



**НАУЧНЫЙ
ФОРУМ**
nauchforum.ru



№10(18)

**НАУЧНЫЙ ФОРУМ:
МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ
И ХИМИЯ**

МОСКВА, 2018



НАУЧНЫЙ ФОРУМ: МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ

*Сборник статей по материалам XVIII международной
научно-практической конференции*

№ 10 (18)
Декабрь 2018 г.

Издается с ноября 2016 года

Москва
2018

УДК 54/57+61+63

ББК 24/28+4+5

НЗ4

Председатель редколлегии:

Лебедева Надежда Анатольевна – доктор философии в области культурологии, профессор философии Международной кадровой академии, г. Киев, член Евразийской Академии Телевидения и Радио.

Редакционная коллегия:

Арестова Инесса Юрьевна – канд. биол. наук, доц. кафедры биоэкологии и химии факультета естественнонаучного образования ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», Россия, г. Чебоксары;

Карбекова Джамия Усенгазиевна – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. Биолого-почвенного института Национальной Академии Наук Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, г. Бишкек;

Сафонов Максим Анатольевич – д-р биол. наук, доц., зав. кафедрой общей биологии, экологии и методики обучения биологии ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный педагогический университет", Россия, г. Оренбург.

НЗ4 Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XVIII междунар. науч.-практ. конф. – № 10 (18). – М.: Изд. «МЦНО», 2018. – 80 с.

ISSN 2541-8386

Статьи, принятые к публикации, размещаются на сайте научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

ISSN 2541-8386

ББК 24/28+4+5

© «МЦНО», 2018

Оглавление	
Биология	6
Раздел 1. Физикохимическая биология	6
1.1. Биохимия	6
ПОЛИМЕРНЫЕ СИЛАТРАНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	6
Истратов Владислав Викторович	
Андреева Елена Валерьевна	
Васнев Валерий Александрович	
1.2. Молекулярная биология	14
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА	14
Трощенко Дарья Викторовна	
Медицина и фармацевтика	22
Раздел 2. Клиническая медицина	22
2.1. Нервные болезни	22
БИЛИНГВИЗМ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА	22
Максимов Радислав Серафимович	
Алексеева Эльвира Петровна	
2.2. Хирургия	26
БЕРЦОВЫЕ И СТОПНЫЕ ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	26
Романюк Филипп Георгиевич	
Раздел 3. Профилактическая медицина	31
3.1. Общественное здоровье и здравоохранение	31
РАЗВИТИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ	31
Петров Сергей Борисович	
Смирнова Анастасия Владимировна	
Малышева Виктория Михайловна	

3.2. Эпидемиология	37
К ВОПРОСУ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У НАСЕЛЕНИЯ	37
Антипина Екатерина Олеговна Зиматкина Тамара Ивановна	
Раздел 4. Фармацевтические науки	43
4.1. Организация фармацевтического дела	43
ИССЛЕДОВАНИЕ РЕКЛАМЫ КАК СРЕДСТВА ПРОДВИЖЕНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ	43
Калдыбекова Молдир Есенбековна	
4.2. Технология получения лекарств	48
РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОТБОРА НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ СБОРКИ ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ	48
Аладинский Владимир Александрович Аладинская Анастасия Владимировна Веселов Марк Сергеевич Айгинин Андрей Альбертович Ряховский Алексей Алексеевич	
Химия	63
Раздел 7. Химия	63
5.1. Высокомолекулярные соединения	63
ФОРМИРОВАНИЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ПРИРОДНОГО ПОЛИМЕРА, СШИТОГО МУЛЬТИВАЛЕНТНЫМИ ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ: ВЛИЯНИЕ ТИПА ИОНА И PH	63
Шибает Андрей Владимирович Муравлев Дмитрий Александрович	
5.2. Медицинская химия	67
АНАЛИЗ СОСТАВА ПЛОДОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БАРБАРИСА И ШИПОВНИКА	67
Морозкова Ирина Андреевна	

5.3. Физическая химия

72

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАЗВУКА НА ВЫЩЕЛАЧИВАНИЕ
ЗОЛОТА ЙОД-ИОДИДНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ
(ПО PH И ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ)

72

Александрова Валерия Николаевна

Михайлова Татьяна Алексеевна

Лисенкина Ксения Николаевна

Лимберова Валентина Васильевна

БИОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ 1.

ФИЗИКОХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

1.1. БИОХИМИЯ

ПОЛИМЕРНЫЕ СИЛАТРАНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Истратов Владислав Викторович

*канд. хим. наук, ст. науч. сотр.
института элементоорганических соединений РАН,
РФ, г. Москва.*

Андреева Елена Валерьевна

*студент Российского технологического университета,
института тонких химических технологий,
РФ, г. Москва.*

Васнев Валерий Александрович

*д-р хим. наук, вед. науч. сотр.
института элементоорганических соединений РАН,
РФ, г. Москва.*

POLYMERIC SILATRANES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Vladislav Istratov

*PhD (Chemistry), senior researcher,
A.N. Nesmeyanov Institute of organoelement compounds
of Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia*

Elena Andreeva

*student, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies,
Moscow Technological University,
Moscow, Russia*

Valery Vasnev

*Dr.Sci. (Chemistry), professor, head of laboratory,
A.N. Nesmeyanov Institute of organoelement compounds
of Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia*

Авторы выражают благодарность центру исследования строения молекул ИНЭОС РАН Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку работы (грант № 17-03-01089).

Аннотация. Впервые получены и охарактеризованы с помощью методов ГПХ, ИК- и ЯМР спектроскопии новые линейные и разветвлённые силатран-содержащие полимеры; Используя полимерные и низкомолекулярные силатраны, проведены лабораторные испытания их биологической активности по отношению к пшенице сорта «Яровая Харьковская 46». Установлено, что все исследованные полимеры положительно влияют на онтогенез растений.

Abstract. For the first time, new linear and branched silatrane-containing polymers have been obtained and characterized using GPC, IR and NMR spectroscopy; Using polymeric and low molecular silatranes, laboratory tests of their biological activity with respect to wheat “Yarovaya Kharkovskaya 46” were carried out. It was established that all studied polymers have a positive effect on the ontogenesis of plants.

Ключевые слова: сополимеры; силатраны; биологическая активность.

Keywords: copolymers; silatranes; biological activity.

Одной из ключевых задач, стоящих перед современной элементо-органической химией, является создание уникальных материалов, средств защиты растений, лекарственных средств и других инновационных продуктов, обладающих высокой и избирательной биологической активностью.

Весьма перспективным направлением получения подобных веществ является исследование силатранов – внутрикомплексных кремнийорганических эфиров, начатое ещё в середине прошлого века академиком М.Г. Воронковым [1]. В настоящее время получен широкий

спектр низкомолекулярных силатранов, однако до стадии промышленного производства дошли лишь отдельные представители силатранов, такие как хлорметилсилатран («мивал»), 1-этоксисилатран («мигуген»), 1-этил- и 1-винилсилатраны [2, 3].

Вместе с тем, современная агротехника требует новых высокоэффективных регуляторов роста и развития растений.

В свете этого особый интерес представляют биологически активные кремнийорганические вещества, показывающие высокую эффективность в малых дозах (0,1-10 г/га) [4].

К сожалению, в настоящее время практически отсутствуют публикации, посвященные силатрансодержащим полимерам; В то же время известно, что иммобилизация биологически активных соединений на полимерах позволяет существенно расширить область их применения.

Нам представлялось важным оценить влияние иммобилизации силатранов на полимерах на их биологическую активность.

С этой целью был синтезирован и исследован ряд полимеров, содержащих боковые силатрановые фрагменты.

Экспериментальная часть. (3-аминопропил) триэтоксисилан (98 %, "ABCR"), триэтанолламин (ТЭА, "ч", "Химмед") и 1,1'- карбонилдимидазол (97 %, "ACROS"), янтарный ангидрид (98 %, "ACROS"), семена пшеницы сорта «Яровая Харьковская 46» (ООО группа компаний «Гавриш») использовали без дополнительной обработки; Метилхлорид, бензол, триэтиламин, ("ч", "Химмед") очищали в соответствии со стандартными методиками [5].

Синтез полимеров проводили в соответствии со схемами, изображёнными на рис. 1 и 2, при этом у полимеров варьировались количество силатрановых заместителей.

Предварительно нами были получены: линейные карбоксилсодержащие полиметакрилаты в соответствии с методикой [6], содержащие 10 % ($M_w = 11800$ Da, $M_w/M_n = 1.34$), 20 % ($M_w = 10500$ Da, $M_w/M_n = 1.47$), и 30 % ($M_w = 14600$ Da, $M_w/M_n = 1.56$) звеньев со свободными карбоксильными группами, а также сверхразветвлённый полиглицерин анионной полимеризацией глицидола в соответствии с методикой [7] ($M_w = 9800$ Da, $M_w/M_n = 1.23$), на основе которого по изображённой на рис. 2 схеме были синтезированы полиглицеролсукцинатами со степенью замещения 10, 20 и 30 %.

Синтез проводили в присутствии каталитических количествах триэтиламина, в течение 2 часов, при температуре 130 °С, и постоянном перемешивании. Отдельно получали низкомолекулярный 3 – аминопропилсилатран вариацией описанной в [8] методике: к смеси триэтанолламина (15.0 мл, 16.8 г, 0.11 моль) с бензолом (30 мл) добавляли

каталическое количество (5 мг) металлического натрия, после чего смесь нагревали при 80° в течение 1 часа.

Затем к реакционной смеси добавляли раствор эквивалентного количества (27.3 г, 0.11 моль) 3 – аминопропилтриэтоксисилана в бензоле (20 мл), и проводили синтез силатрана в течение 18 часов азеотропной отгонкой смеси бензола и этанола, одновременно прибавляя к реакционной смеси аналогичное отогнанному количеству сухого бензола.

После окончания реакции силатран не выделяли, а использовали полученный после проведения синтеза раствор.

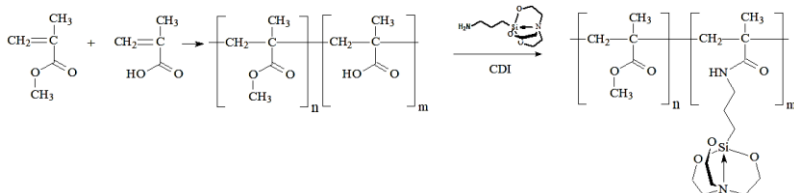


Рисунок 1. Схема синтеза линейных сополимеров

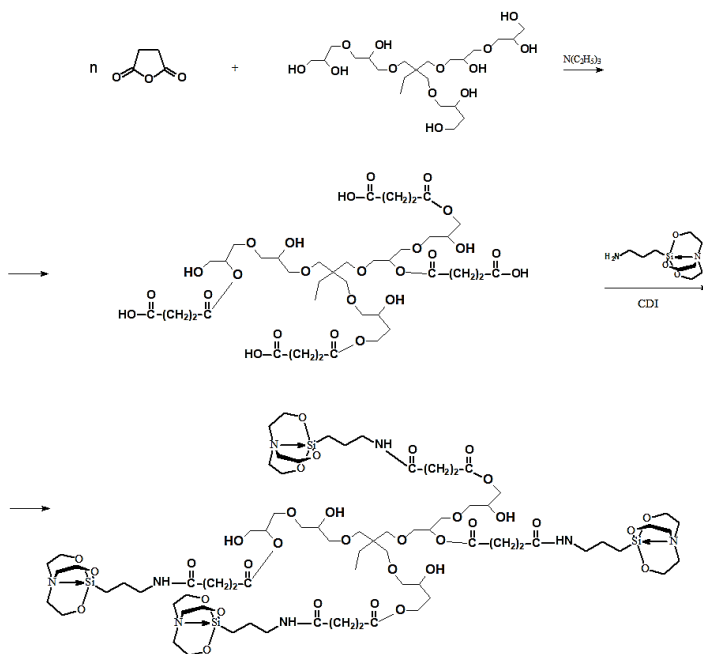


Рисунок 2. Схема синтеза разветвлённых сополимеров

На следующей стадии проводили амидирование карбоксил-содержащих сополимеров 3 – аминопропилсилатраном, используя в качестве промотора реакции 1,1'- карбонилдиимидазол. При этом были получены линейные образцы 1 – 3 с содержанием силатрановых фрагментов 9.5 – 29.5 % на основе линейных сополиметакрилатов, содержащих 10 – 30 карбоксильных групп, соответственно.

