние кожного регенерата в экспериментальных группах на 18-е сутки соответствовало фазе очищения язвы и регенерации. Происходило восстановление эпидермиса и замещение грануляционной ткани на волокнистую.

На 36-е сутки эксперимента кожный регенерат в экспериментальных группах по своим гистологическим характеристикам соответствовал четвертой фазе течения трофической язвы – эпителизации и рубцевания. Во всех группах сформировался рубец, гистологически в нем хорошо различим эпидермис и расположенная под ним собственно рубцовая зона, которая гомологична дерме и субдермальным слоям интактной кожи. В контрольной и экспериментальных группах рубец представлен грубой волокнистой соединительной тканью. По результатам морфометрического исследования скорость регенерации трофических язв в экспериментальных группах практически не отличается. Однако, в случаях сочетанного применения меколя с PEA, меколя с PalGly и меколя с PalSer отмечено более выраженное восстановление кожных производных: волосяных фолликулов, потовых и сальных желез.

Выводы. Таким образом, результаты проведенного экспериментального исследования свидетельствуют о наличии положительного действия на репаративные процессы при трофических язвах как моноаппликаций, так и сочетанного с меколем применения N-ациламинов в липосомальной форме. Однако выраженных различий в сроках заживления кожных ран после применения исследуемых субстанций не установлено.

Жидецкий А.В.[1], Бондарюк Е.В.[1], Качан А.В.[1], Круглик А.С.[2], Шманай В.В.[2], Шолух М.В.[1]

Получение флуоресцентно меченого рекомбинантного эфрина-А5

[1]Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь
[2]ГНУ «Институт Физико-органической химии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Эфриновые рецепторы и их мембраносвязанные лиганды эфрины играют важную роль во время эмбриогенеза, при росте аксонов и межклеточных взаимодействиях. В процессе канцерогенеза они участвуют в неоангиогенезе, метастазировании и инвазии опухолевых клеток. В связи с этим данная группа рецепторов и их лигандов представляет несомненный интерес в качестве объектов целевой терапии рака и па-

тогенезе тканей [1, 2]. Однако до настоящего времени изучение лиганд-рецепторного взаимодействия сдерживается отсутствием надежной и относительно простой системы детекции. Одной из таких систем может быть детекция переноса энергии между меченными разными флуоресцентными соединениями лигандом и рецептором при их взаимодействии. В связи с этим целью работы явилось получение конъюгата высокоочищенного лиганда эфрина-А5 с флуоресцентным красителем.

Рекомбинантный эфрин А5, входящий в состав фьюжн белка эфрин-А5–$(His)_6$–тиоредоксин (Trx), получали из телец включения после их интенсивной отмывки от примесей белков и нуклеиновых кислот. Тельца включения солюбилизировали в растворе с 50 ммоль/л Tris-HCl, pH 8 с 8 моль/л мочевиной. Осветленный центрифугированием солюбилизат наносили на колонку с Ni-сефарозой для связывания целевого белка. Элюировав фьюжн белок, проводили его сульфитолиз в течение ночи, добавляя к образцу Na_2SO_3. Затем добавляли тромбин из расчета 1 U на 0,5 мг фьюжн белка для удаления Trx-фрагмента. Разделение последнего и эфрина-А5 достигалось на Ni-сефарозе. Гомогенность препарата эфрина-А5 подтверждена электрофорезом в ПААГ.

Конъюгат с флуоресцентной меткой получали по реакции ацилирования ε-аминогрупп лизина в белке с помощью N-гидроксисукцинимидного эфира цианинового красителя Cy5. Так как высокая липофильность красителя приводила к денатурации эфрина А5, мы использовали водорастворимый аналог – сульфо-Cy5. Отделение конъюгата от сводного красителя проводили методом гель-фильтрации. Образование комплекса эфрин А5 - сульфо-Cy5 определяли по спектрам поглощения в УФ-видимой области.

Установлено, что молярный коэффициент экстинкции Cy5 в комплексе с эфрином при длине волны 655 нм составляет 250000 $см^2$/моль, а при длине волны 280 нм – 10000 $см^2$/моль.

Литература

1. Himanen J.-P., Nikolov D. Eph receptors and ephrins. // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2003. V. 35. P. 130 – 134

2. Pasquale E.B. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. // Nat. Rev. Cancer. 2010. V. 10. P. 165–180.

Захарова Н.В.[1], *Московских О.О.*[2], *Филиппов А.П*[1]

Водорастворимые гребнеобразные сополимеры хитозана с поли-N,N-диалкилакриламидами: молекулярные и гидродинамические характеристики, самоорганизация в растворах, термо- и pH-чувствительность

[1]ФГБУР «Институт высокомолекулярных соединений РАН», г. Санкт-Петербург, Россия
[2]Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна; высшая школа технологии и энергетики, г. Санкт-Петербург, Россия

Научная новизна работы определяется выбором объектов исследования. Основной цепью исследуемых полимеров является природный полисахарид – хитозан. Он характеризуется высокой адсорбционной способностью и биосовместимостью и является полиэлектролитом, что обусловливает его чувствительность к кислотности среды. Наличие гидроксильных групп практически в каждом элементарном звене первичной аминогруппы определяет его биологическую активность и позволяет модифицировать молекулу хитозана путем введения функциональных заместителей, в том числе длинных боковых полимерных цепей. Одним из востребованных полимеров является способный образовывать гидрогели N,N-диметилакриламид (ПДМАА). Благодаря гидрофильности и биосовместимости он находит широкое применение в медицинских и фармацевтических областях, включая контактные линзы и доставку лекарств. Особое место среди систем занимают термо- и pH-чувствительные привитые сополимеры на основе хитозана. Наиболее эффективный метод придания хитозану термо- и pH-чувствительности при сохранении его уникальных биохимических свойств – это прививка синтетических стимул-чувствительных полимеров, таких как поли-N,N-диэтилакриламид (ПДЭАА), к полисахаридной цепи.

Цель работы - установление влияния химического строения и состава привитых сополимеров, основной цепью которых является хитозан, а боковыми – полиалкилакриламиды ПДМАА и ПДЭАА, на конформацию макромолекул, на способность сополимеров к проявлению термо- и pH-чувствительных свойств и на характер процессов самоорганизации в буферных растворах при вариации температуры, концентрации и кислотности среды.

В настоящей работе исследованы новые привитые сополимеры хитозана с ПДМАА и с ПДЭАА. Методами статического и динамического светорассеяния и вискозиметрии исследованы буферные растворы

(pH = 1.68, 4.01, 5.50) сополимеров двух составов каждого строения. Определены молекулярные массы, гидродинамические радиусы R_h и радиусы инерции R_g, вторые вириальные коэффициенты A_2 и характеристические вязкости $[\eta]$ исходного хитозана и гребнеобразных сополимеров.

Изученные хитозаны с привитым ПДМАА имели достаточно высокие молекулярные массы (M_w = 401 и 708 kДа). Густоту прививки боковых цепей z* оценивали, сопоставляя экспериментальные значения ММ привитого сополимера, хитозана и боковых цепей ПДМАА. Показано, что оба образца привитых сополимеров имеют низкие плотности прививки боковых цепей: z* < 0.1.

В гребнеобразном сополимере хитозана с ПДЭАА (M_w = 950 kДа) только около 15% мономерных звеньев хитозана содержат боковые цепи, и полученный сополимер можно классифицировать как редкую полимерную щетку. Термо- и pH-чувствительное поведение его водных растворов исследовано методами светорассеяния и турбидиметрии на установке Photocor Complex в широком интервале температур (от 15 до 75°C) при варьировании концентраций сополимера от c = 0.01 до 0.4 г/дл и различным значением кислотности среды (pH=1.68, 4.01, 4.07, 5.80, 6.20). Определены температурные и концентрационные зависимости интенсивности рассеянного света I, оптического пропускания I^*, гидродинамических радиусов R_h рассеивающих объектов, а также вклад S_i каждого типа рассеивающих частиц в суммарную интенсивность светорассеяния. Полученные результаты имеют принципиальное значение для определения конкретных перспектив применения привитых сополимеров хитозана и поли-N,N-диэтилакриламида в биомедицинских приложениях, так как количественно описывают поведение их макромолекул в условиях, близких к физиологическим.

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

Использование ДНК технологий в молочном скотоводстве

[1]ФГБОУВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия
[2]Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства - обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра Казанский научный центр РАН, г. Казань, Россия

Особенности липидного обмена животных как показателя энергии роста имеют огромное значение в скотоводстве, и интенсивность метаболизма жиров оказывает существенное влияние на качественные характеристики животноводческой продукции. Одним из значимых по-

казателей продуктивности, характеризующим жировой обмен, является жирность молока.

Молоко и молочные продукты в пищевом балансе являются не только базовыми для большинства населения страны, но и с точки зрения полного набора необходимых питательных веществ и объемов потребления определяющими здоровье нации. Известно, что основными орудиями производства в животноводстве являются животные, от продуктивных возможностей которых в решающей степени зависит эффективность и конкурентоспособность отрасли. В связи с этим повышение генетического потенциала продуктивности является одним из важных факторов успешного развития животноводства. [1,2,3].

Целью исследований явилось молекулярно-генетическое тестирование коров по гену липидного обмена (LEP) с помощью ДНК-диагностики.

Материалы и методы. ДНК выделяли из крови в количестве 100 мкл с использованием набора реагентов ДНК-сорб-В. Амплификацию фрагментов ДНК проводили в амплификаторе T100 Thermal Cycler. Праймеры: LEP-F1: 5′-GAC-GAT-GTG-CCA-CGT-GTG-GTT-TCT-TCT-GT-3′, LEP-R1: 5′-CGG-TTC-TAC-CTC-GTC-TCC-CAG-TCC-CTC-C-3′, LEP-F2: 5′-TGT-CTT-ACG-TGG-AGG-CTG-TGC-CCA-GCT-3′, LEP-R2:5′-AGG-GTT-TTG-GTG-TCA-TCC-TGG-ACC-TTT-CG-3′.

Идентификацию фрагментов ДНК, осуществляли электрофоретическим разделением продуктов в агарозном геле в присутствии 5 мкл 10% бромистого этидия, фиксировали и документировали с помощью видеосистемы Gel Doc.

Результаты. По результатам тетрапраймерной ПЦР были получены специфические фрагменты гена LEP длиной 239 пар нуклеотидов, также было выявлено два аллеля лептина – С и Т и три генотипа – LEP^{TT}, LEP^{CT} и LEP^{CC}. Частота встречаемости генотипа ТТ составила 28%, генотипа СТ – 62%, генотипа СС – 10%. Частота встречаемости аллеля Т – 0,6, аллеля С – 0,41.

Исследования показали, что наилучшими показателями количественной молочной продуктивности обладают коровы с гомозиготным генотипом лептина LEP^{CC}. Удой коров данной группы составил в среднем – 6802,2 кг, что на 498,7 кг молока больше, чем в группе с гомозиготным генотипом LEP^{TT} ($p<0,05$). Однако наибольшей жирномолочностью обладают коровы с гетерозиготным генотипом LEP^{CT} – 4,0%, что, не смотря на средний уровень удоя (6537,4 кг), увеличивает выход молочного жира до 263,6 кг. Коровы с гетерозиготным генотипом

LEP^{CT} превосходят гомозиготных особей с генотипом LEP^{CC} по жиру в молоке на 0,22% (P<0,05).

Заключение. В результате ДНК анализа по гену липидного обмена (LEP) с молочной продуктивностью установили, что наибольшей жирномолочностью обладают коровы с гетерозиготным генотипом LEP^{CT}, что увеличивает выход молочного жира. Вновь выявленных животных-носителей желательных аллелей рекомендуется использовать при подборе родительских пар для получения потомства с наилучшими показателями молочной продуктивности.

Литература

1. Ганиев А.С. Полиморфизм гена жирномолочности крупного рогатого скота / А.С. Ганиев, Р.Р. Шайдуллин // Ученные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им.Н.Э. Баумана. –Казань: КГАВМ, 2015. -Т.224.(4). - С 30-35.

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. Тёпел А. Химия и физика молока / Пер. с немецкого под ред. канд. техн. наук, доц. С.А. Фильчаковой. — СПб.: Профессия, 2012. — С. 832

Zorin V.P., Zorina T.E.

Biophysical determinants of sensibilization of transformed tissues and cells by chlorin type photosensitizers: kinetic aspects

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Photodynamic therapy (PDT) efficacy strongly depends on the selectivity of photosensitizer (PS) accumulation and distribution in cellular and tissue targets, thus the search for new photosensitizers with optimal photophysical and pharmacokinetic characteristics is considered to be the main direction of PDT development. PS used in PDT accumulate in tumor tissue, although the fundamental mechanisms are less clear. Theoretically, once a molecule used for cancer detection or treatment is injected into blood stream, it encounters the following “resistance” before reaching the intracellular space: distribution through vascular space, transport across microvascular wall, transport through interstitial space, transport across cell membrane. Each of these stages involved into the control of sensitizer location and retention in tumor represents a complex process which depends on numerous parameters.

We have focused our researcher on understanding the physical and chemical parameters governing the distribution of porphyrin sensitizers among protein, cells and tissues structures. This work includes three lines of studies:

1. The kinetics of pigment transfer from protein carriers or biological membranes was analyzed by spectroscopic techniques;

2. The kinetics of porphyrin accumulation and redistribution between blood cells was studied by flow cytometry and fluorescent microscopy;
3. The kinetics of porphyrin accumulation and release from tissue was estimated ex vivo with several fluorescent techniques.

All measurements were carried out with chlorin-type photosensitizers (chlorin e_6, monomethyl ester of chlorin e_6, dimethyl ester of chlorin e6, trimethyl ester of chlorin e_6 and temoporphin).

The results obtained show that the dynamics of the distribution of the studied pigments differs significantly and may be of certain value when the pharmacokinetic behavior of porphyrin sensitizer is analyzed. High capacity of porphyrin binding to blood cells may change the kinetics of pigment uptake by different tissues due to decreasing of pigment activity in plasma. In addition, the parameters of plasma/blood cells partitioning may be translated into blood/vessels endothelium distribution of sensitizer. Therefore, our finding may be helpful in defining the optimal therapeutic protocol for PDT application for malignant and vasculature diseases.

The studied compounds, like most second-generation photosensitizers are insoluble in water, thus requiring special drug formulations for their injection. The developed experimental approaches have been used to compare the rates of chlorins release from lipid vesicles in model systems and in vivo [1-4]. According to the data obtained characteristic values of retention time changes in very wide range, from seconds for chlorin e6 to several hours for meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin. Our recent results show that the recovery kinetics may play significant role in the application of photosensitizer liposomal formulations and make possible to control of sensitizer biodistribution. Pharmacokinetic and fluorescent microscopy studies of photosensitizers distribution in several in vivo and in vitro models confirm this conclusion.

References

1. Zorina T.E., Yankovsky et.al. Evaluation of Phototoxicity and Cytotoxicity for Chlorin e_6 Ester Derivatives and Liposomal Forms // Biophysics. – 2015. – V. 60, № 5. – P. 759-766.
2. Yankovsky I., Zorin V., et.al. The alteration of temoporfin distribution in multicellular tumor spheroids by β-cyclodextrins // International Journal of Pharmaceutics. 2017. – Vol. 529. – P. 568-575.
Millard M., Zorin V., et.al. Drug delivery to solid tumors: The predictive value of the multicellular tumor spheroid model for nanomedicine screening // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – Vol. 12. – P. 7993-8007.
3. Yakavets I., Zorin V. et.al. Optical Methods for the Analysis of the Temoprofin Photosensitizer Distribution Between Serum Proteins and Methyl-β-Cyclodextrin Nanocarriers in Blood Serum//Journal of Applied Spectroscopy. – 2018. – Vol. 84. – P. 1030-1036.

Зорина Т.Е.[1], Кравченко И.Е.[1], Коблов И.В.[1], Ермилова Т.И.[2], Шман Т.В.[2], Березин Д.Б.[3], Зорин В.П.[1]

Аминопроизводные хлорина e_6 — эффективные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии

[1]Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь
[2]РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Беларусь
[3]Ивановский государственный химико-технологический университет, г. Иваново, Россия

Введение. Развитие фотодинамической терапии предполагает поиск новых фотосенсибилизаторов (ФС), сочетающих оптимальные фотофизические и опухолелокализующие свойства. В ряде работ отмечено, что моно-L-аспартил, диаспартил, моносерил и другие аминопроизводные хлорина e_6 проявляют большую контрастность накопления в опухолевой ткани по сравнению с нормальной и сенсибилизируют фотодинамическую деструкцию опухолей лучше, чем хлорин e_6 (Хл e_6).