Кроме этого, на основе сверхразветвлённых полиглицеринов, замещённых янтарным ангидридом на 10, 20 и 30 % были получены силатран-содержащие сополимеры с 9 – 27 % силатрановых фрагментов, соответственно.

Синтез проводили в мягких условиях, в среде метиленхлорида при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение 24 часов. В коническую колбу объемом 25 мл, загружали расчетное количество карбоксил-содержащего блок-сополимера, 1,1'- карбонилдиимидазола – активатора карбоксильной группы, и 3 – аминопропилсилатрана. Схема синтеза представлена на Рис. 1 и 2.

Полученные силатран-содержащие сополимеры были очищены диализом из раствора в ТГФ (мембрана Spectra/Por 6, MWCO 1000 Da) и осушены в вакууме 40 Па при температуре 25°C в течение 24 часов.

ИК-спектры были получены для растворов сополимеров в CHCl_3 на ИК-спектрофотометре "Specord M 80".

ЯМР-спектры были получены для 10 %-ных растворов сополимеров в CDCl_3 на спектрометре "Брукер" с рабочей частотой для ^1H – 600.22 МГц и для ^{13}C –150.94 МГц (внутренний стандарт – тетраметилсилан) в лаборатории ядерного магнитного резонанса ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова.

Гель-проникающая хроматография сополимеров была выполнена на хроматографе "Waters 150", (элюент – ТГФ (1мл/мин), колонка – PL-GEL 5u MIXC (300x7.5 mm))

Влияние синтезированных соединений и композиций на энергию прорастания пшеницы сорта «Яровая Харьковская 46» проводили согласно ГОСТ 12038-84 [9].

В большие чашки Петри на нескольких слоях фильтровальной бумаги, увлажненной дистиллированной водой (контроль) или водным раствором исследуемых полимеров, помещали по 20 семян. Проращивание семян проводили в климат камере при температуре 25°C и тусклом свете в дневное время, повторность опытов – пятикратная.

На пятый день определяли энергию прорастания и длину корневой системы проростков.

Результаты и их обсуждение. В данной работе были синтезированы серии амфифильных сополимеров, отличающихся природой

и архитектурой основной полимерной цепи, а также содержанием силатрановых блоков в сополимере. Следует отметить, что в линейных сополимерах содержание карбоксильных групп составляло 48.5 % (на рис. 1 $(n : m) = 0.515 : 0.485$), а в разветвлённых – соотношение гидроксильных и свободных карбоксильных групп составляло 50 : 50 %. Все сополимеры были получены в виде твердых белых материалов, растворимых в хлороформе, этаноле и воде. Для полимеров был определён выход, а также они были охарактеризованы методами ГПХ, ИК- и ЯМР- спектроскопии. Замещение свободных карбоксильных групп контролировали по ^1H и количественной ^{13}C ЯМР спектроскопии, на основании интегральных интенсивностей сигналов в ЯМР спектрах, характерных для этих незамещённых и замещённых силатранами полимеров. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1.

Строение синтезированных полимеров

Полимер	Выход, %	Количество функциональных групп, замещённых силатранами, %		Молекулярная масса Мп, г/моль	Полидисперсность
		Расчётное	Экспериментальное *		
1	97	10	9.5	12900	1.38
2	92	20	18.0	10800	1.62
3	95	30	29.5	15600	1.71
4	98	10	9	12300	1.26
5	96	20	19	15000	1.31
6	93	30	27	16300	1.37

* - *Определенное по данным ЯМР-спектроскопии*

Видно, что все соединения были получены с выходом не менее 92 %, что предполагает полноту протекания реакции. Расчётные и экспериментально определённые количества карбоксильных групп, замещённых силатранами, близки, что свидетельствуют о соответствии полученных структур расчётным.

Сравнивая характеристики полимеров, представленных в табл. 1, видно, что молекулярная масса линейных и разветвлённых сополимеров была сопоставимой, и находилась в диапазоне 12300-16300 г/моль. Для всех линейных сополимеров полидисперсность была выше, чем у разветвлённых полимеров, при этом она заметно увеличивалась с увеличением содержания силатрановых блоков. Вероятно, это связано со стерическими затруднениями доступа к карбоксильным группам на макромолекулярной цепи, окруженной присоединившимися объёмными силатрановыми блоками.

Было проведено исследование влияния синтезированных сополимеров на прорастание пшеницы яровой; полученные данные приведены в табл.2.

Таблица 2.

Влияние полимеров на прорастание семян яровой пшеницы

Полимер	Энергия прорастания, %	Длина корней, см	Приrost, %
Контроль (вода)	89	5.2	100
Аминопропилсилатран	96	5.1	98
1	87	4.8	92
2	90	4.7	90
3	94	4.6	90
4	91	4.8	92
5	97	5.3	102
6	96	5.6	108

При этом было установлено, что энергия прорастания семян в присутствии полимерных силатранов была выше контроля, и увеличивалась с увеличением содержания силатрана в полимере. В то же время, энергия прорастания семян в присутствии низкомолекулярного силатрана практически во всех случаях была выше, чем в присутствии связанных с полимером силатранов. Интересно, что низкомолекулярный силатран практически не влиял на длину корней по сравнению с контролем. В присутствии линейных сополимеров длина корней пшеницы слегка уменьшается; с увеличением количества силатранов в полимере длина корней уменьшается. В присутствии разветвлённых силатранов наблюдается противоположная картина: с увеличением количества силатранов в полимере длина корней пшеницы увеличивается, превышая значения контроля для образцов с наивысшим содержанием силатрановых блоков.

Выводы. Таким образом, нами впервые получены и охарактеризованы силатран-содержащие полимеры; Новые полимеры идентифицированы с помощью методов ГПХ, ИК- и ЯМР спектроскопии. Используя полимерные и низкомолекулярные силатраны, проведены лабораторные испытания их биологической активности по отношению к пшенице сорта «Яровая Харьковская 46». Установлено, что все исследованные полимеры положительно влияют на онтогенез растений.

Список литературы:

1. Voronkov M.G. Biological Activity of Silatranes. – Topics in Current Chem., 1979, v. 84, p. 77-135.
2. Puri J.K., Singh R., Chahal V.K. Silatranes: a review on their synthesis, structure, reactivity and applications // Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 1791-1840.
3. Воронков М.Г., Кузнецов И.Г. Кремний в живой природе. – Новосибирск: Наука, 1984 – 155 с.
4. Шаповал О.А. Влияние новых форм кремнийорганических соединений на продуктивность льна-долгунца / О.А. Шаповал, С.В. Логинов, В.В. Вакуленко // Плодородие. – 2010. – Вып. 2. – С. 16-18.
5. Armarego W.L. E., Perrin D.D. Purification of Laboratory Chemicals. // Buttleworth-Heinemann, 1998.
6. E.S.RufinoE.E.C.Monteiro Infrared study on methyl methacrylate–methacrylic acid copolymers and their sodium salts // Polymer 2003, V 44 (23), P. 7189-7198.
7. Istratov V.V., Krupina T.V., Gomzyak V.I., Vasnev V.A. Development and characterization of bioresorbable polyglycerol esters and drug-loaded microparticles// High Performance Polymers, 2017, V. 29(6), p.708-715.
8. Dumitriu A.–M.-C., Cazacu M., Shova S., Turta C., Simionescu B.C. Synthesis and structural characterization of 1-(3-aminopropyl)silatrane and some new derivatives //Polyhedron, 2012, 33, p. 119–126.
9. ГОСТ 12038-84. Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести (1984) / Госстандарт СССР, М.: Стандартинформ.

1.2. МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Трощенко Дарья Викторовна

*магистрант, ФГБОУ ВПО Московский педагогический
государственный университет,
РФ, г. Москва*

BIOLOGICAL PROCESSES INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

Daria Troshchenko

*Master student, Moscow State Pedagogical University,
Russia, Moscow*

Аннотация. В настоящее время происходит старение населения, увеличивается доля пожилых людей, растет число возраст-зависимых заболеваний. Одним из самых распространенных возраст-зависимых заболеваний нейродегенеративного характера является болезнь Паркинсона. Этиология и патогенез болезни Паркинсона до сих пор остаются неизвестными. Изучение возможных функций белков, кодируемых ключевыми генами, в которых выявлены мутации, приводящие к развитию данного заболевания, позволяет предположить, нарушение каких клеточных процессов может быть вовлечено в развитие болезни Паркинсона.

Abstract. Currently the population is aging, the proportion of older people is increasing and the number of age-related diseases is increasing as well. One of the most common age-related diseases of a neurodegenerative nature is Parkinson's disease. The etiology and pathogenesis of Parkinson's disease is still unknown. The study of the possible functions of proteins encoded by key genes (in which there are mutations that lead to the development of this disease) suggests that a disorder of which cellular processes may be involved in the development of Parkinson's disease.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; патогенез болезни Паркинсона; убиквитин-зависимая протеасомная деградация белков; лизосомальная аутофагия; митохондриальная дисфункция; нарушения везикулярного транспорта.

Keywords: Parkinson's disease; Parkinson's disease pathogenesis; the ubiquitin-proteasome system; the autophagy-lysosome pathway; mitochondrial function; vesicular transport.

В настоящее время происходит увеличение доли лиц пожилого возраста за счет роста продолжительности жизни, что приводит, в целом, к старению населения, при этом растет число возраст-зависимых заболеваний. К этим заболеваниям, в первую очередь, можно отнести онкологические, сердечно-сосудистые, а также неврологические, в частности, нейродегенеративные. Одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона (БП).

БП – системное прогрессирующее и неизлечимое нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит дисбаланс уровней различных нейромедиаторов. При этом преобладание недостаточности дофаминергической системы не оспоримо [21]. Дегенерация дофаминергических нейронов приводит к появлению клинической картины, преимущественно обусловленной двигательными нарушениями. К классическим двигательным симптомам, на основе которых ставится диагноз, относят тремор покоя, мышечную ригидность, брадикинезию и постуральную неустойчивость [30]. Нейродегенерации подвержены также и другие типы нейронов, что приводит к появлению немоторных признаков. К ним относят нарушение обоняния, депрессию, беспокойство, деменцию, обсессивно-компульсивный синдром, иллюзии и галлюцинации [1, 17]. Все эти признаки в совокупности определяют клинически гетерогенную картину проявлений данного заболевания у пациентов с БП.

В связи с увеличением продолжительности жизни и, как следствие, со старением населения, с каждым годом доля лиц с БП увеличивается. По всему миру БП страдает 2 миллиона человек, что составляет примерно 1 % популяции людей старше 60 лет и 5 % старше 85 лет [9, 13]. Примерно 10 % случаев БП являются семейными, однако в большинство случаев БП являются спорадическими [13, 3].