Цель работы: определение корреляции между физико-химическими свойствами и фотодинамической активностью аминосодержащих производных Хл e_6.

Материалы и методы. Объектом исследования были тетрапиррольные ФС хлоринового ряда с аминогруппами (АПХл e_6) : 13(1)-(2-NNN-триметиламиноэтил)амид- диметиловый эфир хлорина e_6 иодид (АПХл1) и 13(1)- метиламид-17(3)-(2,3-дигидроксиметил-1,4-хиноксалиновый эфир)хлорина e_6 (АПХл2), а также Хл e_6.

В работе использовались методы спектрального анализа. Оценка уровня накопления пигментов, цито- и фототоксичности проведена на клетках лейкемической линии К562 с использованием цитофлуориметра Beckman Coulter FC500 (Германия).

Результаты. Сравнение спектральных параметров исследуемых ФС показало, что химическая модификация АПХл e_6 не приводит к значительным изменениям их спектральных и фотофизических характеристик. Значения квантовых выходов флуоресценции Хл e_6 и его аминопроизводных в органических растворителях близки. При переводе пигментов в водную среду величина их квантового выхода флуоресценции снижается особенно значительно для более гидрофобного АПХл2, что, вероятно, связано с различным агрегационным состоянием ФС. Включение хлоринов в липосомы, связывание с белками сыворотки крови, клеточными мембранами ведет к дезагрегации пигментов и позволяет сохранять оптимальные фотофизические свойства и фотохимическую активность.

Поскольку синглетный кислород ($^1O_2$) считается основным агентом, инициирующим фотохимические реакции, сенсибилизированные порфиринами в биосистемах, проведено исследование фотоокисления акцепторов синглетного кислорода дифенилизобензофурана (в C_2H_5OH) и триптофана (в водных растворах) в присутствии АПХл e_6. Согласно полученным результатам модификация молекулы хлорина при синтезе АПХл e_6 не влияет на процессы генерации $^1O_2$ в органических растворителях, однако относительный квантовый выход генерации $^1O_2$ существенно зависит от агрегационного состояния ФС и параметров связывания его в биосистемах.

Результативность фотодинамического воздействия ФС в значительной степени определяется процессами связывания и накопления пигментов в составе клеточных и тканевых структур. Согласно данным цитофлуориметрии кинетики накопления хлоринов, введенных в суспензию клеток К562, существенно различаются: для АПХл2 характерно быстрое увеличение в течение нескольких минут концентрации в клетках с последующим выходом на равновесный уровень; для Хл e_6 и АПХл1 наблюдается двухфазная кинетика накопления: вслед за быстрым связыванием в течение первых минут следует очень медленное увеличение содержания ФС в течение нескольких часов. При этом уровень накопления Хл e_6 и АПХл1 в клетках значительно ниже в сравнении с АПХл2. При условии равенства поглощенных доз и концентраций наибольшую активность проявляет АПХл2: его фотоцитотоксичность в 2 раза выше, чем для АПХл1 и более чем в 3 раза выше, чем у Хл e_6.

Выводы. Аминопроизводные хлорина e_6 являются эффективными ФС для целей фотодинамической терапии. Включение в состав тетрапиррольного кольца Хл e_6 боковых заместителей, содержащих аминогруппы, существенно изменяет физико-химические свойства и фотосенсибилизрующую активность ФС.

Зубрицкая Г.П.[1], Климкович Н.Н.[2], Кутько А.Г.[1], Венская Е.И.[1], Скоробогатова А.С.[1], Лукьяненко Л.М.[1], Козарезова Т.И.[2], Слобожанина Е.И.[1]

Активность антиоксидантной системы эритроцитов у детей с железодефицитными анемиями до и после лечения

[1]ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

[2] ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Известно, что в процессы, связанные с патологическими изменениями клеток у пациентов с железодефицитными анемиями (ЖДА), вовлека-

ется индуцированный свободными радикалами окислительный стресс, который вызывает повреждение мембран и клеточных структур. В защите клеток от окислительного стресса большую роль играет антиоксидантная система защиты (АОС). Глутатионпероксидаза (ГП), каталаза и глутатион-s-трансфераза (GST) являются важнейшими элементами антиоксидантной защиты организма. ГП и каталазе принадлежит основная роль в утилизации перекиси водорода. GST представляет собой фермент, который за счет восстановленного глутатиона (GSH) осуществляет прямую регенерацию липоперекисей в мембранах без предварительного фосфолипазного гидролиза, снижая последствия окислительного стресса и эндогенной интоксикации. Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованиям как АОС защиты, так и процессам окисления при ЖДА, вопрос о роли данных нарушений в развитии анемических состояний остается недостаточно изученным.

Цель настоящей работы – определить изменения показателей АОС в эритроцитах детей при ЖДА до и на фоне лечения ферропрепаратами.

Проведен анализ крови 20 детей с ЖДА в возрасте от 5 до 17 лет до и после ферротерапии (на 1-е и 14-е сутки поступления в стационар). Образцы крови детей получены из ГУ «Республиканская детская больница медицинской реабилитации». Забор периферической крови для исследования осуществлялся после подписания родителями пациента формы информированного согласия на участие в исследовании. Определение активности каталазы основано на образовании окрашенного в желтый цвет комплекса неразрушенного в ходе каталазной реакции пероксида водорода с молибдатом аммония. Мерой активности ГП является скорость окисления глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила. Активность GST определяли по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4,-динитробензолом. Концентрацию GSH определяли по методу Эллмана.

Известно, что в эритроцитах при высокой скорости образования пероксида водорода преобладает активность ГП, а при низкой ее скорости образования – каталазы. Результаты проведенных нами исследований показали, что в эритроцитах детей с ЖДА на фоне лечения наблюдалось достоверное уменьшение активности каталазы (примерно на 30-35%, $P<0,05$) по сравнению с аналогичным показателям до лечения. Среднее значение активности ГП в эритроцитах детей с ЖДА во время лечения также имело тенденцию к снижению по сравнению с данным значением до лечения (275,8±18,2 и 240,5±15,0 мкМ/мин на 1 г гемоглобина). На основании полученных результатов можно пред-

положить, что снижение активности ГП и каталазы связано с нарушением системы редокс-регуляции в эритроцитах при ЖДА.
Установлено, что в эритроцитах детей с ЖДА во время лечения также наблюдалась тенденция к уменьшению среднего значения активности GST по сравнению с данным показателем до лечения (105,4±5,9 и 98,2±6,5 мкМ/мин/мг гемоглобина). Причем отмечались индивидуальные различия по содержанию уровня GST у пациентов до и во время лечения. Из 20 исследованных детей с ЖДА уровень GST был повышен у 7 на фоне приема препаратов железа. Концентрация GSH в эритроцитах детей с ЖДА во время лечения была снижена примерно на 10% по сравнению с концентрацией до начала терапии.
Таким образом, прием препаратов железа с целью устранения железодефицитного состояния приводит к усилению оксидантного стресса. Дополнительное снижение антиоксидантной защиты может вызывать повреждение тканей и клеток, контактирующих с ионами железа, а это в первую очередь энтероциты, макрофаги и эритроциты. Полученные нами результаты планируется учитывать при разработке протоколов ферротерапии и обосновании назначения антиоксидантов при ЖДА.

Зубрицкий А.В.[1], *Медведева Ю.А.*[1,2,3]

Роль нуклеотидной последовательности и статуса метилирования CpG-динуклеотидов при установлении гистоновых модификаций в чужеродном геномном контексте

[1] ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН», г. Москва, Россия
[2] ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва, Россия
[3] ФГАОУВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», г. Долгопрудный, Россия

Метилирование цитозиновых оснований у млекопитающих является важным механизмом эпигенетической регуляции экспрессии генов и состояния хроматина. Метильные группы могут устанавливаться *de novo*, воспроизводиться при репликации ДНК или отщепляться. Метилирование цитозина скоординировано с другими механизмами эпигенетической регуляции, в частности, посттрансляционными модификациями гистонов. Однако взаимодействие между этими механизмами изучено еще недостаточно хорошо. Отчасти причиной этого становится сложность выделения одного механизма из-за взаимного влияния других механизмов. Общепризнано, что регуляторные элементы могут влиять на состояние хроматина и экспрессию генов на довольно

больших расстояниях. Таким образом, при подготовке эксперимента сложно быть уверенным в том, что наблюдаемый эффект не является результатом действия неучтенных удаленных эпигенетических и транскрипционных регуляторов. Кроме того, не до конца понятно, в какой степени нуклеотидная последовательность определяет возможность возникновения конкретной эпигенетической модификации, хотя имеются отдельные работы, указывающие, например, что метилирование ДНК в большей степени зависит от GC состава, а не от частоты CG динуклеотидов (CpG), что можно было бы ожидать, зная, что CpG являются основным объектом метилирования.

Чтобы ответить на вопрос о роли нуклеотидного состава в установлении гистоновых меток, контролируя “эффекты окружения”, ранее мы произвели транслокацию 10 фрагментов геномной ДНК *H. sapiens* длиной 185-290 п.н. в бета-глобиновый локус, который в большинстве изученных клеточных линий взрослого организма не имеет собственных гистоновых меток. Для проведения транслокации мы использовали обмен генетических кассет, фланкированных LoxP сайтами под воздействием рекомбиназы Cre.

Из десяти фрагментов, подвергнувшихся транслокации, четыре фрагмента не содержали CpG динуклеотидов, три фрагмента содержали не более 2 CpG-динуклеотидов и имели GC-состав в пределах 65-68%, три фрагмента содержали 15-26 CpG-динуклеотидов, но имели GC-состав в пределах 56-60%. Мы установили, что ацетилирование 27-го остатка лизина в гистоне 3 (H3K27ac) установилось *de novo* на двух фрагментах с максимально высоким GC-составом. Однако в другой GC-богатой последовательности и во всех последовательностях, содержащих большое количество CpG динуклеотидов восстановления ацетилирования не произошло. Мы предполагаем, что, возможно, это связано с установлением в этом районе метилирования ДНК. Чтобы проверить эту гипотезу, в данной работе мы выделили геномную ДНК из клеточной линии Caki-1, провели бисульфитную конверсию и амплифицировали целевые фрагменты ДНК, после чего отсеквенировали их по Сэнгеру, выявив какие из фрагментов восстановили в первую очередь метилирование ДНК. В дальнейшем полногеномные эксперименты будут проведены для того, чтобы построить модель взаимодействия между нуклеотидным составом, метилированием ДНК и ацетилированием гистонов.

Иванов А.А.[2], Цыганков В.Г.[1], Бондарук А.М.[1], Головач Т.А.[2], Курченко В.П.[2]

Встречаемость специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам у жителей города Минска

[1]РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь
[2]Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

В настоящее время проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Это связано с загрязнением окружающей среды, продуктами питания, сокращением сроков грудного вскармливания, искусственным вскармливанием, токсикозами и погрешностью питания матери во время беременности и периода лактации. Первую и наиболее значимую антигенную нагрузку организм человека получает в виде пищевых продуктов. Пищевая аллергия является одной из самых частых и ранних причин формирования аллергических болезней. К их числу относится бронхиальная астма, сенная лихорадка, аллергические ринит и конъюнктивит, некоторые виды артрита, дерматита и экземы. Клиническим проявлением аллергии чаще всего выступает атопический дерматит. Основной причиной заболевания являются нарушения функционирования иммунной системы. Актуальность работы обусловлена необходимостью детального исследования пациентов с применением современных иммунохимических методов для установления причины аллергической реакции. Анализ частоты выявления специфических Ig E к ингаляционным и пищевым аллергенам направлен на определение наиболее значимых аллергенов, что позволит определить пути снижения возникновения атопического дерматита.

Целью исследования являлся анализ встречаемости иммуноглобулинов IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам у жителей города Минска.

В исследовании использованы результаты тестирования сывороток крови 3522 пациентов, направленных централизовано в УЗ «10-я городская клиническая больница» из медицинских учреждений г. Минска. В поступивших на исследование сыворотках определялось содержание специфических Ig E к различным аллергенам. Для диагностики была применена тест-система «RIDA qLine Allergy» (R-Biopharm, Германия). Данная тест-система позволяет количественно определить аллергенспецифические IgE-антитела в сыворотке крови человека с использованием иммуноферментного анализа. В исследовании использованы результаты анализов с использованием 4 аллергопанелей: ингаляционная, педиатрическая, 3Н пищевая, 3 МЕНА пищевая.

Проведен анализ встречаемости IgE к различным аллергенам в сыворотках крови 3522 пациентов города Минска. Показано, что количество положительных тестов (1–6-й класс) к ингаляционным и пищевым аллергенам суммарно составило 18,35% от 66115 тестов. Положительные тесты на ингаляционные аллергены (пыльцевые, бытовые, эпидермальные и грибковые) составили 12,48%, а к пищевым аллергенам 5,87 %. Следует отметить, что количество выполненных тестов на ингаляционные аллергены в 1,96 раз превышает количество тестов на пищевые аллергены. При этом положительные тесты на наличие IgE к ингаляционным аллергенам в 2,13 превышает количество положительных тестов на пищевые аллергены. У взрослых больных превалирующая роль играют пыльцевые (67 %), бытовые (38 %), эпидермальные (35 %) и грибковые (32 %) аллергены. К бытовым аллергенам наиболее часто выявлялись IgE-антитела к домашней пыли (25 %), клещам рода *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* – 12 % и 11 % соответственно. Анализ специфических IgE к пищевым аллергенам растительного и животного происхождения показал, что в структуре исследованых пищевых белков с аллергенным потенциалом в 2,56 % обладают компоненты растительного происхождения и 3,3 % животные белки. Установлено, что из растительных аллергенов наиболее часто встречается сенсибилизация к лесному ореху (0,69 %) и арахису (0,56 %). Наряду с этим, максимальное количество положительных тестов выявлено на коровье молоко (0,77 %) и основные белки молока: казеин (0,58 %) и α-лактальбумин (0,89 %). Белок яйца также обладает высоким аллергенным потенциалом (0,5 %).

Важно отметить, что одними из первых аллергенов, вызывающих атопический дерматит у детей в первые годы жизни, являются белки коровьего молока. Для снижения их аллергенного потенциала необходимо использовать технологии переработки молока, которые позволяют изменить структуру антигенных детерминант белков. Такие технологии основаны на использовании ферментативного гидролиза белков. Характеристикой остаточной антигенности ферментативных гидролизатов белков молока является количество пептидов, сохранивших способность взаимодействовать с иммуноглобулинами IgE и IgG классов.

Иванов В.[1], Иванов Е.[2]

Малые дозы чернобыльской радиации и радиационный канцерогенез

[1] Hopital de La conctption, Marseille, France
[2] Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Малые дозы (МД) ионизирующей радиации (ИИ) остаются актуальной проблемой радиобиологии и радиационной защиты. Несмотря на огромное количество исследований, в самой количественной оценке МД и химии высоких энергий до сих пор царит методическая и методологическая неразбериха. Парадоксальным остаётся принципиальное положение сторонников «вредности» МД радиации: эффекты МД могут быть более значимыми, чем эффекты больших (Е.Б.Бурлакова и соавт.,1996). Первоначально понятие о МД малой мощности развивалось в плане биофизики и микродозиметрии, а затем - в медицинском (эпидемиологическом) аспекте. Исходно A.V.Kellerer сформулировал в 1976 г. микродозиметрическую теорию МД (NCR-63), которые для редкоионизирующего излучения были равными 0,2 Гр (200 мГр), а с 2000 г. – снижены до 100 мГр (МКРЗ, BEIR, DOE, НКДР и пр.). По радиационной цитогенетике эта величина составляет 20-40 мГр. Вопрос об эффектах МД радиации стал особенно актуальным после аварии на Чернобыльской АЭС, когда миллионы людей подверглись экспозициям, ни в коей мере не вызывающим детерминированные последствия. Поводом для этого явилось появление огромного количества работ, в которых авторы установили значительный рост психических и соматических заболеваний на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях, хотя кумулятивные дозы у таких обследованных не превышали 30-40% от природного радиационного фона (2,34 мЗв в Беларуси). Исключение составил рост числа детей с раком щитовидной железы особенно в РБ. Однако дозы от радионуклидов йода не были малыми, а составили до 3-5 Грей на одного ребёнка и относились к большим дозам радиации, что несомненно привело к радиогеонному раку щитовидной железы. В то же время следует подчеркнуть, что облучению канцерогенными дозами иода были подвергнуты в РБ более 400 тысяч детей в возрасте от 0 до 14 лет, но за 30 лет после чернобыльской аварии раковая патология развилась лишь у более 3000 детей и подростков, что составило 0,75% всех облучённых. 99,25% детей оказались радиационно резистентными у большинства детей. Эти механизмы фактически остаются крайне малоизученными. В целом население РБ получило за счёт внутреннего гамма- и бета-излучения дозы радиации, которые укладываются в пределы МД. Главной характеристикой малых доз ИИ является их

безвредность для здоровья большинства людей при постоянном внешнем и внутреннем облучении организма на протяжении всей жизни.Такая трактовка эффектов радиации укладывается в рамки пороговой теории воздействия ИИ, однако, противоречит беспороговой концепции действия ИИ, по которой любая доза ИИ наносит ущерб здоровью человека,вплоть до развития раковых, генетических и ммунологических заболеваний.Это и послужило теоретическому обоснованию сомнительного принципа доказательства развития различной патологии от радиации Чернобыля путём сравнения количества заболевших на «чистых» и загрязнённых радионуклидами территориях, даже если дозы, полученные облучёнными, составляли от 0,02 до 0,2 мЗв (C.Busby,2009 и др.). Огромный вал работ по «вредности» малых доз чернобыльской радиации нередко без учёта индивидуальных и популяционных доз и использования современных эпидимиологических принципов, без учёта действия других факторов, играющих доминирующую роль в генезе иммунологических и генетических болезней, привело к тому, что главным последствием аварии на ЧАЭС стала глобальная радиационная заболеваемость людей от МД ИИ. И радиационная пандемия от МД ИИ стала основным фактором антиядерной истерии, приведшей к индуцированной радиофобии, неоправданным обвинениям пагубности ядерной энергетики и тяжелейшим экономическим потерям из-за закрытия АЭС, отказа от ядерной энергетики вообще. Это вызвало многомиллиардные потери, а вынужденная закупка нефти и газа легли тяжёлым бременем на экономики и экологию многих стран Европы и Америки и внесла свой вклад в развитие энергетического и финансового кризиса. Вместе с тем, было установлено, что многие исследования медицинских и генетических последствий чернобыльской аварии оказались методически не состоятельными, а их выводы - научно необоснованными, так как базировались на неполных и нередко социально подтасованных дочернобыльских эпидемиологических показателей и не корректных экспериментальных данных. Так, анализ работ Ю.Бандажевского и соавт. ведущими французскими и немецкими радиобиологами показал полную научную несостоятельность публикованных им работ. Представляются наши данные исследований одного из самых достоверных показателей канцерогенного эффекта радиации – врождённой лейкемии детей - в период с 1979 по 2016 г., согласно которым заболеваемость этой патологией в условиях хронического действия МД снизилась в 2-16 раз, что не исключает роль радиационного гормезиса МД ИИ. Приведенные факты позволяют подвергнуть обоснованной ревизии ряда заклю-

чений и выводов как о медицинских последствиях Чернобыльской аварии, так и о влиянии МД ИИ на радиационный канцерогенез.

Ивашкевич Л.С., Турко М.С., Хурсин П.А.

Определение гепарина в воздухе рабочей зоны

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь

При производстве лекарственных препаратов большое значение для охраны здоровья работающих имеет контроль воздуха рабочей зоны с использованием современных методов исследования и чувствительных и селективных методик. Одним из таких веществ является гепарин, с использованием которого производят растворы для внутривенного и подкожного введения, гели и мази для наружного применения. Гепарин является антикоагулянтом прямого действия, веществом, препятствующим свертыванию крови. Работа с данным веществом может привести к появлению аллергических реакций, тошноте, изменению показателей свертываемости крови, кровотечению из органов желудочно-кишечного тракта. Содержание гепарина в воздухе рабочей зоны регламентируется Гигиеническим нормативом «Ориентировочно безопасные уровни воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны» и составляет 1 мг/м^3. В настоящее время в Республике Беларусь отсутствует методика определения гепарина в воздухе рабочей зоны.

Цель. Целью данной работы являлась разработка высокочувствительной методики определения гепарина в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на спектрофотометре с диапазоном измерения от 315 до 980 нм. Объектами исследования являлись стандартные растворы гепарина и фильтры с нанесенными растворами гепарина.

Результаты. Гепарин представляет собой кислый серосодержащий мукополисахарид, относится к классу сильных полиэлектролитов. Гепарин как в виде кислоты, так и в виде калиевой и натриевой соли хорошо растворим в воде. Определение гепарина возможно с использованием колориметрического метода анализа определением поглощения соединений гепарина с такими красителями как Азур 1, толуидиновый синий, карбоциановый краситель. Для проведения исследований был выбран краситель Азур 1. Азур – триметилтионина хлорид. Высокое содержание сульфогрупп придает макромолекуле гепарина значительный отрицательный заряд, Азур А в растворе имеет положительный заряд. Учитывая вышеизложенное, были проведены исследования влияния различных буферных растворов с разными pH на интенсивность поглощения соединений гепарина с Азуром 1. В пробир-

ки объемом 10 см^3 приливали 5 см^3 раствора гепарина натрия концентрацией 8 мкг/см^3, 1 см^3 раствора Азура 1 и 4 см^3 соответствующего буферного раствора. Через 5 минут определяли оптическую плотность при длине волны 490 нм. В качестве буфера использовали калий-фосфатный, ацетатный, боратный с pH от 3,1 до 8,3. Исследования показали, что максимальное поглощение наблюдается при использовании ацетатного буфера при pH 3,1 и боратного буфера при pH 8,3. Однако наиболее стабильные результаты, высокую сходимость данных позволяет получить использование боратного буфера. Градуировочный график зависимости интенсивности поглощения от концентрации гепарина в растворе, полученный при использовании боратного буфера, в пределах концентраций гепарина от 2 до 8 мкг/см^3 имеет линейную зависимость.

Отбор проб воздуха рабочей зоны проводят следующим образом: воздух с объёмной скоростью 20 дм^3/мин протягивают в течение 4 минут с помощью аспирационного устройства через фильтр аналитический аэрозольный АФА-ВП-20-1. Гепарин с фильтра извлекают водой, объем экстракта доводят до 5 см^3. Дальнейший анализ проводят аналогично анализу градуировочных растворов.

Степень извлечения гепарина с фильтров составляла от 85 до 97 % в зависимости от концентрации гепарина. Нижний предел чувствительности методики составляет 0,5 мг/м^3.

Выводы. Разработана методика определения гепарина в воздухе рабочей зоны, которая позволит контролировать его содержание с чувствительностью на уровне половины ориентировочно безопасного уровня воздействия.

Кадушкин А.Г.[1], Арабей А.А.[1], Шишло Л.М.[2], Таганович А.Д.[1]

Использование фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, для оценки чувствительности альвеолярных макрофагов к глюкокортикоидам у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

[1] УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;
[2] ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Беларусь

Эффективность глюкокортикоидов (ГК) значительно варьирует среди пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поэтому прогнозирование ответа на ГК необходимо для назначения адекватного лечения.

Цель. Целью настоящего исследования явилось определить значимость измерения уровня цитокинов и процентного содержания субпопуляций лимфоцитов в периферической крови пациентов с обострением ХОБЛ для оценки чувствительности альвеолярных макрофагов к ГК.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 45 пациентов (39 мужчин и 6 женщин). Все пациенты были госпитализированы в связи обострением ХОБЛ, им была выполнена бронхоскопия. На основании уровня секреции интерлейкина 8 (ИЛ-8) альвеолярными макрофагами, выделенными из бронхоальвеолярной лаважной жидкости и подвергнутыми воздействию липополисахарида и 6 различных концентраций дексаметазона (0,01 – 1000 нМ), все пациенты были условно разделены на стероидочувствительных (СЧ, n=27) и стероидорезистентных (СР, n=18).

Результаты. У СЧ по сравнению со СР наблюдалось существенное улучшение качества жизни, оцененного по тесту САТ, после 15-дневного курса стероидной терапии. Концентрация фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ), в плазме крови была выше у СР по сравнению со СЧ. Отсутствовали статистически значимые различия уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, фактора некроза опухоли α, гранулоцитарного хемотаксического протеина 2 и процентного содержания CD3+, CD3+CD4+, CD4+CD25+CD127-, CD3+CD8+, CD3-CD56+, CD3+CD56+, CD19+, CD14+ клеток между СР и СЧ пациентами. При превышении порогового значения 2,24 нг/мл соответствующие чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой для ФИММ как предиктора резистентности к ГК составили 72,2%, 70,4% и 0,740.

Заключение. ФИММ может быть использован для прогнозирования ответа на ГК.

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

Экспериментальный поиск эпигенетических факторов формирования алиментарно-зависимых патологических процессов у крыс линии Вистар

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Причиной развития алиментарно-зависимых заболеваний является сочетанное действие генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды. Гены могут проявлять себя по-разному в зависимости от условий, в которых пребывает организм, в том числе, от характера питания [1]. В основе этого лежит эпигенетика. К одному из эпигенетических механизмов относится регулирование экспрессии генов с помощью микроРНК, которые представляют собой

класс коротких некодирующих молекул РНК, осуществляющих регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне.

Цель. Оценить влияние пищи с высоким содержанием жира на уровни экспрессии miR103, miR335 и miR378 в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар.

Материал и методы. Исследование было проведено на 49 половозрелых крысах-самцах линии Вистар (19 особей контрольной группы и 30 - экспериментальной, в которой дополнительно к стандартному рациону вивария добавляли в корм жиры животного происхождения не менее 40% от суточной калорийности (3 г свиного сала при исходной массе тела животного 200 г в течение 8-ми недель)) [2]. Спектр биохимических показателей определяли на анализаторе BS-200 (Китай) с использованием реагентов Диасенс (РБ) и Biomaxima (Польша). Содержание инсулина оценивали методом иммуноферментного анализа на анализаторе Chem Well (США) с использованием тест-системы CUSABIO (Китай). Определение уровней экспрессии микро РНК осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-Time CFX96 (Bio-Rad, США) согласно протоколу. Измерение систолического артериального давления (САД) производилось неинвазивным методом с использованием компьютеризированной установки PanLab (Испания). Висцеральная жировая ткань выделялась во время диссекции и взвешивалась на электронных весах Scout Pro (Китай). Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. У крыс, находившихся на рационе с высоким содержанием жиров животного происхождения выявлено достоверное (p<0,05) повышение уровня систолического артериального давления, массы тела и содержания висцеральной жировой ткани. В сыворотке крови этих животных обнаружено статистически достоверное (p<0,05) увеличение содержания триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, глюкозы, индекса HOMA, билирубина, АЛТ и амилазы, наблюдалась тенденция к повышению уровня инсулина. В жировой ткани зафиксировано достоверное (p<0,05) повышение экспрессии miR335 и снижение miR378. Изменений уровня miR103 не установлено. Выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем экспрессии miR335 и весом животных (r=0,5, p<0,05), массой жира (r=0,4, p<0,05) и содержанием в сыворотке крови глюкозы (r=0,3, p<0,05). Положительная взаимосвязь обнаружена также между miR103 и массой жировой ткани (r=0,5, p<0,05).

Заключение. На фоне избыточного потребления жиров животного происхождения происходит развитие алиментарного ожирения и ар-

териальной гипертензии. Наблюдается нарушение углеводного и липидного обменов, формирование инсулинорезистентности, изменение функции печени и поджелудочной железы. При этом в висцеральной жировой ткани выявляется изменение уровней экспрессии некоторых микроРНК, ответственных за процессы адипогенеза, липолиза, метаболизм липидов и углеводов (miR335 и miR378). Полученные данные позволяют лучше понять эпигенетические механизмы формирования патологических процессов, связанных с избыточным потреблением животных жиров.

Литература

1. Wilson R.A., Deasy W., Hayes A., Cooke M.B. // Mol Nutr Food Res. 2017. Vol. 61, № 6. P. 2 – 48.
2. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20, № 5. С. 377-383.

Камлюк С.Н., Деменкова Т.В., Лисовская Г.В.

Токсиколого-гигиеническая характеристика средства защиты растений «Дикопур Топ, ВР»

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь

Проведение токсиколого-гигиенических испытаний постоянно расширяющегося спектра пестицидов позволяет не только оценить комплексный риск воздействия огромного перечня данных препаратов, поступающих на рынок Республики Беларусь, но и научно обосновать регламенты их применения с целью обеспечения безопасности применения в агропромышленном комплексе Беларуси. Для предупреждения неблагоприятных последствий введения в обращение новых видов средств защиты растений необходимо проводить исследования на теплокровных животных с целью выявления токсикологических свойств и токсикометрических параметров. Необходимо также оценивать возможные риски влияния гербицидов на работающих с разработкой мер по безопасному обращению и минимизации негативного влияния на здоровье населения, окружающую природную среду с целью предотвращения экономического ущерба от негативных последствий необоснованного и ненормированного применения средств защиты растений в агропромышленном комплексе Республики Беларусь.

Цель. Провести изучение условий труда, рассчитать и оценить риск воздействия средства защиты растений «Дикопур Топ, ВР» на работающих при накожном и ингаляционном поступлении при применении в условиях Республики Беларусь с обоснованием регламентов применения; определить параметры острой токсичности препарата «Дикопур Топ, ВР».

Материалы и методы исследования. Определение параметров острой токсичности гербицида «Дикопур Топ, ВР» проводили при однократном внутрижелудочном введении препаративной формы. При проведении токсикологических исследований основной эксперимент был проведен со следующими дозами препарата: 1000, 1260, 1580, 2000 мг/кг. Каждую дозу испытывали на 3 животных (белые крысы, самцы) с последующим наблюдением в течение 14 суток. Учитывался характер симптомов интоксикации, количество погибших животных, срок их гибели.

Результаты. Исследованиями установлено, что при однократном введении препаративной формы гербицида Дикопур Топ, ВР в желудок белым крысам, среднесмертельная доза ($ЛД_{50}$) составляет 1100 мг/кг (1000÷1450). Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась диареей, отказом от пищи, гиподинамией, парезом задних конечностей, снижением частоты дыхания. Гибель наступала на 1-2 сутки от остановки дыхания. В реальных условиях применения препарата «Дикопур Топ, ВР», с использованием имеющейся техники и рекомендованных регламентов применения не наблюдается превышения гигиенических нормативов содержания действующего вещества в воздухе рабочей зоны и ухудшения условий труда. Уровень риска при применении пестицида «Дикопур Топ, ВР», составляет: $КБ_{сумм}$ для тракториста – 0,51, для оператора-заправщика – 0,69, что не превышает допустимого значения (норматив $КБ_{сумм.} < 1$).

Выводы. Согласно результатам проведенных исследований, клиническая картина острой интоксикации препаратом «Дикопур Топ, ВР» по всем характерным признакам аналогична таковой при отравлении пестицидами, содержащими вещества из химического класса хлорфеноксиуксусных и бензойных кислот. Препарат обладает выраженными ирритативными свойствами и кожно-раздражающими свойствами, не является контактным сенсибилизатором. Гербицид «Дикопур Топ, ВР» имеет утвержденные гигиенические нормативы [1, 2]. Риск комплексного (ингаляционного и дермального) воздействия для работающих при применении препарата «Дикопур Топ, ВР» не превышает допустимого.

Литература

1. Методика определения 2,4-Д, действующего вещества препаратов «Дикопур Топ, ВР» и «Бейтон, ВРГ», в воде, почве, воздухе рабочей зоны, растительных материалах методом газожидкостной хроматографии. Минск, 2008 г. Разработчик: ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены». Утв. Гл. Гос. Санит. врачом РБ В.И. Качан, Рег. № 031.4-0408 от 14.04.2008 г.

2. Методика определения дикамбы, действующего вещества препара «Дикопур Топ, ВР», в воде, почве, воздухе рабочей зоны, растительных материалах методом газожидкостной хроматографии. Минск, 2008 г. Разработчик: ГУ «Республиканский

научно-практический центр гигиены». Утв. Гл. Гос. Санит. врачом РБ В.И. Качан, Рег. № 031.5-0408 от 14.04.2008 г.

Камышников В.С., Пехтерева Н.В., Юрага Т.М., Журко П.Т.

Новые химико-аналитические технологии в оценке биохимических факторов, определяющих структурно-функциональное состояние мембран: про-/антиоксидантного баланса и фосфолипазы А2 организма при неинфекционной патологии

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь,

В патогенезе нарушений функции органов при неинфекционной патологии лежат процессы, обусловливающие развитие мембранной патологии вследствие активации свободно-радикального окисления липидов мембран, что приводит к изменению их структурно-функциональных свойств [1].