В последние годы активный поиск генетических причин БП позволил выявить некоторые гены, ассоциированные с ее развитием: *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *PRKN*, *FBXO7*, *PINK1*, *PARK7*, *ATP13A2*, *GBA*, *DNAJC1*, *SYNJ1*.

Анализ функций белков, кодируемых этими генами позволил определить следующие возможные процессы, участвующие в патогенезе БП.

Убиквитин-зависимая протеасомная деградация белков

Протеасома – это многобелковый комплекс, представляющий собой протеазу с изолированными активными участками и уничтожающий поврежденные, деформированные белки. Протеасомы преимущественно расщепляют те белки, которые специфически «помечены». Такой «меткой» является убиквитин – белок, ковалентно связывающийся с aberrантными белками, что приводит к их дальнейшему разрушению в протеасоме. Нарушение убиквитин-зависимой протеасомной деградации приводит накоплению в клетках разных белков [35].

Одним из таких белков является α -синуклеин, кодируемый геном *SNCA*.

SNCA исторически был первым найденным геном, ассоциированным с семейной формой БП. α -синуклеин является основным компонентом телец Леви – патологических белковых образований в нейронах. В головном мозге α -синуклеин находится в основном в пресинаптических терминалях и играет важную роль в поддержании адекватного снабжения синаптических везикул [7, 26].

Одним из белков, способным к убиквитинированию, в частности, α -синуклеина, является паркин, кодируемый геном *PRKN*. Мутации гена *PRKN* ведут к изменению функционирования паркина, что приводит к нарушению убиквитинирования и к накоплению в клетке поврежденных белков [6, 14].

Ген *FBXO7* кодирует белок члена семейства F-box, который составляет одну из четырех субъединиц комплекса убиквитин-белоклигаза. Этот комплекс также обеспечивает убиквитинирование и последующую протеасомную деградацию белков-мишеней [33].

Митохондриальная дисфункция

Митохондрия – это двумембранный органоид эукариотической клетки, основной функцией которого является синтез молекул АТФ, используя энергию электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. В митохондриях происходит аэробный этап энергетического обмена, окончание метаболизма глюкозы, что позволяет синтезировать больше молекул АТФ в 15 раз, чем при гликолизе [36]. При изменении белков, участвующих в процессах переноса электронов, окислительного фосфорилирования, деления митохондрий, митофагии, эти процессы будут нарушаться, что приведет к митохондриальной дисфункции [19].

Ген *PINK1* кодирует PTEN-индуцированную протеинкиназу 1. Функция PTEN-индуцированной протеинкиназы 1 до конца не изучена. Вероятно, она функционирует как митохондриальная киназа [29].

А также помогает защитить митохондрии от неправильной работы во время периодов клеточного стресса, таких как необычно высокая потребность в энергии [24]. Еще одна функция PINK1 заключается в том, что он участвует в процессах митофагии поврежденных митохондрий [32].

Белок паркин, как было сказано выше, участвует в убиквитин-зависимой протеасомной деградации белков. Посредством этого процесса он также участвует в поддержании нормального уровня биогенеза митохондрий и в митофагии наряду с PINK1 [32]. В норме паркин помечает митохондрии, которые необходимо уничтожить, и убиквитинирует белки, расположенные на их внешней мембране. Данный процесс приводит к протеасомной деградации митохондрий. При нарушении нормального функционирования паркина этот процесс нарушается [20].

Дардарин – белок, кодируемый геном *LRRK2*, относится к подсемейству ROCO суперсемейства Ras ГТФаз [34]. В клетке локализуется в цитоплазме, в комплексе Гольджи, и может быть связан с внешней митохондриальной мембраной [2]. Функции дардарина на настоящее время не до конца выяснены, хотя очевидно, что он является киназой и обладает ГТФазной активностью. Он может принимать участие в контроле обмена синаптических везикул, росте и ветвлении аксонов, функционировании аппарата Гольджи, лизосом и митохондрий [16]. Мутации в гене *LRRK2* приводят к усилению киназной активности дардарина, что влечёт за собой фрагментацию не только повреждённых, но и нормальных митохондрий и последующую гибель клетки [19, 23, 25].

Одна из функций белка DJ-1, кодируемого геном *PARK7*, может состоять в том, чтобы помочь защитить клетки, особенно клетки мозга, от окислительного стресса [27]. Окислительный стресс возникает, когда свободные радикалы накапливаются до уровней, которые могут повредить мембраны клеток. Кроме того, белок DJ-1 может выступать как шаперон – белок, помогающий приобретать конформацию вновь синтезированным белкам и восстанавливать поврежденные белки. Мутации гена *PARK7* нарушают его функционирование как шаперона, что приводит к токсическому накоплению неправильно свернутых или поврежденных белков, в частности - α -синуклеина [23, 27].

Везикулярный транспорт, эндоцитоз и экзоцитоз

Одними из важнейших процессов нормальной жизнедеятельности клетки являются процессы, связанные с транспортом, в том числе с везикулярным.

В процессе экзоцитоза белки, углеводы и липиды доставляются к плазматической мембране или во внеклеточное пространство. При эндоцитозе часть внешней мембраны с содержимым доставляется внутрь клетки, откуда затем эти компоненты могут быть возвращены обратно в мембрану или доставляются в лизосому для деградации [36].

Ген *VPS35* принадлежит к группе генов вакуолярной белковой сортировки (*VPS*). Кодированный этим геном белок является компонентом большого мультимерного комплекса, участвующего в ретроградном транспорте белков из эндосом в комплекс Гольджи. [19, 28].

Эндосомная сортировка является высокоорганизованным клеточным процессом. *VPS35* является частью ретромера – гетеротримерного комплекса, который связывается с эндосомными мембранами и облегчает сортировку множества рецепторов. Мутации в гене *VPS35* приводят к нарушению регуляции сортировки эндосомных рецепторов, к накоплению агрегатов α -синуклеина, что является одним из гистологических признаков болезни Паркинсона [5, 31].

ATP13A2 – трансмембранная эндолизосомальная транспортная АТФаза. Нормально функционирующий белок *ATP13A2* вызывает перемещение эндоцитарных пузырьков и увеличивает везикулярный экзоцитоз. В противоположность к этому, мутантный белок *ATP13A2* ведет к нарушению везикулярного транспорта и экспорта везикул [15].

Ген *DNAJC13* кодирует белок теплового шока, который стимулирует гидролиз АТФ. Он принимает участие в клатрин-опосредованном эндоцитозе. Он также может быть вовлечен в постэндоцитарные транспортные механизмы через взаимодействие с другими белками [8, 10].

Ген *SYNJ1* кодирует фосфоинозитидфосфатазу, которая регулирует уровни фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата в мембране. Таким образом, экспрессия этого фермента может влиять на синаптическую передачу и мембранный транспорт. Участвует в клатрин-опосредованном эндоцитозе. [11].

Лизосомальная аутофагия

Лизосома – это одномембранный органоид эукариотической клетки, наполненный гидролитическими ферментами – кислыми гидролазами, которые отвечают за внутриклеточное переваривание макромолекул [36].

Ген *GBA* кодирует белок бета-глюкоцереброзидазу. Наличие мутаций в этом гене может значительно повышать риск развития БП. Бета-глюкоцереброзидаза содержится в лизосомах, соответственно, мутации в гене *GBA* приводят к нарушению лизосомальной деградации белков. Нарушение лизосомальной аутофагии может способствовать патологическому накоплению α -синуклеина, тем самым способствуя дегенерации дофаминергических нейронов [18].

На сегодняшний день накоплено много данных о том, что у больных с мутациями в гене *ATP13A2* наблюдается нарушение функционирования лизосом, связанное с нестабильностью мембраны, нарушением кислотности органеллы и нарушением деградации специфических для лизосом белков, что в свою очередь приводит к накоплению α -синуклеина и гибели нейронов [4, 22].

Белок дардарин (LRRK2) принимает участие не только в нормальном функционировании митохондрий, но и, в том числе, участвует в лизосомальной аутофагии. Известно, что α -синуклеин в основном распадается в лизосомах. Мутантный дардарин может ингибировать деградацию α -синуклеина и способствует его агрегации, а также может снижать активность лизосомальных ферментов [12].

Заключение

Таким образом, болезнь Паркинсона – гетерогенное заболевание, обусловленное целым рядом различных факторов. Анализ мутаций в генах, ассоциированных с БП, позволил выявить возможные биологические процессы, задействованные в патогенезе БП, такие как митохондриальная дисфункция, нарушение везикулярного транспорта, убиквитин-зависимой протеасомной деградации белков и лизосомальной аутофагии.

Список литературы:

1. Aarsland D., M. Hutchinson, and J.P. Larsen, Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003. 18(10): p. 937-41.
2. Biskup S., et al., Localization of LRRK2 to membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Ann Neurol*, 2006. 60(5): p. 557-69.
3. Coppede F., Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *ScientificWorldJournal*, 2012. 2012: p. 489830.
4. Dehay B., et al., Lysosomal impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013.
5. Follett J., et al., Parkinson Disease-linked Vps35 R524W Mutation Impairs the Endosomal Association of Retromer and Induces alpha-Synuclein Aggregation. *J Biol Chem*, 2016. 291(35): p. 18283-98.
6. Fornai F., et al., Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(9), 2005: p. 3413-8.
7. Fortin D.L., et al., Lipid rafts mediate the synaptic localization of alphasynuclein. *J Neurosci*, 2004. 24: p. 6715-6723.
8. Fujibayashi A., et al., Human RME-8 is involved in membrane trafficking through early endosomes. *Cell Struct Funct*, 2008. 33(1): p. 35-50.

9. Gasser T., Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med*, 2009. 11: p. e22.
10. Girard M. and P.S. McPherson, RME-8 regulates trafficking of the epidermal growth factor receptor. *FEBS Lett*, 2008. 582(6): p. 961-6.
11. Hardies K., et al., Loss of SYNJ1 dual phosphatase activity leads to early onset refractory seizures and progressive neurological decline. *Brain*, 2016. 139(Pt 9): p. 2420-30.
12. Hu D., et al., LRRK2 G2019S Mutation Inhibits Degradation of alpha-Synuclein in an In Vitro Model of Parkinson's Disease. *Curr Med Sci*, 2018. 38(6): p. 1012-1017.
13. Lesage S., A. Durr, and A. Brice, LRRK2: a link between familial and sporadic Parkinson's disease? *Pathol Biol (Paris)*, 2007. 55(2): p. 107-10.
14. Lindersson E., et al., Proteasomal inhibition by alpha-synuclein filaments and oligomers. *J Biol Chem*, 2004. 279(13): p. 12924-34.
15. Lopes da Fonseca T., R. Pinho, and T.F. Outeiro, A familial ATP13A2 mutation enhances alpha-synuclein aggregation and promotes cell death. *Hum Mol Genet*, 2016. 25(14): p. 2959-2971.
16. MacLeod D., et al., The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology. *Neuron*, 2006. 52(4): p. 587-93.
17. Muller A., et al., Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*, 2002. 9(5): p. 521-4.
18. Mus L S.F., Giuliano C, Ghezzi C, Cerri S, Blandini F, Development and biochemical characterization of a mouse model of Parkinson's disease bearing defective glucocerebrosidase activity. *Neurobiol Dis*, 2018. 124: p. 289-96.
19. Park J.S., R.L. Davis, and C.M. Sue, Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018. 18(5): p. 21.
20. Pickrell A.M. and R.J. Youle, The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 2015. 85(2): p. 257-73.
21. Polymeropoulos M.H., et al., Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997. 276(5321): p. 2045-7.
22. Ramirez A., et al., Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet*, 2006. 38: p. 1184-1191.
23. Ryan B.J., et al., Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*, 2015. 40(4): p. 200-10.
24. Schiesling C., et al., Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008. 34(3): p. 255-71.
25. Smith W.W., et al., Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity. *Nat Neurosci*, 2006. 9(10): p. 1231-3.
26. Sudhof T.C. and J. Rizo, Synaptic vesicle exocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011. 3(12).