Немаловажную роль в развитии патологии имеет образование окисленных фосфолипидов: согласно имеющимся данным, увеличение их содержания в мембране влечет за собой повышение активности фосфолипазы А2, осуществляющей высвобождение из молекул фосфолипидов полиненасыщенных жирных кислот, трансформирующихся в биологически активные соединения, отличающиеся своими биофизическими и биохимическими свойствами от молекул-предшественников и обладающие детергентным действием [2, 3].

Целью исследования явилось изучение общей антиоксидантной активности, содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А2 в биологических жидкостях (сыворотке крови, спермоплазме) пациентов при ряде неинфекционных заболеваний.

Объектом исследования явился биологический материал (спермоплазма, сыворотка крови) практически здоровые мужчины и женщины, составившие контрольную группу (n=40), пациентов с нарушением фертильной функции (n=40 мужчин), пациентов с патологией гепато-панкреато-билиарной системы (n=20), с острым коронарным синдромом (n=57) и ревматоидным артритом (n=40).

Исследование выполнялось с использованием современных высокочувствительных клинико-лабораторных методов: спектрофотометрические, общеклинические.

В результате исследования нашла подтверждение выдвинутая нами гипотеза о том, что обусловленное увеличением прооксидантной активности усиленное окисление общей фосфолипазы влечет за собой возрастание активности фосфолипазы А2, для которой окисленные

фосфолипазы являются наилучшим субстратом. При всех формах патологии выявлено происходящее на фоне снижения общей антиокислительной активности и возрастания продуктов перекисного окисления липидов увеличение активности фосфолипазы А2.

Исследование биологического материала, взятого у пациентов в острую фазу заболевания, показало более высокие уровни диагностической чувствительности и диагностической специфичности в сравнении с таковыми в группах пациентов с хроническими патологическими состояниями. Так, диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность теста определения активности фосфолипазы А2 у мужчин с нарушением фертильной функции была ниже (67,1% и 69,6% соответственно), чем в группах пациентов с нарушением гепато-панкреато-билиарной системы (100,0% и 97,0%), при остром коронарном синдроме (82,7% и 96,8%), а также при ревматоидном артрите (77,4% и 69,6%).

На основании результатов выполненного исследования следует полагать, что снижение общей антиоксидантной активности, сопровождаемое активацией процесса свободно-радикального окисления липидов, влекущее за собой повышение активности фосфолипазы А2, является важным патогенетическим фактором развития соматических заболеваний неинфекционной природы вследствие усугубления выраженности мембранной патологии.

Литература

1. Стабилизирующее влияние липидов на наноструктуру биомембран / Р.М. Халиков, И.М. Борисов, В.А. Егоров // Вестник Башкирского гос. пед. университета им. М. Акмуллы. – 2010. – Т.20. –№ 1. – С. 66-73.

2. Клиническое значение липид-ассоциированной фосфолипазы А2 / С.В. Миклишанская, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук // Кардиология. – 2013. – Т. 53. – № 3. – С. 59-70.

3. Effect of oxidative stress on male reproduction / A. Agarwal [et al.] // World J. Mens Health. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 1–17.

Камышников В.С., Юрага Т.М., Журко П.Т., Пехтерева Н.В.

Новые химико-аналитические технологии в оценке биохимических факторов, определяющих структурно-функциональное состояние мембран: про-/антиоксидантного баланса и фосфолипазы А2 организма мужчин и женщин с нарушениями функции органов репродуктивной системы

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

В патогенезе нарушений функции органов репродуктивной системы немаловажную роль играют процессы, обусловливающие развитие

мембранной патологии вследствие активации свободно-радикального окисления липидов мембран, что приводит к изменению их структурно-функциональных свойств и деструкции.

Немаловажную роль в этом процессе имеет образование окисленных фосфолипидов: согласно имеющимся данным, увеличение их содержания в мембране влечет за собой повышение активности фосфолипазы А2, осуществляющей высвобождение из молекул фосфолипидов полиненасыщенных жирных кислот (трансформирующихся в биологически активные соединения) с преобразованием фосфолипидов в лизофосфолипиды, отличающихся своими биофизическими и биохимическими свойствами от молекул-предшественников и обладающих детергентным действием.

Целью исследования явилось изучение общей антиоксилдантной активности, содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А2 в биологических жидкостях (сыворотке крови, спермоплазме) пациентов с поражением органов репродуктивной системы.

Контингент обследованных составили 67 пациенток с послеродовым эндометритом и 40 мужчин с нарушением фертильной функции. В контрольную группу было включено 25 практически здоровых женщин и 35 мужчин.Исследование общей антиокислительной активности биологических жидкостей производилось признанным ГКНТ (1916) г. инновационным методом, базирующимся на использовании реагента на основе стабильных радикалов (Киселев П.А.) с применением зарегистрированных МЗ РБ наборов реагентов, производимых в ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Определение активности фосфолипазы А2 осуществляли по разработанной, не имеющих аналогов в мире технологии, состоящей в использовании мицеллярной формы субстрата с учетом результатов ферментативной активности путем регистрации разностного спектра (Литвинко Н.А.).

При всех формах патологии выявлено происходящее на фоне снижения общей антиокислительной активности и возрастания продуктов перекисного окисления липидов увеличение активности фосфолипазы А2, что может явиться важным патогенетическим факторов развития и усугубления выраженности соматической патологии при нарушении функции органов репродуктивной системы у мужчин и женщин.

Канаш Ю.С., Гармаза Ю.М., Тамашевский А.В., Слобожанина Е.И.

Изучение функциональной активности белков-транспортеров семейства MRP и RLIP76 при воздействии гидрофильных и гидрофобных антиоксидантов на эритроциты пациентов с ишемической болезнью сердца

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Введение. Из литературы известно, что белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MRP1) модулировал кровяное давление на модели артериальной гипертензии (АГ), индуцированной ангиотензином II, у мышей дикого типа по сравнению с мышами $MRP1^{-/-}$, за счет увеличения экспорта окисленного глутатиона и снижения уровня восстановленного глутатиона (GSH) в сосудах мышей дикого типа. Также было установлено, что MRP1 играет значимую роль в ряде сосудистых патологий, сопровождающих гипертонию, а его присутствие имеет важное значение для гипертонической реакции на ангиотензин II [Widder JD et al., 2007]. Было выявлено участие RLIP76 (Ral-связывающего белка) в регуляции функционирования провоспалительных цитокинов, способствующих ожирению, и предложен новый механизм для целевой терапии ожирения и метаболического синдрома [Singhal SS et al., 2013]. Однако вопрос о функционировании белков-транспортеров в эритроцитах пациентов с ИБС при изменении редокс-статуса клеток до сих пор не решён.

Цель данной работы – изучение функциональной активности белков-транспортеров семейства MRP и RLIP76 при воздействии гидрофильных и гидрофобных антиоксидантов на эритроциты пациентов с ИБС с диагностированной АГ.

Материалы и методы. Объектом исследования явились эритроциты, выделенные из крови здоровых доноров и пациентов с подтверждённым диагнозом ИБС. Для модификации клеточного редокс-баланса *in vitro* использовали N-ацетилцистеин (NAC) и α-токоферол (α-T) в концентрациях 0,3 мМ. Концентрацию GSH определяли по методу Эллмана. Функциональную активность как RLIP76, так и MRP1 оценивали спектрофотометрически по степени выхода конъюгатов GSH с 1-хлор-2,4-динитробензолом (DNP-SG-конъюгатов). Активность MRP1 и жизнеспособность эритроцитов измеряли методом проточной цитофлуориметрии по остаточному удержанию кальцеина-АМ в эритроцитах. Уровень свободнорадикальных соединений в эритроцитах оценивали с помощью зонда хлорометил-2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата. Различия между группами оценивали с помощью непара-

метрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни, результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что концентрация GSH в эритроцитах пациентов с ИБС снижена, тогда как уровень активных форм кислорода (АФК) повышен по сравнению с таковыми у доноров, что свидетельствует о значимой роли окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах при наличии ИБС.

При действии NAC *in vitro* на эритроциты доноров и пациентов с ИБС уровень GSH в клетках возрастал. В то время как, уровень GSH при действии α-T на эритроциты доноров и пациентов с ИБС не изменялся.

Выявлена прямая корреляция между жизнеспособностью эритроцитов и уровнем GSH *in vitro*. Установлено, что NAC и α-T в выбранных концентрациях не оказывали влияния на жизнеспособность клеток. Показано, что воздействие NAC и α-T на эритроциты доноров и пациентов с ИБС приводило к снижению уровня АФК.

Обнаружено снижение транспорта DNP-SG конъюгатов при воздействии NAC на эритроциты доноров и при ИБС. При инкубации клеток с α-T изменение выхода DNP-SG конъюгатов по сравнению с интактными клетками не обнаружено. Корреляционный анализ показал, что выход DNP-SG конъюгатов в большей степени связан с функционированием низкомолекулярного белка RLIP76, чем MRP1. Методом проточной цитометрии установлено, что активность MRP1 не изменялась при воздействии NAC и α-T.

На основании полученных данных можно заключить, что NAC изменял как окислительно-восстановительный баланс клеток, так и активность RLIP76, не затрагивая при этом функционирование MRP1. В то время как α-T снижал уровень АФК и не оказывал воздействия на исследуемые транспортные белки эритроцитов пациентов с ИБС.

Канунникова Н.П.[1,2], Семенович Д.С.[1], Лукиенко Е.П.[1], Максимчик Ю.В.[2], Мойсеенок А.Г.[2]

Влияние предшественников биосинтеза КоА и глутатиона на показатели окислительного стресса и тиол-дисульфидный статус у мышей на фоне бактериального липополисахарида

[1]ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», г. Гродно, Беларусь
[2]УО «Гродненский государственный университет имени Я. Купалы», г. Гродно, Беларусь

Выраженность окислительного стресса определяется не только интенсивностью образования свободнорадикальных продуктов, но и изменением редокс-баланса, что важно не только для предупреждения

окислительных повреждений, обусловленных интенсивной генерацией свободных радикалов, но также для поддержания процессов редокс-сигнализации. В настоящее время в механизмах повреждений в тканях, характерных для окислительного стресса, значительную роль отводят нарушениям тиол-дисульфидного баланса как важного фактора метаболических нарушений, связанных в том числе с посттрансляционной модификацией белков [Канунникова, Семенович, Мойсеёнок, 2017]. Тиольные группы, вне зависимости от того, связаны ли они с белками или входят в состав низкомолекулярных соединений, высоко реакционно способны и способны к окислению, которое может приводить к значительной потере их биологической активности. Редокс-зависимая обратимая окислительная модификация белков может наблюдаться при различных патофизиологических состояниях.

Нами были изучены показатели тиол-дисульфидного статуса в крови, печени и мозге мышей на фоне окислительного стресса, инициированного введением бактериального липополисахарида (ЛПС, 5 мг/кг, внутрибрюшинно, 6 ч). С целью коррекции окислительно-восстановительного баланса животным вводили предшественник глутатиона N-ацетилцистеин (АЦЦ, 100 мг/кг) и предшественники биосинтеза кофермента А (КоА) – пантенол (ПЛ) или пантетин (ПТ) (по 200 мг/кг), которые проявили выраженное защитное действие во многих моделях окислительного стресса [Kanunnikova, Bashun, Moiseenok, 2012]. Препараты вводили внутрибрюшинно в течение 7 дней до введения ЛПС.

Введение ЛПС привело к повышению уровня суммарных продуктов окислительного стресса и снижению содержания белковых тиолов в плазме крови на фоне стабильности показателей системы глутатиона в эритроцитах. В ткани печени введение ЛПС увеличивало уровень дисульфидов, что сопровождалось уменьшением соотношения фракций глутатиона (GSH/GSSG). В головном мозге на фоне воспаления наблюдалось увеличение содержания тиолов за счет небелковых форм, что соответствовало росту соотношения GSH/GSSG. Назначение АЦЦ или в сочетании с ПЛ или ПТ не изменяло показатели окислительного стресса в плазме крови и печени и практически не влияло на их тиол-дисульфидный статус. В ткани мозга эффекты АЦЦ и его комбинации с ПЛ или ПТ проявились в повышении уровня тиолов и снижении уровня дисульфидов с увеличением соотношения SH/SS-групп, что, по-видимому, отражает рост редокс-потенциала глутатиона с усилением его на фоне АЦЦ.

Таким образом, окислительный стресс, развивающийся после введения ЛПС, сопровождается повышением уровня свободнорадикальных продуктов и снижением содержания белковых тиолов в плазме крови,

а также повышением уровня дисульфидов в печени. В то же время активность основной системы антиоксидантной защиты — системы глутатиона — в эритроцитах на фоне ЛПС не изменяется, а в мозге даже несколько повышается. АЦЦ и комбинация его с предшественниками биосинтеза КоА проявляют способность повышать восстанавливающий потенциал системы глутатиона в условиях окислительного стресса.

Капица И.Г., Иванова Е.А., Авдюнина Н.И., Воронина Т.А.

Противопаркинсоническая активность двух производных 2-аминоадамантана, отличающихся заместителем, связанным с аминогруппой

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, Россия

Производные аминоадамантана рассматриваются в качестве потенциальных нейропротекторных средств, поскольку препараты с подобной химической структурой применяются для терапии заболеваний, протекающих с нейродегенерацией, например, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Поиск новых активных соединений с нейропротекторной активностью в ряду производных аминоадамантана является актуальной задачей фармакологии.

Цель исследования – провести синтез и изучение противопаркинсонической активности N-(2-адамантил)-гексаметиленимина гидрохлорида (гимантана) и 2-адамантиламинопропанола гидрохлорида (АДК-971) на моделях паркинсонического синдрома (ПС) у мышей.

Материалы и методы исследования. Гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленимина гидрохлорид) и его циклический аналог АДК-971 (2-адамантиламинопропанола гидрохлорид) синтезированы в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» из адамантан-2-она и соответствующих аминов в условиях реакции Лейкарта и представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Их противопаркинсоническую активность оценивали на моделях, воспроизводящих дрожательную и акинетико-ригидную формы ПС. В качестве модели дрожательной формы ПС использовали методику тремора у белых аутбредных мышей, который вызывали подкожным введением агониста М-холинорецепторов ареколина в дозе 25 мг/кг; регистрировали латентный период (ЛП) начала тремора и его продолжительность. Модель ПС, вызванного внутрибрюшинным введением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) в дозе 30 мг/кг мышам линии C57Bl/6 использована для оценки влияния соединений на ригидность и брадикинезию. Оценку ригидности проводили по длине шага животных с ПС; о степени брадикинезии

судили, регистрируя двигательную активность мышей в актометре «Opto-Varimex» (Columbus Instruments, США). АДК-971 в дозах 20 мг/кг (модель ареколинового тремора), 10 мг/кг и 50 мг/кг (модель МФТП-индуцированного ПС), гимантан в дозе 10 мг/кг вводили животным внутрибрюшинно за 40 минут до моделирования разных форм ПС. Мышам контрольных групп внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Результаты. На модели ареколинового тремора АДК-971 значимого влияния на поведение животных не оказывал, хотя на его фоне было отмечено некоторое увеличение ЛП начала тремора (на 35,9%) и снижение его продолжительности (на 18,1%). Гимантан значимо увеличивал в 3,0 раза ЛП тремора и снижал в 1,7 раза его длительность по сравнению с показателями в контрольной группе.

У мышей с МФТП-индуцированным ПС наблюдалась мышечная ригидность и брадикинезия. АДК-971 в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг снижал выраженность ригидности, увеличивая длину шага мышей на 23,6% ($p<0,05$) и 22,6% ($p<0,05$), соответственно. Эффект АДК-971 не отличался от эффекта гимантана в дозе 10 мг/кг, уменьшавшего ригидность животных на 26,3% ($p<0,05$). АДК-971 в дозе 10 мг/кг снижал выраженность брадикинезии у мышей с ПС, достоверно повышая число горизонтальных перемещений до 16,1 ед. в минуту против 0,7 ед. в минуту в группе «МФТП». Однако при его введении в дозе 50 мг/кг значимого уменьшения степени брадикинезии не наблюдалось. По эффективности АДК-971 в дозе 10 мг/кг сопоставим с гимантаном в той же дозе, значимо повышавшем горизонтальную двигательную активность мышей линии C57Bl/6 с ПС до 20,05 ед.