27. Takahashi-Niki K., et al., Reduced anti-oxidative stress activities of DJ-1 mutants found in Parkinson's disease patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. 320(2): p. 389-97.
28. Tang F.L., et al., VPS35 Deficiency or Mutation Causes Dopaminergic Neuronal Loss by Impairing Mitochondrial Fusion and Function. *Cell Rep*, 2015. 12(10): p. 1631-43.
29. Valente E.M., et al., Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 2004. 304(5674): p. 1158-60.
30. Weintraub D., C.L. Comella, and S. Horn, Parkinson's disease - Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care*, 2008. 14(2 Suppl): p. S40-8.
31. Williams E.T., X. Chen, and D.J. Moore, VPS35, the Retromer Complex and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 2017. 7(2): p. 219-233.
32. Youle R.J. and D.P. Narendra, Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011. 12(1): p. 9-14.
33. Zhou ZD, L.J., Tan EK, Pathophysiological mechanisms linking F-box only protein 7 (FBXO7) and Parkinson's disease (PD). *Mutation Research*, 2015. 778: p. 72-78.
34. Zimprich A., et al., Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, 2004. 44(4): p. 601-7.
35. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах. Т. I / Б. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис и др. – М. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2013. – 808 стр.
36. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах. Т. I / Б. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис и др. – М. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2013. – 966 стр.

МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

РАЗДЕЛ 2.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

2.1. НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

БИЛИНГВИЗМ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Максимов Радислав Серафимович

*заведующий первичным сосудистым отделением
БУ «Городская клиническая больница № 1»,
Чувашский Государственный Университет им. И.Н. Ульянова,
медицинский факультет, кафедра психиатрии,
медицинской психологии и неврологии,
РФ, г. Чебоксары*

Алексеева Эльвира Петровна

*преподаватель английского и немецкого языка
центра «Языковая школа»
РФ, г. Чебоксары*

Актуальность. Реабилитационный прогноз и реабилитационный потенциал при инсульте зависит от множества клинических и социальных факторов [3, с.94], оказывающих влияние на течение заболевания у конкретного больного [1, с. 121]. Известно, что владение несколькими языками или изучение второго языка оказывает положительное влияние на мозг, даже если второй язык начали учить во взрослом возрасте [5, с.115] [6, с.120].

Цель исследования: изучить клинические особенности течения инсульта, и восстановления больных в остром и раннем периоде заболевания.

Методы и объём исследования:

Обследовано 172 пациента (102 женщины -60 %, 70 мужчин), в возрасте от 31 до 66 лет, находящихся на стационарном лечении в первичном сосудистом отделении БУ «ГКБ № 1». Средний возраст больных составил 57,2±8,4 лет.

Больные были поделены на 2 группы: 1 группу (123 человека) составили больные-билингвы, владеющие более чем одним языком, в т. ч. русским; 2 группу (45 больных) составили пациенты, владеющие исключительно одним разговорным языком, чаще это был русский (37 больных), реже - чувашский (6 пациентов) или марийский язык - 2. Группы рандомизированы по тяжести инсульта, коморбидной патологии и возрасту.

Критериями включения в исследование являлись: сознание больного по шкале комы Глазго не менее 15-14 баллов (ясное или несколько оглушенное); тяжесть состояния инсульта не выше среднетяжелой степени (по шкале национального института здоровья США - Шкала NIHSS - до 16 баллов); когнитивный статус по шкале Моса-тест не менее 24 баллов; владение не менее чем 2 языками, в том числе русского, на уровне разговорного. Все больные были выписаны из отделения на второй (стационарный) или третий (амбулаторно-поликлинический) этап реабилитации.

Оценка больных проводилась при поступлении и при выписке больных через 14-22 дня по валидизированным шкалам, в т. ч. шкале NIHSS, Рэнкина, Ривермид, уровень когнитивных функций по Montreal Cognitive Assessment (Моса-тест), шкале оценки качества жизни SF-36, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [2, с. 114], [4, с.81].

В качестве дополнительных методов исследования были проанализированы результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты и их обсуждение.

Среди всех обследованных больных ишемический инсульт встретился у 127 больных (74 %), геморрагический – у 45.

Левополушарный инфаркт мозга встретился у 44 больных (35 %), правополушарный у 51 (40 %), инфаркты в мозжечке отмечены у 32 (25 %). Внутримозговые кровоизлияния чаще наблюдались в области базальных ядер 37 (82 %), реже в области мозжечка - 7 (8 %).

Среди обследованных больных высшее образование имели 29 больных (17 %), среднее специальное или техническое – 56 пациентов (32 %), среднее и неполное среднее 77 больных (45 %), без образования – 10 (6 %).

Лица пенсионного возраста и неработающие на момент заболевания составили 132 (77 %), служащие – 17 (10 %), рабочие – 9 (5 %), неработающие составили 14 человек (8 %).

Пациентов, владеющих двумя и более языками среди обследованных – 123 (71,5 %), причём 17 человек (14 %) владели тремя языками, а 2 (1,6 %) – четырьмя. Помимо русского языка, вторым разговорным языком у больных был: чувашский – 89 (72,5 %), татарский – 9 (7,5 %), английский – 6 (5 %), мордовский – 5 (4 %), марийский – 5 (4 %), армянский – 4 (3 %), азербайджанский – 2 (1,5 %), цыганский – 3 (2,5 %).

Среди билингвов (123 больных) высшее образование имели 22 больных (18 %), среднее специальное или техническое – 47 пациентов (38 %), среднее и неполное среднее 51 больных (42 %), без образования – 3 (2 %). Лица пенсионного возраста и неработающие из билингвов на момент заболевания составили 91 (74 %), служащие – 14 (11 %), рабочие – 6 (5 %), неработающие составили 12 человек (10 %).

Средний балл по шкале инсульта национального института здоровья США (NIHS) в 1 группе составил 8,2 бала, во 2 группе – 8,1 балла. В динамике после лечения: в 1 группе – 5,8 балла, (-2,4 балла), во 2 группе – 7,1 балла (-1,1 балла). Полное восстановление при инфаркте мозга у больных 1 группы наблюдалось у 19 пациентов (16 %), а во второй – у 5 (11 %).

По шкале способности к самообслуживанию Рэнкин отмечается уменьшение на 1 балл (с 3,5 до 2,5 балла) в 1 группе и на 0,8 балла (с 3,7 до 2,9 балла) во 2 группе.

По шкале Ривермид в 1 группе больных отмечено нарастание на 7,3 балла (с 4,1 до 11,4), а во 2 группе – на 6,5 балла (3,4 до 9,9 баллов).

Средний балл по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в 1 группе составил до лечения 6,6 по подшкале «тревога» и 5,9 по подшкале «депрессия»; при выписке – 4,9 балла по подшкале «тревога» (-1,7 балла) и 4,1 по подшкале «депрессия» (-1,8 балла). Средний балл по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) во 2 группе до лечения 7,5 по подшкале «тревога» и 6,7 по подшкале «депрессия». Динамические результаты в баллах во 2 группе: 7,0 по подшкале «тревога» (-0,5 балла) и 6,1 по подшкале «депрессия» (-0,4 балла).

Уровень когнитивных функций по Моса-тест в 1 группе составил 27,7 балла при поступлении и до 28,3 при выписке; во второй группе – 26,8 балла при поступлении и 27,6 балла при выписке.

Качество жизни (SF-36) в 1 группе выше, чем во 2 группе. У больных 1 группы выше показатели общего здоровья, социального функционирования (меньшее влияние состояния здоровья на социальные контакты) и психического здоровья (меньшая выраженность тревоги,

депрессии). У пациентов 1 группы выше RP, RE, а также показатель психического здоровья.

У пациентов 2 группы снижены показатели ролевого функционирования (т. е. физическое состояние больше влияло на работу, повседневную деятельность) и общего показателя психического здоровья.

Выводы:

Владение более чем одним языком в быту несомненно является показателем более высокого когнитивного и коммуникативного индигената человека, позволяя наиболее эффективно адаптироваться в окружающей среде, повышая социальный статус индивидуума. Инсульт, как глубоко переживаемое острое стрессовое патологическое состояние, значительно снижает социальную и физическую адаптацию больного. Вместе с тем, билингвизм позволяет пережить патологию головного мозга, и выйти из патологического состояния с гораздо лучшими результатами по сравнению с теми, кто владеет лишь одним языком.

Список литературы:

1. Гусев Е., Коновалов А., Скворцова В. Неврология и нейрохирургия: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Евзельман М., Александрова Н. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2013; 113 (10-1): 36-9.
3. Максимов Р.С., Дмитриева Р.В., Рыбкина О.А., Васильева А.Ю., Николаева О.В. Системный тромбоз при инфаркте мозга. В сборнике: Актуальные проблемы современной медицины Материалы Республиканской научно-практической конференции. Под редакцией Л.М. Карзаковой. 2017. С. 92-98.
4. Максимов Р.С., Скворцова А.Б., Мамина Т.А., Деомидов Е.С. АРАТ-ТЕСТ в реабилитации больных с инсультом. В сборнике: Вопросы медицинской реабилитации Сборник научных трудов по итогам Межрегиональной научно-практической конференции. 2018. С. 80-82.
5. Alladi S. et al. Impact of Bilingualism on Cognitive Outcome After Stroke // Stroke. — 2015. — С. STROKEAHA. 115.
6. Chertkow H, Whitehead V, Phillips N, Wolfson C, Atherton J, Bergman H. Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: evidence from a bilingual community. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010;24:118–125.

2.2. ХИРУРГИЯ

БЕРЦОВЫЕ И СТОПНЫЕ ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Романюк Филипп Георгиевич

студент,

*Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Минск*

TIBIA AND FOOT BYPASS IN DIABETIC FOOT SYNDROME

Philipp Romaniuk

*student of Belarusian State Medical University,
Republic of Belarus, Minsk*

Аннотация. В наши дни заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всём мире имеет стремительный рост. Предполагается, что к 2035 году число заболевших возрастет до 592 млн. Доказано, что 28 % пациентов выполняются высокие ампутации нижних конечностей (н/к), причиной чего является синдром диабетической стопы (СДС) – одно из поздних осложнений СД. Главными особенностями развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК) при нейроишемической форме (НИФ) СДС являются: многоуровневый характер поражения как магистральных артерий бедра, так и голени; поражение артерий голени в её нижней трети с переходом на стопу; изолированные поражения артерий стопы. Цель данной работы: определить эффективность прямой реваскуляризации н/к путём выполнения аутовенозных берцового и стопного шунтирований. В результате проведенных исследований было установлено, что выполнение берцового шунтирования сохранило опорную нижнюю конечность в течение 1–5 лет в 85 % случаев, а стопного – в 93 %, что является очень хорошим результатом при НИФ СДС.

Abstract. Nowadays, the incidence of diabetes is growing rapidly around the world. It is assumed that the number of diabetics by 2035 will increase to 592 million. It has been proved that high amputations of the lower

limbs are performed on 28 % of patients due to diabetic foot syndrome (DFS) which is one of the late complications of diabetes. The main features of critical lower limb ischemia (CLLI) development on the background of neuro ischemic form (NIF) of DFS are: multilevel nature of the main arteries lesion of hip and shin, arteries damage of the shin in its lower third with spread on the foot, isolated foot arteries lesions. The purpose of this work is to determine the efficiency of direct lower limb revascularization by tibia and foot auto venous bypass. As the result of the research it was found that tibia bypass allows to save the supporting lower limb in 85 % of cases and as for foot bypass – in 93 % of cases within 1-5 years. These results are very impressive for NIF of DFS.

Ключевые слова: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; реваскуляризация; шунтирование.

Keywords: diabetes; diabetic foot syndrome; revascularization; bypass.

Материалы и методы. В центре «Диабетическая стопа» на базе 10 ГКБ г. Минска с 2013 по 2017 года были выполнены аутовенозные берцовые и стопные шунтирования 95 пациентам с критической ишемией при НИФ СДС, из которых 73 пациентам выполнены берцовые, а 22 – стопные шунтирования. Был проведён ретроспективный анализ историй болезней всех 95 оперированных пациентов. Затем был проведён опрос 60 пациентов, которым давностью от 1 до 5 лет выполнялись берцовые шунтирования и 14 пациентов – со стопным шунтированием. Из 95 пациентов мужчин было 67 (70,5 %), женщин – 28 (29,5 %), средний возраст составил $67 \pm 5,1$ лет. Превалировал II тип СД – 96,8 %. Длительность СДС составила $1,2 \pm 0,3$ года. Локальный статус был следующим: гангрена одного или нескольких пальцев – 47 (49,5 %); трофические язвы – 35 (36,8 %); флегмоны стопы – 14 (14,7 %); гангрена дистального отдела стопы – 3 (3,1 %). Всем пациентам проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая ультразвуковую доплерографию и ангиографию. Что касается сосудистого статуса, то наибольшее количество пациентов оказалось с поражением трёх магистральных артерий н/к – 29 (30,5 %), пяти – 27 (28,4 %) и четырёх – 22 (23,1 %). Полученные данные наглядно демонстрируют многоуровневый характер поражения артериального русла нижней конечности. При этом почти у всех пациентов (96 %) наблюдалось существенное поражение именно подколенно-берцового артериального сегмента. В том числе у 37 % пациентов выявлено поражение артерий нижней трети голени с переходом на стопу, что исключало возможность реваскуляризации с помощью рентгенэндоваскулярных вмешательств (РЭВ). Что касается поражения общей,

наружной и внутренней подвздошных артерий, то у ряда пациентов они также имели место, но в целом встречались значительно реже – в 15 % случаев. С учётом сосудистого и локального статусов пациентам выполнялся тот или иной вид шунтирующих операций.

Результаты. Непосредственные результаты на момент выписки из стационара оказались следующими: из 73 пациентов, которым были выполнены берцовые шунтирования, 49 (67,1 %) было выписано без малых операций на стопах, 10 (13,7 %) были выполнены ампутации одного или нескольких пальцев, и 10 пациентам – ампутация стопы по Шарпу, высокие ампутации были выполнены 3 (4,1 %), и, к сожалению, 1 (1,4 %) пациент умер в отделении. Из 22 пациентов, которым выполнялись стопные шунтирования 11 (50 %) было выписано без малых операций на стопах, 9 пациентам (40,9 %) проводились ампутации одного или нескольких пальцев и 2 (9,1 %) – ампутация стопы по Шарпу, высоких ампутаций и летальных исходов в стационаре среди пациентов данной группы не было.

Следующим этапом выполнения нашей работы было изучение отдаленных результатов хирургического лечения. Для этого применялся метод опроса пациентов, а также повторные госпитализации пациентов в стационар для обследования. Всего из 95 пациентов, отдаленные результаты изучены у 60 (63,2 %) после берцового шунтирования и 14 (63,6 %) пациентов – со стопным шунтированием в сроки от 1 до 5 лет после выполненной реваскуляризации. Для получения отдаленных результатов требовалось создание схемы оценок, которая предусматривала: отличные, удовлетворительные и неудовлетворительные результаты. Для каждой из оценок требовались свои критерии. Для «отличного» отдаленного результата было необходимо, чтобы:

- раны или язвы зажили полностью или были близки к полному заживлению;
- конечность функциональная, опорная, то есть пациент ходит (данный критерий не учитывался для пациентов, которые в силу какой-то сопутствующей патологии не могли самостоятельно ходить и до проведения шунтирования);
- выполненная „малая” ампутация одного или нескольких пальцев, или трансметатарзальная ампутация стопы в первый месяц после реваскуляризации при отсутствии прогрессирования некроза или гангрены, не влияла на установление «отличного» результата. Это было продиктовано тем, что многие пациенты поступали с гангреной пальцев стопы и, в основном, „малые” ампутации выполнялись уже после стабилизации кровотока.

Критерии «удовлетворительного» результата:

- конечность функциональная, опорная, но требуется трость;
- раны или язвы заживают с замедленными репаративными процессами; прогрессирования некроза или гангренозных изменений нет после некрэктомии или малой ампутации, выполненных после реваскуляризации, новые зоны некроза не формируются;
- пациенты периодически жалуются на невыраженные боли в конечности, не требующие обезболивания.

К критериям «неудовлетворительного» результата мы отнесли выполненные ампутация на уровне голени или бедра (высокие) после выписки пациента из стационара, несмотря на выполненное шунтирование и медикаментозную терапию, которые оказались неэффективными.

Подводя итог оценки результатов можно констатировать, что «отличный» и «удовлетворительный» результаты подразумевают сохранение функциональной, опорной нижней конечности пациенту, которому была бы выполнена ампутация на уровне голени или бедра в случае, невыполнения хирургической реваскуляризации.

Из 60 пациентов с берцовыми шунтированиями отличный отдалённый результат наблюдался у 45 (75 %) пациентов, удовлетворительный – среди 6 (10 %) и неудовлетворительный – у 9 (15 %). Из 14 пациентов со стопными шунтированиями отличный отдалённый результат отмечен у 11 (78,6 %) пациентов, удовлетворительный – у 2 (14,2 %), неудовлетворительный – у 1 (7,1 %). Таким образом выполнение берцового шунтирования сохранило опорную нижнюю конечность в течение 1–5 лет 51 (85 %) пациенту из 60, а стопного – 13 (93 %) пациентам из 14, что является очень хорошим результатом при НИФ СДС.

Выводы:

1. Выбор первичной операции, направленной на реваскуляризацию конечности, должен базироваться на степени нарушения периферического кровоснабжения, количестве поражённых артерий, состоянии путей притока и оттока в дистальном русле, выраженности поражения костей и мягких тканей стоп, наличии инфекции.

2. Берцовое шунтирование при НИФ СДС в случае КИНК позволяет сохранить опорную нижнюю конечность 85 % пациентов, а стопное – 93 % в течение 1–5 лет, что существенно улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни многим из них.

3. Консервативная терапия КИНК малоэффективна без своевременного выполнения реваскуляризации хирургическими методами, включая рентгенэндоваскулярные вмешательства, и неминуемо приведет к потере конечности, а зачастую и жизни пациента.

4. Стопное шунтирование является операцией выбора при протяжённых стенозах и множественных окклюзиях артерий голени в её нижней трети, когда невозможно разрешение данной проблемы с помощью эндоваскулярных вмешательств, а также при переходе зоны гемодинамически значимого поражения из нижней трети передней большеберцовой артерии на тыльную артерию стопы.

5. Широкое внедрение в хирургическую практику берцовых и стопных шунтирований будет способствовать уменьшению числа ампутаций нижних конечностей, снижению цифр инвалидности и смертности среди пациентов с СД.

Список литературы:

1. Гришин И.Н. Синдром диабетической стопы / И.Н. Гришин, Н.Н. Чур // – Минск: Товарищество Хата, 2000. – С. 171.
2. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы / А.И. Рундо // Новости хирургии. – Том 23. – № 1. – 2015. – С. 97-104.
3. Amin N. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities / N. Amin, J. Doupis // World J diabetesv. 7(7); 2016 Apr 10. – p. 37.
4. Bell P.R. F. Charleworth D., De Palma R.G., Eastcott P.P. The definition of critical ischemia of a limb. Working party of the intern. Vaskul. Simp. Brit. J. surg. 1982. – p. 69.

РАЗДЕЛ 3.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

3.1. ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РАЗВИТИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Петров Сергей Борисович

*канд. мед. наук, доцент,
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава,
РФ, г. Киров*

Смирнова Анастасия Владимировна

*студент,
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава,
РФ, г. Киров*

Малышева Виктория Михайловна

*студент
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава,
РФ, г. Киров*

DEVELOPMENT OF HEALTH-RESORT TREATMENT IN KIROV REGION

Sergey Petrov

*candidate of medical Sciences, associate Professor,
Kirov state medical University,
Russia, Kirov*

Anastasia Smirnova

*student
of the Kirov state medical University,
Russia, Kirov*

Viktoriya Malysheva

*student of the Kirov state medical University,
Russia, Kirov*

Аннотация. Основная идея статьи: изучить путь развития санаторно-курортного лечения в Кировской области и его перспективы, конкурентоспособность в будущем на рынке санаторно-курортных услуг.

Abstract. The article deals with the ways of developing health-resort treatment in Kirov region in the past, nowadays and its further perspectives in the health-resort market.

Ключевые слова: санаторно-курортное лечение; Вятка; Киров; санатории; палаты; анкетирование.

Keywords: health-resort treatment; Vyatka; Kirov; health-resorts; wards; survey.

Тематика исследования обусловлена ее актуальностью. На сегодняшний день с каждым годом, по статистике ВОЗ, повышается процент людей, получающих профессиональные заболевания и в связи с данным фактом повышается спрос на санаторно-курортное лечение.

Цель исследования: изучить спектр услуг санаториев по Кировской области.

Задачи: 1. Узнать «сильные» стороны в работе санаториев Кировской области.

2. Провести статистику приезжих на лечение в санатории Кировской области.

Материалы и методы. В качестве основного метода использован метод анкетирования. Также использованы статистические данные по посещению санаториев Кировской области, людей из соседних областей и республик; выписки из исторических документов и материал из рекламных буклетов и газетных статей.

Первый Санаторий в Вятской губернии был открыт в 1895 году женой губернатора Вятки Елизаветой Сергеевной Треповой для учеников низших и средних учебных заведений. Особое внимание при приеме в санаторий обращали на малокровие, быструю утомляемость и большое количество пропусков по болезни.

Сам санаторий располагался в селе Филейка. Для расположения учащихся и персонала было снято семь крестьянских изб и один каменный дом, в котором располагался приемный покой. Для лечения детей использовали гимнастику, физкультуру, прогулки на свежем воздухе, препараты железа. Помимо этого детям с заболеваниями дыхательных путей ежедневно выдавали по 5-6 стаканов парного молока закупаемого у местного населения. Так же оказывалась помощь крестьянам близлежащих селений.

Санаторий работал исключительно в летний период 1995-1996 годов, но несмотря на это вызывал широкий общественный резонанс.

По итогам первого года работы работниками санатория выдано более 300 пособий для крестьян; отмечено улучшение самочувствия пациентов, а также значительное улучшение самочувствия пациентки с поражением легких.

После революции и издания Декрета Народных комиссаров «О лечебных местностях общегосударственного значения» в Кировской области начали функционировать 3 санатория: Боровицкий; Вишкель; Костининский.