Выводы. Замена циклического фрагмента в молекуле гимантана ациклическим – гидроксипропилом (соединение АДК-971) приводит к значительному уменьшению антитреморного эффекта, но не изменяет эффективность соединения в дозе 10 мг/кг в отношении ригидности и брадикинезии. Увеличение дозы АДК-971 до 50 мг/кг не приводит к усилению противопаркинсонического действия.

Катунина Е.Е., Кривопалова М.А., Глубокова М.Н.

Вариация методики выделения гумусовых кислот из лечебных грязей

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Существуют различные методы получения биологически активных веществ из природного органического вещества почв, торфов, угля и лечебных грязей (пелоидов), которые базируются на различном воз-

действии на органическое вещество, его гуминовый комплекс. Общепринятые физико-химические методики извлечения гумусовых кислот пелоидов являются ресурсозатратными, и, учитывая многоступенчатость процесса, достаточно продолжительными. Как правило, выделение гуминовых веществ требует использования большого количества реактивов, в зависимости от методики – щелочей, различных кислот (соляной, серной, хлорной, пирофосфорной); для разделения гумусовых кислот на фракции используют этанол, ацетон и др. При этом зольность полученных препаратов не превышает 25% (масс.). Однако многие сферы применения гумусовых кислот в медицине не требуют высокой чистоты субстанции и, следовательно, необходимости в проведении трудоёмкой процедуры. Это определяет актуальность поиска более рационального, быстрого и экономичного метода получения препаратов гумусовых кислот пелоидов.

Целью нашей работы являлся поиск метода выделения гумусовых кислот, который позволил бы снизить затраты времени и средств на получение препаратов для использования в медицине.

Гумусовые кислоты извлекали из низкоминерализованных иловых сульфидных грязей курорта «Сергиевские минеральные воды» Самарской области. Параллельно проводилось выделение гумусовых кислот по двум методикам. В первом случае навески нативной лечебной грязи обрабатывали раствором 2 М соляной кислоты, выдерживали в течение суток, затем осадок многократно промывали и декантировали до отрицательной реакции на хлорид-ионы. Полученный осадок растворяли в 0,5 М растворе NaOH, фильтровали, фильтрат доводили до нейтральной реакции, и высушивали до воздушно-сухого состояния. Во второй методике мы исключили стадию обработки нативной грязи кислотой, навески сразу заливали раствором 0,5М NaOH. После однократной обработки щелочной экстракт фильтровали, осадок вновь обрабатывали щелочью, фильтровали и суммарный фильтрат доводили до воздушно-сухого состояния. В обоих случаях мы отказались от стадии обработки образцов серной кислотой для удаления минеральных компонентов. Для каждой методики проводилось троекратное повторение эксперимента.

Зольность полученных образцов, являющаяся одной из главных характеристик качества препаратов гумусовых кислот, составила в первом случае 47%, в препаратах, полученных по второй методике – 59%. Для идентификации полученных препаратов нами были получены спектры поглощения в видимой области, которые наряду с определением элементного состава и ИК-спектрами, относятся к диагностическим признакам гумусовых кислот. Соотношение поглощения спек-

тров 0,001% растворов натриевых солей при λ= 465 и λ = 665 (E_4:E_6) позволили отнести полученные препараты к гумусовым кислотам. Повторность анализов физико-химических свойств – двукратная.

Предложенные методики значительно ускоряют процесс выделения гумусовых кислот, но снижают чистоту получаемых препаратов. При выборе методики выделения, несомненно, нужно руководствоваться целью использования получаемых препаратов. В случае наружного применения препаратов гумусовых кислот, вторая предложенная методика, с нашей точки зрения, является более предпочтительной, несмотря на более высокую зольность препаратов, т.к. она более рациональна и менее ресурсозатратна.

Литература

1. Аввакумова Н.П. Гуматы кальция и бария: синтез, физико-химические свойства / Н.П. Аввакумова, М.А. Кривопалова, М.Н. Глубокова, Е.Е. Катунина, И.В. Фомин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. № 3-3. С. 1163-1166.

2. Карагулов Х.Г. Современные подходы к получению препаратов лечебных грязей (пелоидов): обзор литературы // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 4-2. С. 215-219.

Кельциева О.А.[1,2], Дубакова П.Д.[2], Александрова И.В.[2], Суходолов Н.Г.[3,1], Подольская Е.П.[2,1]

Модификация поверхности мишени для масс-спектрометрического анализа пленками Ленгмюра-Блоджетт

[1]ФГБУН «Институт аналитического приборостроения Российской академии наук», г. Санкт-Петербург, Россия

[2]ФГБУР «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия

[3] ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

За последние несколько десятилетий масс-спектрометрия (МС) стала одним из основных аналитических методов, применяемых в естественнонаучных областях. В последнее время ряд исследователей пришли к выводу, что поверхность мишеней, используемых в масс-спектрометрическом анализе методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ-МС), после соответствующей модификации металл-аффинными сорбентами может использоваться для селективного обогащения при проведении протеомных исследований.

Требованиям, предъявляемым к таким сорбентам, отвечают пленки стеаратов металлов, полученные по технологии Ленгмюра-Блоджетт (ЛБ). Как известно, ионы переходных металлов, согласно концепции кислотно-основного основания Пирсона, могут с различной эффек-

тивностью взаимодействовать с функциональными группами органических и биоорганических молекул, и было показано, что стеараты металлов могут быть использованы в качестве металл-аффинных сорбентов.

Технология ЛБ предполагает перенос монослоя на твердую подложку после его формирования на поверхности водной субфазы. Нами было сделано предположение, что монослой может быть получен на капле, когда геометрия самой капли субфазы на гидрофобной поверхности обуславливает формирование монослоя, а скорость испарения растворителя обеспечивает коллапсирование монослоя во время получения. Сам процесс не занимает много времени. При этом легко варьировать тип металла, вводимого в монослой и, следовательно, регулировать сродство получаемого сорбента к различным аналитам.

Целью работы было провести модификацию поверхности пятен мишени для МАЛДИ-масс-спектрометрии различными сорбентами и провести пробоподготовку, селективную концентрацию аналита непосредственно перед масс-спектрометрическим анализом. В качестве субфазы для образования монослоя на поверхности мишени был выбран водный раствор соли металла (0,001 моль/л) объемом 0,7 мкл. Раствор стеариновой кислоты в гексане (0,001 моль/л) наносили на поверхность капли. Насыщенный раствор стеариновой кислоты в гексане скатывался по капле, расслаиваясь на поверхности водной фазы, а после высыхания водной части на пятне мишени образовывалась характерная неоднородная поверхность, обладающая гидрофобгыми свойствами, что позволяло наносить на ее поверхность водную каплю объемом до 10 мкл, и таким образом обеспечивало условия для проведения металл-аффинной экстракции.

В качестве образца был использован триптический гидролизат, содержащий ковалентные аддукты метаболитов лекарственного препарата диклофенака с глобином человека, так как из-за низкой чувствительности к диклофенаку и его производным при регистрации масс-спектров в режиме положительных ионов детекция сигналов целевых аддуктов весьма затруднительна.

Для обогащения на пятно сорбента на мишени наносили 8 мкл 0.1% водного раствора трифторуксусной кислоты (0.1 % ТФУ) к которому добавляли 1 мкл образца (концентрация глобина до триптического гидролиза составляла 0,3 мг/мл) и инкубировали в течение 20 минут. Затем раствор удаляли, пятно дважды промывали 8 мкл 0.1 % ТФУ и добавляли 2 мкл насыщенного раствора α-циано-4-гидроксикоричной кислоты в 50% водном ацетонитриле. После высушивания мишень помещали в масс-спектрометр, и регистрировали масс-спектры в ре-

жиме положительных ионов. Показано, что после металл-аффинной экстракции в спектре надежно детектируются и идентифицируются сигналы, соответствующие аддуктам диклофенака с глобином человека. Предложенный подход прежде всего создан в качестве альтернативы трудоемкой пробоподготовке биопроб, при этом при удалении супернатанта и на стадии отмывки поверхности модифицированного пятна происходит удаление примесей и нецелевых соединений, достигается эффект концентрирования и повышения чувствительности детекции.

Ким О.В., Садыков Р.А.

Эффективный способ экстракорпоральной детоксикации для поддержания функции печени

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова», г. Ташкент, Узбекистан

Несмотря на определенные успехи современной интенсивной терапии, летальность пациентов при острой печеночной недостаточности, а также острой декомпенсации хронических заболеваний печени, остается неприемлемо высокой. Последние десятилетия на стыке медицины, биохимии, биофизики стремительно развивается направление по разработкам артифициальных органов. Системы искусственной печени включают в себя плазмообмен, молекулярную адсорбирующую рециркулирующую систему (MARC), Prometheus и др. По результатам исследований подобные рода системы могут быть использованы в качестве «бридж-терапии» у пациентов в листе ожидания трансплантации печени. Искусственная печень предназначена, прежде всего, для удаления печеночных токсинов: водо- и жирорастворимые вещества, альбумин-связанные субстанции (билирубин, желчные кислоты, метаболиты ароматических аминокислот, жирные кислоты, цитокины). Однако сорбенты должны обладать селективностью во избежание элиминации необходимых организму субстратов.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования были взяты образцы крови пациентов с признаками обструктивной желтухи из отделения хирургии печени. Была проведена серия стендовых опытов с моделированием метода плазмоперфузии (Патент РУз IAP №20180301 от 28.06.2018 г.). В качестве сорбента был взят СКН-2к (Киев, Украина) со средним диаметром гранул 0,3 – 0,6 мм, удельной поверхностью мезопор 1230 м²/г. Содержание рабочей фракции со-

ставляет не менее 90 % от общей массы. Насыпная масса в 1 куб. см не более 0,38 г, запыленность - не более 5 %.

Метод заключался в рециркуляции исследуемой плазмы через колонку с сорбентом. Эксперименты выполнялись на опытной установке при помощи перистальтического насосного аппарата Унирол-01 с объемным соотношением сорбента и плазмы 1:5, со скоростью 5 мл в минуту. Давление внутри контура составляло 15 – 20 мм рт. ст.

Биохимические исследования до и после перфузии проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros 350 «Ortho Clinical Diagnostics» (Германия). Все полученные в ходе экспериментов результаты были подвергнуты статистической обработке с помощью программы MaxStat.

Результаты. Было отмечено незначительное снижение общего белка (от 49,4±1,81 до 43,4±3,04 г/л, $p<0,05$), что является наиболее важно для пациентов с цитолитическим синдромом. Что касается динамики общего билирубина, то наблюдается тенденция устойчивого падения показателей в зависимости от длительности сорбции. Процент снижения достигает своего пика после 15 минутной плазмосорбции, а к 30 минутам наступает плато. Уровень дельта билирубина максимально снизился на 14±6,3% после 30-минутного опыта. В связи с тем, что дельта-билирубин представляет собой комплекс альбумина и моно- или диглюкуронида билирубина, то можно ожидать подобные результаты при незначительной сорбции протеинов. Уровень конъюгированного билирубина максимально снизился до 58,7 ± 5,5% после 30 минут сорбции достоверно в сравнении с результатом после 5 и 15 минут ($p<0,05$) 30,2 ± 5,04% и 43,5 ± 3,14% соответственно.

Заключение. Таким образом, предложенный способ отличается высокой сорбционной емкостью в отношении патологических субстратов, хорошей биосовместимостью, экономичностью. Суть метода заключается в достижении максимальной сорбционной активности углеродного сорбента путем увеличения времени контакта плазмы и сорбента, что достигается посредством рециркуляции. Главным преимуществом способа является сохранение протеинов наряду с эффективной сорбцией билирубина. Дальнейшее изучение и разработка сорбционных методов улучшат биофункциональность и технологичность экстракорпоральной детоксикации.

Кипень В.Н.[1], Богданова М.В.[1], Буракова А.А.[1], Добыш О.И.[1], Зотова О.В.[2], Байда А.В.[3], Булгак А.Г.[2], Лемеш В.А.[1]

Влияние гендерного фактора при оценке линейного тренда для 10 CpG-маркеров в контексте определения хронологического возраста по образцам крови

[1] ГНУ «Институт генетики и цитологии» НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь
[2]РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь
[3]ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Одним из самых распространенных биологических образцов криминалистического характера является кровь. В мире предложено несколько методик определения возраста индивида по уровню метилироваия CpG-маркеров (Lee 2016; Naue 2017). Однако применимость указанных методик для определения возраста представителей населения регионов Союзного государства не установлена.

Цель. Оценить влияние гендерного фактора (мужчины/женщины) на статус метилирования 10 CpG-маркеров в контексте определения хронологического возраста по образцам крови по данным проектов NCBI GEO.

Материалы и методы. Информация об уровне метилирования для образцов крови с использованием IHM 450K BeadChip была представлена в открытом доступе на платформе NCBI GEO. Расчет коэффициентов корреляции по Спирману осуществляли с использованием функции бутстрэпа (1000 выборок) с расчетом 95% ДИ (SPSS v.20.0).

Результаты. Рассчитаны коэффициенты корреляции (R) для 10 CpG-маркеров в рамках 5 проектов NCBI GEO – GSE55763 (M=1840, F=871), GSE40279 (M=318, F=338), GSE115278 (M=132, F=234), GSE61496 (M=164, F=146), GSE73103 (M=157, F=111). В анализе была использована информация только для практически здоровых резидентов с учетом гендерного фактора и без этногеографической конкретизации. Количество лиц мужского пола (выборка «M») составило 3406 чел., женского (выборка «F») – 3031 чел.

Для CpG-маркера cg02872426 (*DDO*) значения R для выборки «M» находились в диапазоне [(-0,556) – (-0,291)] при среднем значении (рассчитанном по данным 19 проектов – GSE106648, GSE115278, GSE125105, GSE32148, GSE40005, GSE40279, GSE42861, GSE51032, GSE52588, GSE53128, GSE53740, GSE55763, GSE59505, GSE60132, GSE61496, GSE62992, GSE67751, GSE73103, GSE74548, GSE77696) R^{M}_{mean} = [-0,354], для выборки «F» – [(-0,694) – (-0,196)] при R^{F}_{mean} = [-0,387]; для cg06784991 (*ZYG11A*) для выборки «M» – [0,312 – 0,723]

при R^M_{mean} = [0,623], для выборки «F» – [0,352 – 0,720] при R^F_{mean} = [0,613]; для cg06874016 (*NKIRAS2*) для выборки «M» – [(-0,625) – (-0,266)] при R^M_{mean} = [-0,430], для выборки «F» – [(-0,574) – (-0,116)] при R^F_{mean} = [-0,318]; для cg07553761 (*TRIM59*) для выборки «M» – [0,286 – 0,758] при R^M_{mean} = [0,629], для выборки «F» – [0,245 – 0,794] при R^F_{mean} = [0,600]; cg11807280 (*MEIS1-AS3*) для выборки «M» – [(-0,651) – (-0,298)] при R^M_{mean} = [-0,462], для выборки «F» – [(-0,714) – (-0,260)] при R^F_{mean} = [-0,425]; для cg14361627 (*KLF14*) для выборки «M» – [0,626 – 0,756] при R^M_{mean} = [0,700], для выборки «F» – [0,626 – 0,686] при R^F_{mean} = [0,718]; для cg16054275 (*F5*) для выборки «M» – [(-0,665) – (-0,201)] при R^M_{mean} = [-0,442], для выборки «F» – [(-0,792) – (-0,418)] при R^F_{mean} = [-0,381]; для cg16867657 (*ELOVL2*) для выборки «M» – [0,672 – 0,866] при R^M_{mean} = [0,829], для выборки «F» – [0,596 – 0,871] при R^F_{mean} = [0,816]; для cg18473521 (*HOXC4*) для выборки «M» – [0,293 – 0,703] при R^M_{mean} = [0,6013], для выборки «F» – [0,350 – 0,675] при R^F_{mean} = [0,581]; для cg25410668 (*RPA2*) для выборки «M» – [0,444 – 0,720] при R^M_{mean} = [0,579], для выборки «F» – [0,286 – 0,705] при R^F_{mean} = [0,600]. Для всех значений R p-уровень <0,001.

Выводы. Наибольшая разница для рассчитанных значений R для выборки «M» была показана для CpG-маркеров cg07553761, cg16054275, cg18473521 и cg06784991. Наибольшая разница для рассчитанных значений R для выборки «F» была показана для CpG-маркеров cg07553761, cg02872426, cg06874016 и cg11807280. Минимальная разница для рассчитанного значения R для двух выборок («M» и «F») была показана для CpG-маркера cg14361627 (ABS^M = 0,130 и ABS^F = 0,060). Наиболее воспроизводимые значения R в рамках 5 независимых GEO-проектов были показаны для CpG-маркеров cg14361627, cg16867657, cg02872426 и cg18473521. При совокупном анализе данных 19 GEO-проектов различия между профилем метилирования по 10 CpG-маркерам в зависимости от половой принадлежности резидентов нивелируются.