Все они находились на берегу водоемов, первые два на берегу Вятки, на территории третьего имелось проточное озеро. В среднем каждый из санаториев мог принимать чуть более трехсот человек, как в летний так и в зимний период. Государство заботилось о своих гражданах и обеспечивало их путевками как в близлежащие санатории, так и в более отдаленные и известные.

В настоящее время на территории Кировской области расположены 8 санаториев, 2 из которых входят в топ 100 по инвестиционной привлекательности. Сама область в рейтинге по регионам находится на 11 позиции по данным RAEX.

Результаты проведенного исследования. В анкетировании приняло участие 525 человек, результаты приведены в диаграмме (Рисунок 1). Образец анкеты представлен в приложении.

Отмечено, что большинство посетителей отмечают низкий уровень комфорта. В частности: старая мебель; маленькие комнаты; недостаточный ассортимент блюд. Так же по данным опроса было выявлено, что 90 % опрошенных считают цены за путевку в санаторий достаточно высокими. И это действительно так, например, путевка на 10 дней в санаторий «Лесная Новь», получившем наибольшее количество положительных отзывов, без учета дополнительных платных услуг стоит 22000 рублей, что составляет 67 % от средней месячной зарплаты по г. Кирову.



Рисунок 1. Результаты анкетирования в рамках исследования

Однако несмотря на низкое качество обслуживания 95 % опрошенных отмечают доброжелательное отношение персонала, высокий профессионализм среднего и старшего медицинского персонала, а так же высокое качество самих услуг и значительное улучшение самочувствия.

Оставшиеся 5 % жалуются на отношение со стороны врачей санатория, при этом стоит отметить, что большинство жалоб относится к одним и тем же сотрудникам.

Так же, хотелось бы отметить, что 40 % опрошенных положительно ответили на вопрос о том хотели бы они еще раз посетить санаторий, в котором они проходили лечение.

Исходя из изложенного выше, мы можем сделать вывод:

- санаторно-курортная отрасль в Кировской области находится в стадии развития;
- для улучшения качества обслуживания постоянных посетителей и привлечения новых необходимо, расширить ассортимент блюд и усилить контроль за деятельностью персонала;
- расширить спектр услуг предоставляемых санаториями.

Список литературы:

1. Здравницы профсоюзов СССР [Текст]: справочник / М.Г. Комиссарова, В.В. Полторанов, С.Я. Слуцкий; под ред. И.И. Козлова. – [Москва]: ВЦСПС Профиздат, 1962.
2. Кокорин В.Г. Оценка удовлетворённости пациентов медицинской реабилитацией а санаторно-курортных условиях / Д.С. Куковякин, С.А. Куковякин // Здоровохранение Кировской области. – Киров, 2010 – С. 5.
3. Хлынов – Вятка – Киров. История развития санаториев Т.И. Киров, 2014.
4. Ноговицина Э.В. Конкурентоспособность организации на рынке санаторно-курортных услуг / Э.В. Ноговицина, А.И. Малыгина, С.В. Ноговицин // Министерство сельского хозяйства Российской Федерации, Вятская государственная сельскохозяйственная академия. – Киров: Вятская ГСХА, 2010. – 172 с.

Приложение

Образец анкеты

Анкета	
Мы готовим к публикации статью о санаторно-курортном лечении в Кировской области. Вы очень поможете нам, если заполните эту короткую анкету.	
* Обязательно	
Проходили ли вы санаторно-курортном лечение? *	
<input type="radio"/> Да	
<input type="radio"/> Нет	
<input type="radio"/> Не помню	
В каком регионе вы проходили санаторно-курортное лечение в последний раз? *	
Мой ответ _____	

Как давно вы проходили лечение? *

- Давно(больше 5 лет назад)
- Не так давно(больше года назад)
- Недавно(в этом году)

Остались ли вы довольны качеством санаторно-курортного лечения, если нет то почему *

Мой ответ _____

Какие процедуры вы проходили находясь на санаторно-курортном лечении? *

Мой ответ _____

Оцените по десятибальной шкале вашу удовлетворённость качеством проведения процедур.

Мой ответ _____

Оцените по десятибальной шкале вашу удовлетворённость качеством палат. *

Мой ответ _____

Оцените по десятибальной шкале вашу удовлетворённость персоналом больницы. *

Мой ответ _____

Что бы вы хотели изменить в системе санаторно-курортного лечения в нашей стране? *

Мой ответ _____

3.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

К ВОПРОСУ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У НАСЕЛЕНИЯ

Антипина Екатерина Олеговна

*студент,
Гродненский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Гродно*

Зиматкина Тамара Ивановна

*канд. биол. наук, доцент,
Гродненский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Гродно*

Аннотация. Проведен анализ наиболее существенных факторов риска развития рака кожи, динамики, частоты встречаемости и преимущественной локализации злокачественных новообразований кожи у мужского и женского населения Беларуси в постчернобыльский период. В результате проведенных исследований установлено, что за последние десятилетия наблюдается неуклонный и значительный рост заболеваемости немеланомным раком кожи и меланомой у населения Беларуси.

Ключевые слова: новообразования кожи; профилактика.

Актуальность. Число случаев онкологических заболеваний в Республике Беларусь (РБ), как и во всем мире, постоянно увеличивается. Так, в 1995 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями в стране составляла 296,1 случаев на 100 тыс. населения, а в 2016 г. – 521,9 случаев [4, 6].

В настоящее время в мире происходит ухудшение экологической ситуации на фоне значительных социально-экономических преобразований. Серьезной проблемой является нарушение функционирования озонового слоя. В связи с данными обстоятельствами одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости мужского и женского населения в Республике Беларусь, Российской Федерации,

в США и странах Западной Европы занимают злокачественные новообразования кожи.

Учитывая широкую распространенность рака кожи, высокую актуальность в настоящее время приобретают первичная и вторичная профилактика данной заболелвания.

Цель. Анализ наиболее существенных факторов риска развития рака кожи, динамики, частоты встречаемости и преимущественной локализации злокачественных новообразований кожи у мужского и женского населения Беларуси в постчернобыльский период для повышения эффективности первичной и вторичной профилактики.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили официальные статистические данные о заболеваемости и смертности населения РБ [3, 4, 6], а также научные данные, представленные на бумажных носителях и в Интернет-источниках. Достижение поставленной в работе цели осуществлялось с использованием сравнительно-аналитического, оценочного и статистического методов.

Результаты и их обсуждение. Факторы риска – это потенциально опасные для здоровья факторы окружающей и производственной среды, а также социальные, поведенческие, генетические факторы, повышающие вероятность развития заболелваний, способствующие их прогрессированию и неблагоприятному исходу. Выявление причины появления злокачественного процесса является важным моментом в профилактике рецидива и метастазирования опухолей кожи.

Группа экзогенных факторов риска развития рака кожи представлена физическими, химическими и биологическими агентами окружающей среды, обладающими непосредственным воздействием на кожу.

К физическим факторам риска относятся ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация, электромагнитное излучение, флюоресцентное освещение, хроническая травматизация кожи. В настоящее время ультрафиолетовая часть солнечного спектра – это один из наиболее существенных факторов риска возникновения злокачественных новообразований кожи [2].

Рассматривая химические факторы риска развития рака кожи, следует отметить канцерогенное действие таких веществ, как каменноугольная смола, пек, мышьяк, сажа, парафин, неочищенный керосин, креозот, минеральные масла. Данные соединения при контакте с кожей вызывают воспаление, гиперплазию и атрофию клеток [2, 5].

Эндогенные факторы риска, как правило, подразделяют на две группы. К первой группе относятся некоторые биологические особенности организма, повышающие риск развития новообразований кожи

(расовая и этническая принадлежность, уровень пигментации кожи, наследственные факторы, эндокринные и иммунные нарушения). Другую группу составляют те патологические изменения кожи, которые имеют вероятность злокачественного перерождения (невусы, пигментная ксеродерма, меланоз Дюбрейля). Следует отметить, что в 5–14 % случаев меланома кожи является наследственным заболеванием. Чаще всего заболевание передается от родителей детям. Женщины более часто, чем мужчины, обеспечивают наследственную передачу опухоли [2, 5].

В Республике Беларусь в период с 1990 по 2015 годы зарегистрировано 132 185 случаев заболевания меланомой, базалиомой и другими злокачественными новообразованиями кожи. В 1990, 1995, 2000, 2002, 2005, 2008, 2010, 2014, 2015, 2016 гг. число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рака кожи на 100 тыс. населения составило соответственно: 27,0; 30,1; 41,9; 50,5; 60,7; 72,3; 82,3; 91,4; 100,0; 103,5 [3, 4, 6]. За четверть века отмечено заметное увеличение грубых интенсивных показателей заболеваемости населения Беларуси новообразованиями кожи, но наиболее интенсивный рост наблюдается в период с 2000 по 2016 годы. Так, за последние 16 лет число случаев заболевания раком кожи в Беларуси возросло на 147,2 %.

В 1990-1994 годах средние пятилетние стандартизованные World показатели заболеваемости населения РБ на 100 000 человек злокачественными новообразованиями кожи составляли 25,4 для городских мужчин и 22,1 для городских женщин, 14,4 для сельских мужчин и 13,8 для сельских женщин, а в 2010-2014 годах – 58,9 для городских мужчин и 51,3 для городских женщин, 31,4 для сельских мужчин и 30,6 для сельских женщин [1, 6].

Доля пациентов с новообразованиями кожи в 2014 году составила 18,7 % в структуре заболеваемости всеми злокачественными опухолями, причем на долю меланомы приходилось 8,6 %, базалиомы – 75,9 %, плоскоклеточного рака и других новообразований – 15,4 %.

В 1990-1994 годах средний стандартизованный World показатель заболеваемости меланомой на 100 000 населения РБ составлял 2,8 для городских женщин и 1,9 для сельских женщин против 2,5 для городских мужчин и 1,0 для сельских мужчин. В 2010-2014 годах данный показатель увеличился более, чем в 2 раза и составил 5,6 для городских женщин и 4,3 для сельских женщин, 5,3 для городских мужчин и 2,8 для сельских мужчин [1, 6].

До 2000 года в РБ наблюдалось увеличение смертности от злокачественных опухолей кожи, сменившееся затем ее постепенным снижением на фоне роста заболеваемости. При этом различия в показателях смертности между городом и селом практически исчезли.

С 1990 по 2014 годы сократилось число новообразований в далеко зашедших стадиях заболевания.

В 1990 году 43,1 % от числа всех зарегистрированных случаев составляла меланома кожи нижней конечности, включая область тазобедренного сустава, 21,3 % – меланома туловища, 15,4 % – меланома кожи верхней конечности, включая область плечевого сустава, 9,4 % – меланома неуточненных частей лица, 6,0 % – меланома волосистой части головы и шеи. В 2014 году 37,9 % случаев составила меланома туловища, 22,1 % – меланома кожи нижней конечности, включая область тазобедренного сустава, 18,4 % – меланома кожи верхней конечности, включая область плечевого сустава, 10,5 % – меланома неуточненных частей лица, 4,0 % – меланома волосистой части головы и шеи. Наиболее частая локализация меланомы кожи у женщин 30-50 лет – голень, у мужчин этого возраста – область спины; у лиц обоих полов старшей возрастной группы (65 лет и старше) – кожа лица [6].

Немеланомный рак значительно реже, по сравнению с меланомой, локализуется на конечностях и коже туловища, преимущественно располагаясь на коже лица и головы [1].

Следует отметить, что увеличение частоты случаев заболевания меланомой происходит, начиная с молодого возраста, в среднем с 30 лет. Анализ возрастной заболеваемости другими злокачественными новообразованиями кожи показал увеличение частоты заболеваний, начиная с 50-летнего возраста [6].