Ковганко Н.Н., Антоненко А.А., Таганович А.Д.

Молекулярный докинг флуконазола с глутаматдекарбоксилазой

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

Флуконазол представляет собой противогрибковый препарат, относящийся к триазольному ряду. Он имеет более низкую молекулярную массу по сравнению с другими представителями ряда триазольных противогрибковых препаратов. Вводится в организм как энтеральным, так и парентеральным путём. Хорошо растворим в воде. Относитель-

но слабо связывается с белками плазмы крови. Вопрос о метаболизме лекарства остаётся малоизученным. Флуконазол хорошо проникает в спинномозговую жидкость, во внутриглазную жидкость, в слюну, во внутрисуставную жидкость, в серозную жидкость, в молоко при лактации, роговой слой эпидермиса и т.д. Выведение происходит преимущественно через мочу, жёлчь, иногда мокроту. Основным механизмом действия является блокирования системы цитохрома P450, преимущественно у грибов, частично у человека, что требует учитывать при приёме совместном приёме с препаратами, как раз метаболизирующимися через эту систему. Таким образом блокируется превращение ланостерола в эргостерол, повышается проницаемость плазмолеммы гриба, таким образом выявляется противогрибковая активность данного лекарства. Помимо основного эффекта, как и любое другое лекарство, эти препараты имеют определённые побочные действия, которые у различных препаратов существенно отличаются как качественно, так и количественно. Некоторые опасные для здоровья человека побочные эффекты должны быть подвержены изучению, последующей компенсации и даже минимизации путем изменения молекулярной структуры препарата, приёма его с другими протекторами, применения хронотерапии, учёта влияния лекарства на совместный приём с другими веществами (например, если меняется их метаболизм), подбора индивидуальной дозы, то есть применение всех тех мер, которые обеспечили бы максимальный положительный эффект, а побочные эффекты снизили бы до минимума [1-3].

Цель работы: изучить возможность связывания флуконазола с ферментом глутаматдекарбоксилазой для выяснения возможного механизма развития судорог при приеме данного препарата.

Материалы и методы. Молекулярное моделирование (программное обеспечение для молекулярного моделирования), Protein Data Bank – система, содержащая модели как лигандов, так и макромолекул в виде pdb файлов.

Результаты. Энергия связывания – 6,8 ккал/моль. Лиганд флуконазол связан с ферментом вблизи активного центра. Образуются водородные связи с лизином, который в покое связан с пиридоксальфосфатом, вероятно, затруднение отщепления лизина при начале работы фермента, а именно при большом количестве лигандов и, соответственно, водородных связей, как бы утяжеляющих «сковывающих» лизин.

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что флуконазол способен связыватьстья с ферментом глутаматдекарбоксилазой и тормозить выработку ГАМК – основного тормозного нейромедиатора.

Литература
1. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. М.: Издательство ИКАР, 2011 – 91 с.
2. Kyriakidis, I., Tragiannidis, A., Munchen, S., Grol,l A.H. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. Expert Opin Drug Saf. 2017 – Vol. 16, № 2 – P. 149-165.
3. Matsumoto K, Ueno K, Yoshimura H, Morii M, Takada M, Sawai T, Mitsutake K, Shibakawa M. Fluconazole-induced convulsions at serum trough concentrations of approximately 80 microg/mL. Ther Drug Monit. 2000. – Vol. 22, № 5 – P. 635-636.

Ковганко В.Н.[1], Ковганко Н.Н.[2], Слабко И.Н.[2], Дорощук Д.С.[1], Кручик В.И.[1]

Использование замещенных 3-арил-3-кетоэфиров в синтезе биологически активных и мезогенных пиразолов

[1] УО «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Беларусь
[2] УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Замещенные 3-арил-3-кетоэфиры являются ценными полупродуктами при получении различных биологически активных соединений [1, 2] и мезоморфных веществ [2, 3]. Нами разработаны удобные методы синтеза 3-фторарил-3-кетоэфиров [2] и мезогенных 3-(4-алкоксифенил)-3-кетоэфиров [3]. Вещества данных рядов обладают существенным синтетическим потенциалом, в частности, могут быть превращены в соответствующие замещенные пиразолы.

Материалы и методы. Для синтеза целевых пиразолонов исходные кетоэфиры подвергали взаимодействию с гидразином, фенилгидразином, 4-метоксигидразином или 2,4-динитрофенилгидразином. В условиях синтеза первоначально образующиеся гидразоны превращались в соответствующие пиразолоны. Только в случае реакции кетоэфиров с 2,4-динитрофенилгидразином промежуточные гидразоны выделялись, а их циклизацию в целевые пиразолоны осуществляли под действием метилата натрия.

Бензоаты 5-гидроксипиразолов получали взаимодействием промежуточных соединений с соответствующими кислотами в присутствии дициклогексилкарбодиимида или бензоилхлоридами в присутствии пиридина.

Заключение. Среди синтезированных пиразолов обнаружены вещества с антимикобактериальными свойствами, а также вещества с жидкокристаллическими свойствами.

Литература
1. Beshore D.C., DiPardo R.M., Kuduk S.D. Tetrahedron Lett. 2010, 51, №6, P. 970.
2. Ковганко В. Н., Ковганко Н. Н. Доклады НАН Беларуси. 2013, 57, № 2. С. 59.
3. Ковганко В. Н., Ковганко Н. Н., Дорощук Д.С. Доклады НАН Беларуси. 2015, 59, № 4. С 63.

Ковганко Н.Н.[1], Слабко И.Н.[1], Ковганко В.Н.[2]

Синтез и антимикобактериальные свойства трифторзамещенных бензальдоксимов

[1] УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

[2] УО «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Беларусь

Развитие туберкулеза в организме человека связано с патогенным действием микобактерий [1,2]. Поэтому основное направление в лечении этого заболевания связано с применением антимикобактериальных препаратов различных классов.

Известно много лекарственных средств, пригодных для терапии туберкулеза. Однако в связи с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей [1-4]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных производных альдегидов [4]. Достаточно высокую активность проявляют оксимы – N-гидрокси производные альдегидов и кетонов [4]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе трифторсодержащих бензальдоксимов. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

Цель работы: получить и исследовать антимикобактериальные свойств оксимов ряда трифторзамещенных бензальдегидов.

Материалы и методы. Синтез фторзамещенных оксимов осуществляли взаимодействием трифторзамещенных бензальдегидов с сульфатом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в метаноле. Выходы целевых соединений составили 47-91%. Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae 15755*. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин [1]. Для этого был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбрука 7H9 с глицерином для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12.5 и 6.25 мг/л). Все образцы выдерживали

в термостате при 37ºС в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мг/л), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин.

Результаты. Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений показали, что МИК синтезированных соединений составила 200 мг/л в случае 2,3,6-, 2,4,6-, 2,3,4- и 2,3,5-трифторзамещенных бензальдоксимов. МИК эталонов также составляла 200 мг/л. В случае 2,4,5- и 3,4,5-тризамещенных бензальдоксимом МИК составила >200 мг/л.

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что трифторзамещенные оксимы обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Литература

1. Janin Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research / Y. L. Janin // Bioorg. Med. Chem. – 2007. - Vol. 15. - № 7. - P. 2479–2513.

2. Doležal M. Substituted *N*-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation / M. Doležal, J. Zitko, D. Kešetovičová, J. Kuneš, M. Svobodová // Molecules. - 2009. - Vol. 14, № 10. - P. 4180-4189.

3. Ковганко Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов. / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, Л. И. Симоненко, И. Н. Слабко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2013. - №1. - С. 73-77.

4. Худина О.Г. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фторалкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-бензодиазепинов / О.Г. Худина, Я.В. Бургарт, М.А. Кравченко, В.И. Салоутин // Хим.-фарм. журн. - 2011. - Том 45, № 2. - С. 13-16.

Колбас Н.Ю.[1], Колбас А.П.[1], Jourdes M.[2], Teissedre P.-L.[2]

Анти/прооксидантная активность растительных полифенолов в индуцированом автоокислении адреналина

[1] УО «Брестский государственный университет имени А.С. Пушкина», г. Брест, Беларусь

[2] Институт Виноделия и Вина, г. Бордо (муниципалитет Вильнав-д'Орнон), Франция

В настоящее время идентифицировано порядка 8000 растительных полифенолов. Активно изучается роль отдельных представителей этих соединений в профилактике и лечении многих заболеваний человека, а также их антиоксидантная активность.

В свою очередь адреналин в организме при окислении по хиноидному пути и в условиях низкой концентрации протонов может инициро-

вать образование супероксид радикала ($O_2^{-\bullet}$) и запускать свободно радикальные процессы. Таким образом, изучение механизмов блокировки этого процесса и поиск эффективных природных ингибиторов является особенно актуальным. Отметим, что хиноидное автоокисление адреналина в условиях in vitro без участия ферментов может быть индуцировано в щелочной среде.

Целью нашего исследования было изучение ингибирующей способности фенольных соединений, относящихся к разным классам, в реакции индуцированного автоокисления адреналина. Исходные растворы полифенолов были приготовлены в 70%-ном этаноле. Реакционную смесь, содержащую 20 мкл образца, 20 мкл раствора адреналина (1 мМ в дистиллированной воде) и 300 мкл карбонатного буфера (200 мМ, pH 10,55) инкубировали 20 мин. при 36,6°С. Молярное соотношение адреналин / соединение было 1:0,5 и/или 1:1. Изменение оптической абсорбции регистрировали в течение 20 минут с шагом 5 минут, при длине волны 347 нм с использованием комбинированного спектрофлуориметра BGM FLUOstar Omega оснащенного устройством для считывания микропланшеты и термостатированием. Кроме того, регистрировали изменение абсорбции 1 мМ раствора адреналина в карбонатном буфере (А) и образца в карбонатном буфере (контроль) при вышеописанных условиях. Ингибирование автоокисления адреналина (%) рассчитывали как $[(A-A_E)/A] \times 100$, где А – оптическая абсорбция адреналина в карбонатном буфере, A_E – разница между оптическими абсорбциями реакционной смеси и контроля. В случае если $A<A_E$ действие полифенола считали прооксидантным, если ингибирование было менее ±10% – отсутствие как ингибирующего, так и стимулирующего эффекта.

Действие фенольных соединений на процесс автоокисления адреналина было различным. Хлорогеновая кислота оказывала только прооксидантное действие. Галловая кислота показала наибольшую антиоксидантную способность (55,1%, в молярном соотношении 1: 0,5) среди других протестированных фенольных кислот.

Эпигаллокатехин и кемпферол обладают наибольшей ингибирующей способностью (78,7% и 75,1% соответственно при молярном соотношении 1: 0,5) среди других флавоноидных агликонов. Способность ингибирования аутоокисления адреналина увеличилась при гликозилировании флавоноидов. Например, при молярном соотношении к адреналину 1: 1 антиоксидантная активность кверцетина составляла 11,7%, а рутина - 42,8%.

Результаты показали, что антиоксидантная (ингибирующая) способность снижалась, а прооксидантная активность повышалась при

уменьшении количества гидроксогрупп и увеличении количества метильных групп в структуре полифенола.

Таким образом, в результате исследования выявлены фенольные соединения, которые могут быть использованы при коррекции процесса автоокисления адреналина, в том числе и in vivo.

Kolb Y.I, Konechna R.T., Novikov V.P.

The prediction on the acute toxicity of Nigella damascena fatty and essential oils

National University “Lviv Polytechnic”, Lviv, Ukraine

Topicality: *in silico* methods are the pre-experimental analysis of substances. Due to the GUSAR Acute Rat Toxicity program, it is possible to predict acute toxic effects of substances in rats under *in silico* conditions, which will enable to predict the result of the experiment *in vitro*.

Purpose: to determine the acute toxic effect of *Nigella damascena* fatty and essential oils by *in silico* methods.

Materials and methods of the research: *In silico* prediction of LD50 values for rats by four types of administration (oral, intravenous, intra-abdominal, subcutaneous, inhalation) using GUSAR Acute Rat Toxicity computer program. The following fatty acids (myristic acid, palmitoleic acid, arachidonic acid, oleic acid, palmitic acid, stearic acid, linoleic acid) and essential oils (thymoquinone, carvone, limonene, p-cymene, trans-anethole) oil have been selected for computer screening.

Results: This computer program is based on the SYMYX MDL toxicity database, which includes information on 1000 chemical structures with acute toxicity data in rats represented by LD50 values.

The following results have been obtained: essential oil (1. Thymoquinone: intraperitoneal injection in rats (IP) LD50 = 292,9 mg/kg; intravenous injection in rats (IV) LD50 = 41,03 mg/kg; oral administration in rats (Oral) LD50 = 1979 mg/kg; subcutaneous injection in rats (SC) LD50 = 689,8 mg/kg. 2. Carvone: Rat IP LD_{50} = 121,8 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 34,7 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 1432 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 162,9 mg/kg. 3. Limonene: Rat IP LD50 = 139,4 mg/kg; Rat IV LD50 = 35,58 mg/kg; Rat Oral LD50 = 2167 mg/kg; Rat SC LD50 = 162,1 mg/kg. 4. p-cymene: Rat IP LD50 = 722,5 mg/kg; Rat IV LD50 = 37,49 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 2786 mg/kg; Rat SC LD50 = 511,7 mg/kg. 5. trans-anethole: Rat IP LD50 = 559,6 mg/kg; Rat IV LD50 = 58,77 mg/kg; Rat Oral LD50 = 3243 mg/kg; Rat SC LD50 = 1085 mg/kg) and fatty oil (1. Stearic acid: Rat IP LD50 = 2269 mg/kg; Rat IV LD50 = 1425 mg/kg; Rat Oral LD50 = 4010 mg/kg; Rat SC LD50 = 4306 mg/kg. 2. Linoleic acid: Rat IP LD50 = 7208 mg/kg; Rat IV LD50 = 588,7 mg/kg; Rat Oral LD50 = 6838 mg/kg; Rat SC LD50 =

5257 mg/kg. 3. Palmitic acid: Rat IP LD50 = 2269 mg/kg; Rat IV LD50 = 1425 mg/kg; Rat Oral LD50 = 4010 mg/kg; Rat SC LD50 = 4306 mg/kg. 4. Arachidonic acid: Rat IP LD_{50} = 6788 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 1136 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 7240 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 6820 mg/kg. 5. Oleic acid: Rat IP LD50 = 7354 mg/kg; Rat IV LD50 = 744,1 mg/kg; Rat Oral LD50 = 4904 mg/kg; Rat SC LD50 = 3153 mg/kg. 6. Myristic acid: Rat IP LD_{50} = 2034,2 mg/kg; Rat IV LD_{50} = 1330 mg/kg; Rat Oral LD_{50} = 3033 mg/kg; Rat SC LD_{50} = 3716 mg/kg. 7. Palmitoleic acid: Rat IP LD50 = 6939 mg/kg; Rat IV LD50 = 698,6 mg/kg; Rat Oral LD50 = 4742 mg/kg; Rat SC LD50 = 2358 mg/kg).

Conclusion: the acute toxicity data in rats using *in silico* method, which is a more humane and more environmentally friendly method of research than the classic method of using animals, has been obtained. The obtained data will be used in the future to create new medicines.

Кондрашова С.Б.[1], Хололович А.С.[2], Ясюченя Р.Н.[1]

Оценка биохимических показателей крови при развитии неалкогольного стеатогепатита в эксперименте

[1]ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь
[2]Белорусский Государственный Университет, г. Минск, Беларусь

В последние годы во многих странах мира отмечается рост количества больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), заболеванием, которое является независимой нозологической формой хронического поражения печени невирусной и неалкогольной природы, характеризующимся жировой дистрофией ткани органа с воспалительно-некротическими изменениями ее паренхимы и стромы.

Изучение патогенетических и саногенетических аспектов заболеваний печени обычно проводится с использованием экспериментальных моделей, сопровождающихся глубокими структурными изменениями ткани органа, сходными с таковыми нарушениями у человека, но формирующимися за более короткий период времени. Примененный в настоящей работе способ моделирования НАСГ оказался не сложным в техническом воспроизведении и способствовал проведению оригинальных и имеющих практическое значение для медицины и биологии исследований по выяснению патогенетических механизмов формирования жировой болезни печени и причин, способствующих запуску процессов фиброгенеза.

Цель работы — оценка влияния экспериментально вызванных патологических процессов в печени на биохимические реакции в крови крыс.

В экспериментах использовали крыс самцов линии Вистар. Животные двух групп в течение 30 и 90 суток содержались на специальной ги-

перкалорийной гепатогенной диете, насыщенной животными жирами. Контрольная группа - интактные крысы, состояла на стандартном рационе вивария. Доступ животных всех экспериментальных групп к воде был неограничен. В диету включали холестерин (10% от общего состава рациона), как один из факторов, активизирующих липидные нарушения, процессы жировой инфильтрации печени, структурную дезинтеграцию гепатоцитов. Среди патогететически ориентированных факторов базовой являлась жировая нагрузка топленым говяжьим салом (20% от общего состава рациона), увеличивающим калораж рациона гепатогенной диеты. Таким методом в модели НАСГ запускали механизмы, характеризующиеся ожирением, дислипидемией, стеатозом печени. У крыс проводили мониторинг массы тела - взвешивание до начала, каждую неделю в течение и после окончания хронического эксперимента. Оценивали также относительную и абсолютную массу печени, висцерального жира.

У всех крыс опытных групп по сравнению с интактной группой показано увеличение массы тела, индекса Кетле, двукратное повышение относительной и абсолютной массы висцеральной жировой ткани и печени. Изучение показателей липидного обмена показало, что у подопытных животных под влиянием гепатогенного рациона на 30-е сутки формировалась алиментарная дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. При этом холестерин липопротеидов высокой плотности снижался более чем в два раза, а индекс атерогенности увеличился на порядок. Через 90 суток алиментарной нагрузки концентрация ОХ в крови выровнялась с таковым показателем у контрольных крыс, количество ТГ достоверно уменьшилось. Формирование НАСГ сопровождалось развитием гипергликимии, доказательством чего явилось повышение уровня глюкозы в крови во всех опытных группах животных. У особей, содержавшихся на экспериментальном рационе, наблюдался рост активности ферментов: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, что свидетельствовало о повреждении целостности клеток печени, развитию цитолитического синдрома. Интерпретация выявленных изменений говорит о формировании заболеваний этого органа. Таким образом, проведенные исследования на экспериментальной модели НАСГ, и полученные результаты могут быть использованы для оценки степени нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы и поиска эффективных фармакотерапевтических гепатопротекторных средств.

Kastsianevich A.A., Gubchik K.A., Biryukov R.N.

Proteolysis of goat milk caseins with trypsin and antibacterial activity of the derived products

Institute of Microbiology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

Significance. Proteolytic cleavage of caseins with trypsin released various products, including peptides affecting cardiovascular system (antithrombotic and hypotensive agents), neural functions (antagonist and agonists of opioid receptors), digestive tract (casophosphopeptide, glucomacropeptide), immune status (modulators, antimicrobials). For instance, opioid peptides, like β-casomorhpine-7, casoxyn d, casoxyn A interact with gastrointenstinal receptors, influencing gut peristalsis; peptides displaying angiotensive action (α_{s1}-casein (f 23-34)), casokinines reduce blood pressure; peptides derived from β-casein (f 17-21) inhibit microbial growth; k-casein fragments block thrombocyte aggregation (f 106–112, 113–116) and fibrinogen binding with the thrombocyte surface (f 106–116); peptides stemming from β-casein (f 87-91) and k-casein (f 26-28) cause antidiabetic effect. Hydrolysates based on casein enhance production of antibodies, promote resistance to *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* cultures colonizing oral mucosa of healthy humans.

Peptides liberated from casein show antimicrobial activity against many gram-positive and gram-negative bacteria. For example, peptides from α-casein inhibit growth of pathogenic species *Bacillus cereus* and *Escherichia coli* and concurrently stimulate development of probiotic culture *Lactobacillus acidophilus*. A_{s2}-casein (f 183–207) also demonstrate antagonistic action towards pathogen *Cronobacter sakazakii*.

Commercial product BioPURE-GMP containing glycomacropeptide originating from k-casein posseses antimicrobial potential. Likewise the effective caries preventive formulas – Recaldent, CoC tooth mousse, M1 paste, Trident extra care incorporate phosphopeptides of casein hydrolysates.

Aim of study – production of bioactive peptides by casein proteolysis with trypsin; investigation of the peptide antibacterial activity.

Materials and methods. Enzymatic hydrolysis, electrophoresis in polyacrylamide gel, densitometry, ultrafiltration, freeze-drying, high performance liquid chromatography, plate technique to evaluate antibiotic resistance. Gram-positive bacterial cultures of genera *Amycolatopsis*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Geobacillus*, *Micrococcus*, *Nocardia*, *Oerskovia*, *Sporosarcina*, *Streptomyces* and gram-negative bacteria of genera *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Serratia* deposited at Belarusian collection of non-pathogenic microorganisms were used as model objects to test antibacterial activity of the peptides.

Results and conclusions. The conditions were optimized for enzymatic hydrolysis of caseins with trypsin, allowing to achieve the maximum yield of total peptide fraction within minimal time. Protein electrophoresis in polyacrylamide gel confirmed full completion of hydrolytic process by 30 min. The selected 46 bacterial test cultures were examined for sensitivity to hydrolysates derived from caseins. The resulting clarification zones served as indicators of the activity of the obtained peptide samples. It was found that different extent of biological activity was expressed by peptides with regard to 60 % of tested bacterial strains. The diameter of growth inhibition zone varied in the range 9–26 mm. Strains *Alcaligenes faecalis* BIM B–79 and *Bacillus mycoides* BIM B–179 were distinguished by the lowest value of growth suppression zone – 9–10 mm. The moderate sensitivity to peptide impact was recorded for strain *Escherichia coli* BIM B–399 – 15–16 mm. Strains *Bacillus sphaericus* BIM B–396 and *Geobacillus stearothermophilus* BIM B–415 exhibited the peak susceptibility, with growth inhibition zones reaching 24–26 mm in diameter. Further research will be focused on peptide fractionation, aiming to elaborate biopreparations to be applied in veterinary practice, food processing and cosmetic formulas.

Костюк С.А., Полуян О.С.

Методические особенности подбора праймеров для молекулярно-генетических исследований на примере гена дофамин-бета-гидроксилазы

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Одним из ключевых белков синтеза дофамина является дофамин-бета-гидроксилаза, кодируемая геном DBH (dopamine beta-hydroxylase), который расположен на 9 хромосоме. В зависимости от наличия/отсутствия полиморфизмов в гене DBH изменяется и активность данного фермента. При этом снижение активности дофамин-бета-гидроксилазы является одним из патогенетических механизмов развития многочисленных заболеваний.

Цель. Подобрать специфические пары праймеров для определения структуры гена DBH.

Материалы и методы. В качестве биологического материала использовали сыворотку крови 32 добровольцев. В качестве мишени для дизайна специфических олигонуклеотидных праймеров выбран ген DBH. Дизайн олигонуклеотидов осуществляли последовательно для каждого выбранного гомологичного участка с использованием бесплатного онлайн приложения Primer3 v. 0.4.0

(http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3) и бесплатного онлайн алгоритма mfold/DNAfold (http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/dna-folding-form). Для анализа вероятности образования вторичных шпилечных структур и димеров олигонуклеотидов использовали бесплатное онлайн обеспечение OligoAnalyzer 3.1 (http://eu.idtdna.com/calc/analyzer) и демонстрационную версию коммерческого программного пакета Vector NTI Advance 11.0 (http://www.thermofisher.com/by/en/home/life-science/cloning/vector-nti-software/vector-nti-advance-software.html). В качестве внутреннего контроля использовали последовательность ДНК гена HPRT1 (hypoxanthine phosphoribosyltransferase, human, Gene ID: 3251, NCBI Reference Sequence: NC_000023.11) генома человека.

Результаты. С использованием соответствующего программного обеспечения были выбраны следующие специфические олигонуклеотидные праймеры (Genebank Accession No. X63418): прямой 5′-GCAAAAGTCAGGCACATGCACC-3′ и обратный 5′-GTCAGCGAGATGGGGAGGTGGA-3′, при этом обратный праймер на 5′-конце метили флуорофором. Перед началом анализа последовательностей олигонуклеотидных праймеров провели анализ последовательности предполагаемого ампликона для оценки вероятности образования вторичных шпилечных структур ампликона, а также вероятности стерических препятствий для связывания олигонуклеотидных праймеров. В результате анализа установлено, что во время протекания ПЦР в режиме реального времени на стадии отжига/элонгации при +60°C все вероятные вторичные шпилечные структуры были нестабильны в силу отсутствия отрицательных значений изменения свободной энергии Гиббса. Энергетика возможных шпилечных структур (ΔG, kcal/mol) составила 0,84; 0,90; 1,55; 1,77. Дальнейший анализ с использованием встроенного алгоритма Vector NTI – Thermodynamical properties показал наличие 23 вероятных вторичных шпилечных структур, однако в модельных условиях все они характеризовались низкой стабильностью и как следствие низкой вероятностью образования. Анализ вероятности образования стабильных гомодимеров ампликона показал наличие 1 стабильной структуры (ΔG = - 4,2 kcal/mol) из 60 возможных. Результат анализа в режиме Vector NTI – Oligo Duplexes показал наличие стабильного гетеродимера обратного олигонуклеотидного праймера. Несмотря на слабоотрицательные значения ΔG димеров, до 70% всех молекул рассматриваемых олигонуклеотидов с высокой вероятностью будут находиться в димеризованном состоянии и не будут участвовать в реакции. Этап корректировки величины ΔG с помощью температурных и буферных условий не позво-

лил сместить равновесие реакции в нужную сторону в полной мере, однако необходимый результат был достигнут за счет коррекции концентраций и соотношения олигонуклеотидных праймеров в реакционной смеси. Установлено, что для повышения эффективности реакции предпочтительно повышать значения ΔG за счет модулирования содержания одно и двухвалентных ионов в реакционной смеси.

Заключение. Поиск последовательностей генов, к которым необходимо подобрать праймеры, следует проводить с использованием биоинформационной базы данных NCBI. Для подбора праймеров и условий проведения ПЦР рекомендуется использовать программу Vector NTI, для анализа вероятности образования стабильных димеров – компонент программы Vector NTI Oligo Duplexes.

Котович И.Л.

Коррекция уровня матриксных металлопротеиназ в легких с использованием липосом с α-токоферолом в условиях экспериментальной гипероксии

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

В развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД) особое значение имеет ремоделирование соединительнотканных компонентов легких. Морфогенез легких (ветвление бронхиального дерева, формирование альвеол и межальвеолярных перегородок) и восстановление легочной ткани после повреждения зависит от сбалансированности процессов образования и распада структур внеклеточного матрикса. Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в развитии ряда острых и хронических заболеваний легких, однако роль ММП в развитии БЛД изучена недостаточно. Представляло интерес изучить изменения со стороны ММП-2, специфически активной в отношении коллагена IV типа базальных мембран, и ММП-9, причастной к усилению деградации волокнистых компонентов внеклеточного матрикса при воспалении, в легких в условиях экспериментального моделирования БЛД. Возрастающее количество свидетельств сигнальной функции активных форм кислорода в отношении продукции провоспалительных белков послужило основанием для изучения возможности коррекции уровня ММП в легких с использованием препаратов антиоксидантного действия (α-токоферола).

Цель – изучить влияние липосом с α-токоферолом при их ингаляционном введении на уровень матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в легких новорожденных морских свинок в условиях экспериментальной гипероксии.

Материалы и методы. Эксперимент проводили с использованием новорожденных морских свинок, подвергавшихся действию гипероксии (70% кислорода) в течение 3 и 14 суток. Контрольные животные дышали обычным воздухом. Многослойные липосомы, содержащие α-токоферол (12,5 мг/кг) и дипальмитоилфосфатидилхолин (45 мг/кг), вводили с помощью небулайзера 1 раз в два дня. По окончании эксперимента животных наркотизировали и выделяли легкие для исследования. В гомогенате легких определяли содержание общего белка по Лоури, содержание ММП-2 и ММП-9 иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов. Для статистического анализа различий между группами применяли непараметрический U-тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. На 3-и сутки воздействия гипероксии содержание ММП-2 в легких новорожденных морских свинок не изменялось, а ММП-9 увеличивалось в 2,2 раза по сравнению с контролем ($p<0,05$). Введение липосом с токоферолом в этих условиях сопровождалось нормализацией уровня ММП-9 и не оказывало достоверного влияния на уровень ММП-2. Более длительное воздействие гипероксии (в течение 14 суток) приводило к росту содержания ММП-2 и ММП-9 в легких до 133% и 176% от медианного уровня контрольной группы соответственно (в обоих случаях $p<0,05$). В группах животных, получавших ингаляции липосом с α-токоферолом на фоне 14-дневной гипероксии, содержание ММП-2 и ММП-9 в легких снижалось и достоверно не отличалось от группы контроля.

Заключение. Воздействие гипероксии приводит к росту в легких новорожденных морских свинок уровня матриксных металлопротеиназ: увеличение ММП-9 отмечается уже спустя 3 суток воздействия и сохраняется спустя 14 суток, увеличение ММП-2 – только при 14-дневном воздействии. В условиях эксперимента, ингаляционное введение липосом, содержащих α-токоферол, предотвращает повышение уровня ММП-2 и ММП-9 в гомогенате легких, что может способствовать уменьшению протеолитического повреждения соединительнотканных структур легкого при гипероксии и препятствовать развитию дисплазии.

СОДЕРЖАНИЕ

Таганович А.Д. Феномен Вадима Алесандровича Бандарина в подготовке научных кадров для системы здравоохранения Республики Беларусь 3

Камышников В.С. О роли В.А. Бандарина и его школы в становлении клинической химии и лабораторной медицины в Республике Беларусь 5

Иванов Е.П. Актуальность принципов школы В.А. Бандарина для современной медицинской науки, биологии и клинической практики..... 6

Зборовский Э.И. Педагогический опыт В.А. Бандарина в организации научной работы студентов 7

Хрусталёв В.В., Хрусталёва Т.А., Побойнев В.В., Латушко Т.В., Ачинович О.В. Преемник В.А. Бандарина – профессор Е.В. Барковский 12

Бутвиловский В.Э., Бутвиловский А.В. Плеяда учеников В.А. Бандарина – Колб В.Г. 14

Бутвиловский В.Э., Колб А.В. Плеяда учеников В.А. Бандарина – Кухта В.К. 15

Аввакумова Н.П., Кривопалова М.А., Катунина Е.Е., Куваев Н.М., Кандаев Н.А. Некоторые аспекты взаимодействия в системе гумусовые кислоты – цинк 17

Агамова А.Д., Петрова С.Ю. Иода В.И. Оценка риска для работающих при применении фунгицида на основе флуопирама и протиоконазола 18

Агамова А.Д., Табелева Н.Н. Оценка риска для работающих при применении инсектицида на основе тиаклоприда 20

Акулич В.А., Колбасин А.И., Патапович М.П. Разработка лазерных методов анализа волос человека с хронической ишемией головного мозга 21

Акулич В.А., Рябцева А.С., Патапович М.П. Взаимодействие лазерного излучения с образцами волос человека для установления нарушения функциональных резервов организма 22

Акуневич А.А., Хрусталёв В.В. Оптимизация нуклеотидного состава генов HLA и β_2-микроглобулина с помощью оригинального компьютерного алгоритма 24

Аль-Камали М.Ф.С.Х. Биологически активные микропорошки состава SiO_2:Cu^o, формируемые золь-гель методом 26

Антипова Т.А., Николаев С.В., Антипов П.И., Гудашева Т.А. Влияние низкомолекулярного миметика фактора роста нервов ГК-2 на содержание BDNF в культуре гиппокампальных клеток линии HT-22. 27

Асхатова Н.А., Алимов А.М., Зиннатов Ф.Ф. Электрофоретические профили полипептидов разных штаммов листерий..... 28

Багирова А.А., Рагимов Н.М. Решение проблемы антибиотикорезистентности при кандидозных инфекциях с помощью антимикотиков нового поколения 30

Bazavluk Ye.V., Vanko R.S., Konechny Yu.T., Konechna R.T., Novikov V.P., O.P. Korniichuk Prediction of biological activity for *Phlomis Pungens* Willd compounds 32

Байда А.В. Изменение вариабельности ритма сердца и микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертонией в процессе лечения с применением адаптации к гипобарической гипоксии 33

Байда А.В., Воронина Л.П., Кузнецова Н.Б., Михалюк Р.А. Оценка и коррекция статуса питания пациентов старшего возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией 34

Барабанова Е.М., Мащар Н.В. Применение галактоманнанового антигена для диагностики аспергиллеза легких 36