В связи с широкой распространённостью немеланомного рака кожи и меланомы огромное значение имеет первичная и вторичная профилактика данных заболеваний.

Под первичной профилактикой понимают комплекс социально-гигиенических мероприятий, ориентированных на устранение или снижение влияния факторов риска. Большое значение в осуществлении мер первичной профилактики немеланомного рака кожи и меланомы имеет информированность населения о причинах развития данных заболеваний и мероприятиях по их предупреждению. Учитывая связь между развитием злокачественных опухолей кожи, интенсивностью и длительностью УФИ, канцерогенным эффектом производственных красителей, продуктов переработки нефти, дегтярных смол и других канцерогенных агентов, основные меры первичной профилактики направлены на предупреждение вредных последствий инсоляции и соблюдение техники безопасности на производстве, где имеются канцерогенные вещества [7].

Вторичная профилактика направлена на раннее обнаружение и своевременное лечение рака и предраковых заболеваний, что осуществ-

вляется во время проведения комплексных и целевых профилактических осмотров, а также при индивидуальном обращении пациента к врачу. Кроме этого, формируются группы повышенного онкологического риска с периодическим наблюдением пациентов, регулярным обследованием и лечением предраковых заболеваний [7].

Одним из ключевых моментов в профилактике злокачественных опухолей кожи является самообследование. Рекомендуется ежемесячно осматривать кожу, обращая внимание на появление новых пигментных пятен, и изменение формы, цвета, размеров старых [7].

Выводы. Наиболее значимый вклад в развитие злокачественных опухолей кожи вносят ультрафиолетовое излучение, наследственность, действие канцерогенов, иммунные и гормональные нарушения.

В результате проведенных исследований установлено, что за последние десятилетия наблюдается неуклонный и значительный рост заболеваемости немеланомным раком кожи и меланомой у населения РБ. Городское население имеет более высокий риск развития злокачественных новообразований кожи, а заболеваемость в зависимости от пола различается мало. Исключение составляет меланома, заболеваемость которой среди женского населения значительно выше, чем среди мужчин.

В 1990 году меланома в большинстве случаев локализовалась на коже нижней конечности, а в 2014 году – на коже туловища. Наиболее частая локализация меланомы у женщин 30-50 лет – голень, у мужчин этого возраста – область спины. Преимущественная локализация немеланомного рака кожи – лицо и кожа головы.

С учетом значительной распространенности немеланомного рака кожи и меланомы возникает необходимость в устранении факторов риска (мероприятия первичной профилактики), а также в информировании населения о симптомах и стадиях данных заболеваний, чтобы мотивировать людей к самообследованию и своевременному обращению в учреждения здравоохранения в случае обнаружения подозрительных симптомов (вторичная профилактика).

Список литературы:

1. Антипова С.И., Антипов В.В., Шебеко Н.Г. Гендерные проблемы онкологии в Беларуси // Медицинские новости. – 2013. – № 3. – С. 31-41.
2. Блох А.И. Этиология и факторы риска развития немеланомных раков кожи и меланомы: обзор литературы // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 4. – С. 71-75.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2006 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2007. – 277 с.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2017. – 277 с.

5. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. – 2001. – № 4 (8). – С. 3-11.
6. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990-2014 / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, А.А. Евмененко [и др.]; под ред. О.Г. Суконко. – М.: ГУ РНМБ, 2016. – 415 с.
7. Школа пациента – злокачественные опухоли кожи [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mgkod.by/component/content/article/31-shkola-patsienta/256-melanoma-kozhi> (Дата обращения: 03.10.2018).

РАЗДЕЛ 4.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

4.1. ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕКЛАМЫ КАК СРЕДСТВА ПРОДВИЖЕНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ

Калдыбекова Молдир Есенбековна

магистрант, Первый Московский

*Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова,
РФ, г. Москва*

ADVERTISING RESEARCH AS A MEANS OF PROMOTION IN THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Moldir Kaldybekova

master's degree student,

*First Moscow state Medical University. I. M. Sechenov,
Russia, Moscow*

Аннотация. В настоящее время одной из стратегически значимых отраслей экономики является фармацевтическая отрасль, что обусловлено спецификой и значимостью задач, которые решают выпускаемые фармацевтическими производителями продукты, лекарственные средства и препараты. В последнее время мировой фармацевтический рынок развивается динамично. Темп увеличения размеров изготовления фармацевтической продукции во всем мире на протяжении последних 20 лет устойчиво превышает соответствующий показатель в целом по промышленному производству. В сложившихся довольно жестких конкурентных условиях фармацевтические компании активно размещают рекламу, на фармацевтическом рынке в целом быстро развиваются

технологии маркетинга, постоянно пополняется арсенал средств и методов продвижения лекарственных препаратов.

Abstract. Currently, one of the strategically important sectors of the economy is the pharmaceutical industry, due to the specificity and significance of the tasks that are solved by pharmaceutical products, medicines and drugs. Recently, the global pharmaceutical market has been developing dynamically. The rate of increase in the size of pharmaceutical production worldwide over the past 20 years has consistently exceeded the corresponding figure for industrial production as a whole. In the current rather tough competitive conditions, pharmaceutical companies actively advertise, marketing technologies are rapidly developing in the pharmaceutical market as a whole, and the Arsenal of means and methods of promoting medicines is constantly replenished.

Ключевые слова: лекарственные средства; фармацевтическое продвижение; реклама; фармацевтические выставки; упаковка фармацевтической продукции.

Keywords: drugs; pharmaceutical promotion; advertising; pharmaceutical exhibitions; packaging of pharmaceutical products.

Фармацевтический рынок считается, на сегодняшний день, одним из самых динамично развивающихся сфер экономики, при этом он требует максимально корректных подходов к работе, особенно в сфере рекламы и маркетинга. Здесь должно сочетаться искусство стимулирования продаж с неукоснительным соблюдением правил предоставления потребителю объективной и достоверной информации как о новинках рынка, так и об уже известных препаратах. Сейчас в различных научных исследованиях достоверно доказано влияние информации о лекарственных средствах на их безопасный и рациональный выбор, назначение и использование препаратов. Невозможно не согласиться с тем, что в современном обществе резко возросла роль информации, в связи с этим и появился термин «информационное общество». Огромная масса ежедневно потребляемой горожанином информации – рекламная.

Реклама – один из основных инструментов продвижения продукта. В настоящее время, когда рынок насыщен лекарственными препаратами, реклама играет большую роль в завоевании целевой аудитории. Цель информации и рекламы фармацевтических средств на рынке медицинских товаров не отличается от рекламы всякого иного продукта, но особенностями рекламы лекарственных средств обладает.

Она воздействует на потребителя с целью получения им необходимого препарата, информирует, образовывает, расширяет кругозор, и, в то же время, направлена на стимулирование продаж фармацевтического

предприятия. В настоящий период во всём мире реклама считается в большей степени инструментом продвижения, а не информирования. Ее часто определяют как самый эффективный метод продвижения продукции.

Согласно итогам 2016 года единые затраты на рекламу в мире достигли порядка 360 миллиардов руб. Из них на интернет пришлось 136 миллиардов руб, на ТВ – 150 миллиардов руб., таким образом, они признаны ведущими каналами продвижения в мире [4]. В 2017 году телевидение и интернет привлекли 40 % всех рекламных бюджетов и компании из топ-30 потратили на ТВ-рекламу больше половины своего бюджета и из топ-30 всех российских компаний потратили на ТВ больше половины своего бюджета. В топ-30 вошли такие фармацевтические компании как Отисифарм, Reckitt Benckiser, Johnson & Johnson [1]. Также телевидение и интернет считаются самыми привлекательными площадками для рекламодателей, которые стремятся рекламироваться в телеэфире, чтобы считаться крупнейшими рекламодателями.

Эксперты считают, что реклама лекарств и лекарственных препаратов занимает примерно десятую часть всего рекламного рынка, и 15 % мирового рынка товаров и услуг приходится именно на фармацевтический рынок. Структура фаворитов-реklamодателей остается в последние годы весьма стабильной, основные позиции рейтинга занимают компании Берлин Хеми Менарини, Новартис, Reskiit Benckiser, Санофи-Авентис, GSK Consumer Healthcare, Байер АГ и Тева. В то же время, среди крупных рекламодателей есть и отечественные фирмы-производители лекарственных средств (ЛС): «Отисифарм» (ЛС), «Эвалар» (БАД и ЛС), РИА «Панда» (БАД), «Диод» (БАД), «Материя Медика» (ЛС). По результатам первых 9 месяцев 2016 года фармацевтический сегмент рекламного рынка составил 27,2 миллиардов рублей и это на 7 % больше, чем в 2015 году [7].

По расчетам Arena крупнейшим рекламодателем из фармацевтических компаний в 2016 году стала GSK Consumer Healthcare с рекламным бюджетом почти в 4 миллиарда рублей. Второе место заняла производитель «Арбидола», отечественная компания «Отисифарм», на третьем месте немецкая химическая и фармацевтическая компания – Байер. В топ десять крупнейших рекламодателей мира вошли только две отечественные компании – «Отисифарм» и «Эвалар» [7].

Как сообщает Фармвестник в 2017 году затраты на рекламу фармацевтических средств сократились впервые с 2008 года. По данным консалтинговой компании Кантар Медиа, в 2017 году фармацевтические компании потратили на рекламу на радио, телевидении, в печати,

интернете и наружную рекламу более 6 миллиардов долларов, что на 4,6 % ниже показателя за 2016 год [2].

Наиболее высокие затраты на рекламу у Pfizer – более 1,31 миллиарда долларов, это на 7,1 % меньше, чем в 2016 году. Максимальный спад в затратах на рекламу у Allergan – 21,2 %. По затратам на отдельные препараты лидирует Хумира, более 429 миллион долларов и это на 2,3 % меньше, чем в 2016 году. Вслед Хумира расположился препарат Лирика компании Pfizer. Расходы на его рекламу составили 530 миллион долларов. Далее идут еще три препарата Pfizer: Xeljanz, который Pfizer продает совместно с Бристол Сквибб, и Chantix [2].

Есть различные каналы продвижения ЛС, но одними из самых применяемых считаются – проведение различных мероприятий, направленных на привлечение внимания к ЛС. Фармацевтические фирмы участвуют в выставках и ярмарках для успешного продвижения товаров на рынке. В рамках данных мероприятий подтверждается, увеличивается и укрепляется репутация фирмы и статус лидера фармацевтического производства. Основная масса фармацевтических фирм в данный момент оценивает выставку как лучший современный инструмент продвижения собственной продукции.

Есть некоторые особенности интернет – маркетинга. Например, в Интернете можно точно оценить количество посетителей, эффективность рекламы и получить обратную связь. При этом телевизионная реклама охватывает самую огромную аудиторию, и телевидение пока остаётся лидером рекламного рынка. Главным плюсом рекламы на телевидении считается вероятность охвата широкой аудитории и возможность комплексного воздействия на зрителя. Реклама на телевидении эффективно используется для продвижения бренда компании. При этом по сравнению с другими медиа, реклама на телевидении считается наиболее дорогостоящим методом продвижения. Согласно итогам девяти месяцев 2018 года капиталовложения в ТВ-рекламу увеличились по сравнению с аналогичным периодом прошлого года на 68 %. Также в последнее время увеличилось количество рекламных роликов на ТВ. В исследуемый период самым инвестиционным препаратом в ТВ-рекламу является Экзодерил. На втором месте препарат Нурофен [5].