Басалай А.А., Чудиловская Е.Н., Калиновская Е.И. Изменение поведенческой активности и уровня тревожности у крыс самцов линии Wistar с фетальным вальпроатным синдромом, индуцированным натриевой солью вальпроевой кислоты 37

Batyuk L.V., Kizilova N.N. RBC membrane as carriers of nanodiamonds: effects of temperature 39

Башун Н.З., Жарнов А.М., Чекель А.В. Особенности изменений параметров компонентного состава тела представителей подросткового и юношеского возрастных периодов, выявленные методом биоимпедансного анализа 40

Бибчук Е.В. Использование клинико-диагностических биохимических коэффициентов в ветеринарной медицине 41

Бигдай Е.В., Самойлов В.О. Клеточные и молекулярные механизмы потери обоняния при нарушении цилиогенеза в обонятельных нейронах 43

Бикчантаев И.Т., Шакиров Ш.К., Зиннатов Ф.Ф. Воздействие энергии СВЧ поля на пищевую ценность цельного зерна ржи и тритикале 45

Бобоев М.М., Олимов А.А., Мадумарова М.М. Влияние глицина на активность каталазы и супероксиддисмутазы в динамике экспериментального инфаркта миокарда 46

Бобоев М.М., Собиров К.Г., Мадумарова М.М. Влияние хлоргексидина на скорость образование зубного налета 47

Бобоев М.М., Собиров К.Г., Мадумарова М.М. Иммуномодуляция при частых простудных заболеваниях у детей 48

Боднар О.В., Скроцька О.И., Жолобак Н.М Влияние ионов церия (IV) на противовирусную активность интерферона I типа in vitro 50

Бондарюк Е.В., Жидецкий А.В., Шолух М.В. Разработка тест-системы для изучения лиганд-рецепторного взаимодействия белков семейства эфринов 51

Боровицкий В.С. Гемограмма у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от ВИЧ-статуса 53

Боровицкий В.С. Изменения показателей гемограммы у больных с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от уровня иммуносупрессии 54

Брюханов Л.А., Артюхов А.А., Штильман М.И. Калиброванные сферические микрочастицы для эмболизации сосудистого русла на основе гидрогелей поливинилового спирта 54

Бурдашкина К.Г., Ринейская О.Н., Глинник С.В. Прогнозирование протеолитической деградации коллагена типов I-III in silico 56

Бурлака А.П., Ганусевич И.И., Вовк А.В., Мотузюк И.Н., Сидорчук О.И. Прогностическое значение показателей редокс-состояния крови у больных раком молочной железы 57

Бутвиловский А.В., Терехова Т.Н., Бурдашкина К.Г., Качанович И.В., Курпан С.Д. О некоторых аспектах взаимодействия 38%-го раствора фторида диамминсеребра с йодидами 59

Bushkevich N.V., Kokhanskaya M.V., Boltovsky V.S., Flurik E.A. Using the biochemical potential of blueberries 61

Вагин С.В., Хрусталёва Т.А., Рудниченко Ю.А., Кишинец В.А. Скрининг методов экстракции фитоэстрогенов из сухих молочных смесей 62

Валько Н.А., Починчик Е.А. Глутатионпероксидазная активность в отделах желудочно-кишечного тракта крыс при введении этанола 64

Винникова В.Е., Смолякова И. В. Молекулярно-биологическая диагностика и прогнозирование течения хронического панкреатита 65

Володкевич Д.Л., Бутвиловский А.В. Изменение цвета зубов после пломбировки различными препаратами минерал триоксид агрегата: эксперимент in vitro 67

Vcherashniaya A. V., Martinovich I. V., Pobat V. S, Martinovich G. G., Cherenkevich S. N. Redox regulation of the effect of antitumor drug doxorubicin in HEp-2 human larynx carcinoma cells 69

Гаврусев А.А., Малащицкий Д.А. Промежностная магнитная стимуляция в лечении синдрома хронической тазовой боли у мужчин 70

Гайшун Е.И., Зарадей И.И., Широканова Н.И. Особенности практического использования показателей растяжимости и эластичности стенки крупных артерий 71

Галица И.В., Галица В.В. Исследование необратимой коагуляции яичных альбуминов в водных растворах солями тяжелых металлов электрохимическими методами 73

Hamada V.R., Kolb Yu. I., Konechna R.T., Novikov V.P., Mykytiuk S.R., Konechnyi Yu.T. Prediction of acute toxicity of biologically active substances of Adonis Vernalis 74

Гладчук А.С., Дубакова П.С., Щепеткова К.М., Степанов С.В., Гафт С.С., Суходолов Н.Г., Батоцыренова Е.Г., Александрова М.Л., Краснов К.А., Кашуро В.А., Подольская Е.П. Определение жирных кислот в биологических образцах с использованием технологии Ленгмюра 76

Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в ограничении интенсивности протеолиза и перекисного окисления липидов при стрессе 77

Горшков Д.А., Захаров И.С., Хусаинова А.М., Глубокова М.Н., Кривопалова М.А. Препарат на основе пелоидов: диализ, спектрофотометрия 79

Гросу В.В. Диагностическое значение тропонина I в оценке тяжести течения хронической сердечной недостаточности 81

Гросу В.В. Информативность провоспалительных биомаркеров при хронических дисфункциях миокарда 82

Гросу В.В. Кобальт-связывающая способность сыворотки крови как маркер ишемии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью 84

Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Тиреоидная и гипофизарно-надпочечниковая системы при эмоциональном стрессе 85

Гусакова С.С., Амаэгбери Н.В., Семенкова Г.Н., Шадыро О.И. 2-Гексадеценаль регулирует функциональную активность нейтрофилов 87

Долматова В.В. Убиквитин-подобные модификаторы протеолиза у человека и легочных пресноводных моллюсков 89

Долматова В.В., Семенов И.О. Оценка сходства внутриклеточных протеолитических ферментов человека и легочных пресноводных моллюсков 91

Драбовский В.С. Челишвили А.Л. Биомеханические возможности кожи живота при разных деформационных нагрузках 92

Дребенкова И.В., Шевчук Л.М. Применение спектрометрических методов для исследования содержания микроэлементов в биосубстратах детей с костной патологией 94

Дубовская Л.В., Камышников В.С., Яковлев-Малых Н.Н., Свиридов О.В. Инновационные технологий клинико-лабораторной диагностики острых форм ишемической болезни сердца 96

Дудко А.В., Давидовский А. И., Вересов В. Г. Структурный анализ проапоптотической регуляции tBid белками MTCH2 и MOAP-1 97

Дудун А.А., Акулина Л.А., Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Воинова В.В. Исследование биосинтеза и физико-химических свойств бактериального альгината, как полимера для биомедицинского применения 99

Ерофеева А.-М.В., Кодаленкова С.А., Кузнецова Т.Е., Рыжковская Е.Л., Лисовская М.В., Молчанова А.Ю. Оценка терапевтического действия N-ациламинокислот при экспериментальном аллергическом контактном дерматите у крыс 100

U. P. Yefremova Alterations in the functional system of NO-synthase/arginase of spermatozoa in human subjects with different infertility forms 102

Yefremova U. P., Fafula R.V. The kinetic analysis of arginase hydrolyze of L-arginine in sperm cells of infertile men 103

Жаворонок И.П., Пехтерева Е.И., Семёник И.А., Лисовская М.В. Влияние N-ациламинов на репарацию трофических язв кожи экспериментальных животных 105

Жидецкий А.В., Бондарюк Е.В., Качан А.В., Круглик А.С., Шманай В.В., Шолух М.В. Получение флуоресцентно меченого рекомбинантного эфрина-А5 106

Захарова Н.В., Московских О.О., Филиппов А.П Водорастворимые гребнеобразные сополимеры хитозана с поли-N,N-диалкилакриламидами: молекулярные и гидродинамические характеристики, самоорганизация в растворах, термо- и pH-чувствительность 108

Зиннатов Ф.Ф, Хайруллин Д.Д., Зиннатова Ф.Ф. Использование ДНК технологий в молочном скотоводстве 109

Zorin V.P., Zorina T.E. Biophysical determinants of sensibilization of transformed tissues and cells by chlorin type photosensitizers: kinetic aspects 111

Зорина Т.Е., Кравченко И.Е., Коблов И.В., Ермилова Т.И., Шман Т.В., Березин Д.Б., Зорин В.П. Аминопроизводные хлорина e_6 — эффективные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии 113

Зубрицкая Г.П., Климкович Н.Н., Кутько А.Г., Венская Е.И., Скоробогатова А.С., Лукьяненко Л.М., Козарезова Т.И., Слобожанина Е.И. Активность антиоксидантной системы эритроцитов у детей с железодефицитными анемиями до и после лечения 114

Зубрицкий А.В., Медведева Ю.А. Роль нуклеотидной последовательности и статуса метилирования CpG-динуклеотидов при установлении гистоновых модификаций в чужеродном геномном контексте 116

Иванов А.А., Цыганков В.Г., Бондарук А.М., Головач Т.А., Курченко В.П. Встречаемость специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам у жителей города Минска 118

Иванов В., Иванов Е. Малые дозы чернобыльской радиации и радиационный канцерогенез 120

Ивашкевич Л.С., Турко М.С., Хурсин П.А. Определение гепарина в воздухе рабочей зоны..... 122

Кадушкин А.Г., Арабей А.А., Шишло Л.М., Таганович А.Д. Использование фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, для оценки чувствительности альвеолярных макрофагов к глюкокортикоидам у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких..... 123

Калиновская Е.И., Полулях О.Е., Басалай А.А. Экспериментальный поиск эпигенетических факторов формирования алиментарно-зависимых патологических процессов у крыс линии Вистар..... 124

Камлюк С.Н., Деменкова Т.В., Лисовская Г.В. Токсиколого-гигиеническая характеристика средства защиты растений «Дикопур Топ, ВР» 126

Камышников В.С., Пехтерева Н.В., Юрага Т.М., Журко П.Т. Новые химико-аналитические технологии в оценке биохимических факторов, определяющих структурно-функциональное состояние мембран: про-/антиоксидантного баланса и фосфолипазы А2 организма при неинфекционной патологии 128

Камышников В.С., Юрага Т.М., Журко П.Т., Пехтерева Н.В. Новые химико-аналитические технологии в оценке биохимических факторов, определяющих структурно-функциональное состояние мембран: про-/антиоксидантного баланса и фосфолипазы А2 организма мужчин и женщин с нарушениями функции органов репродуктивной системы. 129

Канаш Ю.С., Гармаза Ю.М., Тамашевский А.В., Слобожанина Е.И. Изучение функциональной активности белков-транспортеров семейства MRP и RLIP76 при воздействии гидрофильных и гидрофобных антиоксидантов на эритроциты пациентов с ишемической болезнью сердца 131

Канунникова Н.П., Семенович Д.С., Лукиенко Е.П., Максимчик Ю.В., Мойсеенок А.Г. Влияние предшественников биосинтеза КоА и глутатиона на показатели окислительного стресса и тиол-дисульфидный статус у мышей на фоне бактериального липополисахарида 132

Капица И.Г., Иванова Е.А., Авдюнина Н.И., Воронина Т.А. Противопаркинсоническая активность двух производных 2-аминоадамантана, отличающихся заместителем, связанным с аминогруппой 134

Катунина Е.Е., Кривопалова М.А., Глубокова М.Н. Вариация методики выделения гумусовых кислот из лечебных грязей 135

Кельциева О.А., Дубакова П.Д., Александрова И.В., Суходолов Н.Г., Подольская Е.П. Модификация поверхности мишени для масс-спектрометрического анализа пленками Ленгмюра-Блоджетт 137

Ким О.В., Садыков Р.А. Эффективный способ экстракорпоральной детоксикации для поддержания функции печени 139

Кипень В.Н., Богданова М.В., Буракова А.А., Добыш О.И., Зотова О.В., Байда А.В., Булгак А.Г., Лемеш В.А. Влияние гендерного фактора при оценке линейного тренда для 10 CpG-маркеров в контексте определения хронологического возраста по образцам крови 141

Ковганко Н.Н., Антоненко А.А., Таганович А.Д. Молекулярный докинг флуконазола с глутаматдекарбоксилазой 142

Ковганко В.Н., Ковганко Н.Н., Слабко И.Н., Дорощук Д.С., Кручик В.И. Использование замещенных 3-арил-3-кетоэфиров в синтезе биологически активных и мезогенных пиразолов 144

Ковганко Н.Н., Слабко И.Н., Ковганко В.Н. Синтез и антимикобактериальные свойства трифторзамещенных бензальдоксимов 145

Колбас Н.Ю., Колбас А.П., Jourdes M., Teissedre P.-L. Анти/прооксидантная активность растительных полифенолов в индуцированом автоокислении адреналина 146

Kolb Y.I, Konechna R.T., Novikov V.P. The prediction on the acute toxicity of Nigella damascena fatty and essential oils 148

Кондрашова С.Б., Хололович А.С., Ясюченя Р.Н. Оценка биохимических показателей крови при развитии неалкогольного стеатогепатита в эксперименте 149

Kastsianevich A.A., Gubchik K.A., Biryukov R.N. Proteolysis of goat milk caseins with trypsin and antibacterial activity of the derived products 151

Костюк С.А., Полуян О.С. Методические особенности подбора праймеров для молекулярно-генетических исследований на примере гена дофамин-бета-гидроксилазы 152

Котович И.Л. Коррекция уровня матриксных металлопротеиназ в легких с использованием липосом с α-токоферолом в условиях экспериментальной гипероксии 154

Научное издание

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Тезисы докладов участников Республиканской конференции
с международным участием, посвященной 110-летию
со дня рождения В.А. Бандарина

(Минск, 24 мая 2019 г.)

В двух частях

Часть 1

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

Ответственный за выпуск В. В. Хрусталёв
Компьютерная верстка Т. А. Хрусталёва

Подписано в печать 13.05.19. Формат 60×84/16. Бумага офсетная 80 г/м^2.
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 9,53. Уч.-изд. л. 9,56. Тираж 13 экз. Заказ 5264.

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.

Полиграфическое исполнение: издательско-полиграфическое частное унитарное
предприятие «ДОНАРИТ».
Свидетельство о государственной регистрации изготовителя №1-289 от 17.04.2014.
Ул. Октябрьская, 25, 220030, Минск.

simbiotech
Симбиотех

Просто поставьте нам задачу.
Мы обеспечим необходимыми материалами для исследований.

Молекулярная биология

Смеси для ПЦР, рестриктазы, клонирование, секвенирование нового поколения, эпигенетика

NEW ENGLAND BioLabs Inc.

Выделение и очистка ДНК, РНК и белков. ТСХ, ВЭЖХ

MN Since 1911

Цитокины и факторы роста, реагенты для исследования стволовых клеток

BioVision

Флуоресцентные индикаторы, апоптоз и жизнеспособность клеток, NO и активные формы кислорода

Biotium

Реагенты и наборы для секвенирования на генетических анализаторах Applied Biosystems

NIMAGEN

Конструирование молекулярных векторов, синтез целых генов

Synbio Tech

Антитела

Более 500 000 антител, более 350000 цитирований

biotechne LIFE SCIENCE BRANDS
R&D SYSTEMS NOVUS TOCRIS

Проточная цитометрия, неврология, стволовые клетки, онкология

BioLegend
Enabling Legendary Discovery
Agrisera

Фитогормоны и среды для растительных клеточных культур

Melford Laboratories Ltd.
Duchefa

ИФА-наборы

Elabscience
LOEWE
MyBioSource.com

Оборудование для гель-электрофореза, блоттинга, системы гель-документирования, системы гальванизации, ферментеры и биореакторы

Cleaver SCIENTIFIC

Тонкая химия

SIGMA-ALDRICH
Glentham LIFE SCIENCES
Alfa Aesar by Thermo Fisher Scientific
ACROS ORGANICS
PanReac AppliChem ITW Reagents
Chem-Impex International, Inc.
Carbosynth
Cayman Chemical

Аналитические стандарты

SUPELCO Analytical
Dr. Ehrenstorfer Reference Materials for Residue Analysis

Ваши с 2009 года

НП ООО «Симбиотех»
220077, г Минск, пр-д Ташкентский, 3-8
220037, г. Минск, ул. Филимонова, 15-5
тел.: +375 (17) 309-17-24, 309-17-22
факс: +375 (17) 309-17-21
e-mail: e.kisel@simbiotech.com,
j.luschyk@simbiotech.com,
dmitry.sodel@gmail.com

ISBN 978-985-21-0301-5

9 789852 103015