Упаковка лекарственных средств тоже занимает важное место в процессе продвижения ЛС. Чтобы привлечь внимание, производители изменяют упаковку или форму препарата, раскрашивают таблетки в различные цвета (особенно, если речь идёт о препаратах для детей). Это не меняет качество препарата и не требует дополнительных вложений со стороны производителя. Упаковка – это последняя реклама, которую

видит покупатель перед покупкой продукта. Поэтому на фармацевтическом рынке упаковка фармацевтического продукта считается необходимой частью интегрированных средств продвижения. Также упаковка выполняет множество других задач: привлекает интерес потребителя, показывает покупателю плюсы продукта, передает сущность бренда [6].

Закключение. На сегодняшний день использование рекламных технологий продвижения фармацевтической продукции является очень актуальным. Лекарственные средства, как другой продукт требуют применения определенных инструментов продвижения. У каждого из них есть свои сильные и слабые стороны, особенности применения на фармацевтическом рынке.

Список литературы:

1. В топ-30 крупнейших рекламодателей России впервые вошла интернет-компания. Статистические материалы. (Режим доступа: <https://adindex.ru/news/marketing/2018/03/22/1.phtml>, дата доступа: 22.03.2018).
2. Илья Дугин. Расходы на рекламу фармпродукции в 2017 г. сократились впервые с 2008 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/rasxody-na-reklamu-farmproduktsii.html> (Дата обращения: 15.03.2018).
3. Кожушко О.А., Чуркин И., Агеев А. Интернет-маркетинг и digital-стратегии. Принципы эффективного использования. Учебное пособие Новосибирский государственный университет. – 2015. – 44-47 с.
4. Рейтинг крупнейших рекламодателей России по итогам 2016 года: «Истина где-то рядом». Статистические материалы. (Режим доступа: <https://adindex.ru/news/marketing/2017/04/18/159307.phtml>, дата доступа: 19.04.2017).
5. Реклама лекарственных средств по итогам 7 мес 2018 г. Helicopter view // артека.ua (электронный научный журнал). – 2018. – № 35 (1156).
6. Трасов Ю.В. Особенности современного фармацевтического продвижения // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2013. – №12(32).
7. Фармбизнес лидирует по расходам на рекламу в 2016 году. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2017/03/21/bolshe-vsekh-nareklamu-v-2016-godu-potratali-reklamodateli-lekarstv-i-badov> (Дата обращения: 21.03.2017).

4.2. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОТБОРА НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ СБОРКИ ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ

Аладинский Владимир Александрович

*научный сотрудник,
ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар»,
РФ, г. Химки*

Аладинская Анастасия Владимировна

*научный сотрудник,
ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар»,
РФ, г. Химки*

Веселов Марк Сергеевич

*научный сотрудник,
ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар»,
РФ, г. Химки*

Айгинин Андрей Альбертович

*младший научный сотрудник,
ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар»,
РФ, г. Химки*

Ряховский Алексей Алексеевич

*канд. биол. наук, заведующий лабораторией
ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар»,
РФ, г. Химки*

DEVELOPMENT OF THE COMPUTER MODELS FOR THE MOST PERSPECTIVE POTENTIAL VIRAL PARTICLES ASSEMBLY INHIBITORS SELECTION

Vladimir Aladinskiy

*Researcher, ChemRar Research and Development Institute, LLC,
Russia, Khimki*

Anastasia Aladinskaya

*Researcher, ChemRar Research and Development Institute, LLC,
Russia, Khimki*

Mark Veselov

*Researcher, ChemRar Research and Development Institute, LLC,
Russia, Khimki*

Andrey Ayginin

*Junior Researcher, ChemRar Research and Development Institute, LLC,
Russia, Khimki*

Aleksei Riakhovskii

*Ph.D. in Biological Sciences, Senior, Head of department,
ChemRar Research and Development Institute, LLC,
Russia, Khimki*

*Работа выполнена в рамках соглашения с «Минобрнауки России»
о предоставлении субсидии от 26 сентября 2017 года №14.579.21.0154
(шифр заявки "2017-14-579-0057-130", уникальный идентификатор
проекта RFMEFI57917X0154).*

Аннотация. В последнее время с целью лечения гепатита В одной из стратегий стала разработка новых препаратов, связывающихся с капсидом вируса гепатита В (ВГВ) [1, 2]. Нами рассмотрены успехи и перспективы в данном направлении и разработаны фармакофорные модели для отбора потенциальных ингибиторов НВсАg методами виртуального скрининга для последующего подтверждения их действия *in vitro*.

Abstract. Recently one of the strategies with aim of hepatitis B treatment has became developing of new compounds that bind to the capsid of the hepatitis B (HBV) virus [1, 2]. We have described the progress and

the perspectives on this way and We have developed pharmacophore models for the potential HBsAg inhibitors selection by virtual screening for further *in vitro* confirmation of their activity.

Ключевые слова: вирус гепатита В; ингибиторы HBsAg; фармакофорная модель.

Keywords: hepatitis B virus; HBsAg inhibitors; pharmacophore model.

Введение. Разработанная учеными в Bayer молекула ВАУ 41-4109 помимо активного ингибирования репликации вируса гепатита В продемонстрировала значительное снижение уровня кор-белка гепатита В (HBsAg) в печени трансгенных мышей, позволяя таким образом предположить совершенно новый механизм действия молекулы. Исследования показали, что ВАУ41-4109 вызывает неправильную сборку кор-белковых капсидов, таким образом, снижая их стабильность [3]. Однако дальнейшая разработка ВАУ 41-4109 была приостановлена по причине вызванной *in vitro* и *in vivo* токсичности и низкой эффективности в животных моделях [4, 5].

Двадцатиградная структура капсида вируса гепатита В состоит из одного вида белков – кор-белков гепатита В, которые предположительно существуют в виде гомодимеров. Однако кор-белок всегда выделяется в виде димерной структуры. Капсид – стабильный полимер, состоящий из 90-120 гомодимеров кор-белка, способный образовываться самостоятельно в условиях *in vitro*.

Во время самосборки, гомодимеры кор-белка взаимодействуют друг с другом, по неизвестному согласованному механизму, вследствие которого образуются нуклеокапсиды, с заключенными внутри вирусной рРНК и полимеразой гепатита В. Таким образом, внутри капсида происходит транскрипция и репликация, с образованием вирусной ДНК гепатита В [6]. Кор-антиген, также известный как HBsAg, представляет собой полипептидную цепь, длиной в 183 аминокислотных остатка. Первые 149 аминокислот формируют формируют N-терминальный домен (NTD), тогда как остальные 34 аминокислоты образуют C-терминальный домен (CTD) [7].

Гетероарилдигидропиримидины (ГАП), в список которых входит ВАУ41-4109, являются самой исследованной группой химических соединений, из класса молекул, способных вызывать нарушение сборки нуклеокапсида гепатита В (Рисунок 1). Среди активных аналогов ГАП можно выделить несколько схожих фрагментов, предположительно влияющих на активность данных соединений. Так, в позиции 4 обычно располагается галоген-замещенная фенильная группа, с предпочтительной R стерео конфигурацией. В позициях 2 и 5 предпочтительно

расположение гетероцикла и сложного эфира соответственно. Позиция 6 – является важным участком для оптимизации молекулы, влияя на активность соединения *in vitro* и фармакокинетические свойства. К примеру, соединения GLS-4 и NVR-010-001, представляющие новое поколение аналогов ГАП, с 6 - морфолин заместителем, продемонстрировали увеличение *in vitro* активности в 5 раз по сравнению с BAY41-4109 [8, 9].

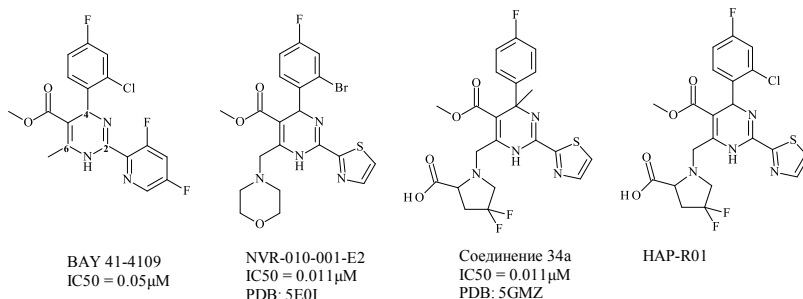


Рисунок 1. Соединения, с центральным ГАП-фрагментом. В BAY 41-4109 цифрами отмечены позиции в пиримидине

Одной из сложностей в оптимизации ГАП соединений являлось отсутствие кристаллических структур высокого разрешения. Так капсиды вируса гепатита В были получены в разрешении 3 Å, тогда как структуры включающие малые молекулы – 4.2 и 5.05 Å соответственно. Недавно были получены новые рентгеноструктурные данные в высоком разрешении диапазоном 1.5-2 Å. Для построения наиболее точной модели, нами были проанализированы все кристаллические структуры, представленные в Таблице 1.

Таблица 1.

Рентгеноструктурные данные кор-белков в высоком разрешении.

Номер PDB	Разрешение	Лиганд	Дата публикации (мес.год)
5E01	1.95 Å	NVR 10-001E2	12.2015
5GMZ	1.7 Å	34a	08.2016
5WRE	1.95 Å	HAP-R01	02.2017
5T2P	1.69 Å	SBA-R01	02.2017

Изучение кристаллической структуры содержащей ингибитор NVR 10-001E2 (5E01). Полученные в 2015 году, первые рентгеноструктурные данные связывания кор-белка с ГАП-лигандом в высоком разрешении, предоставили новые возможности в разработке и оптимизации лигандов кор-белка [10]. Было показано, что наличие ГАП-ингибитора NVR-010-001-E2 в структуре Y132A мутированного белка (CoreND-Y132A) позволяет увеличить качество разрешения до 1.95 Å, в отличие от 3Å в его отсутствие. Тирозин в позиции 132 является ключевой аминокислотой, определяющей стабильность взаимодействия между кор-белковыми димерами гепатита В и образование икосаэдрического капсида. Так, мутация, посредством которой происходит замещение тирозина на аланин, приводит к неспособности белков образовывать капсиды, при этом сохраняя возможность взаимодействия с кор-белками [11, 12]. В кристаллической структуре (PDB номер:5E01) представлены три сайта димер-димерных взаимодействий и три сайта гексамер-гексамерных взаимодействий. Наибольший интерес представляет область взаимодействия в димер-димерном участке, где лиганд находится внутри кармана связывания, о котором далее пойдём речь. Внутри сайта связывания расположен гидрофобный карман, образованный одной белковой субъединицей, тогда как С-концевые альфа спираль ($\alpha 5$) и петля соседней белковой субъединицы образуют дополнительную область для взаимодействия с молекулой.

Центральный пиримидин в соединении NVR-010-001-E2 находится на нижней части поверхности связывания и «прикрепляется» к белку посредством водородной связи между одним из азотов и боковой цепью триптофана 102 (W102). Бромфтор-замещенная фенильная группа простирается в гидрофобный карман, образованный пролином 25 (P25), гидрофобным участком аспаргиновой кислоты (D29), лейцином 30 (L30), и треонином 33 (T33) из альфа-спирали 4 ($\alpha 4$), а также триптофаном 102 (W102), изолейцином 105 (I105), и серином 105 (S105) из альфа-спирали 2 ($\alpha 2$). При этом бром направлен глубоко внутрь гидрофобного кармана. Фтор-заместитель на фенильном кольце взаимодействует с прилегающей поверхностью, а именно валином 124 (V124'), алкильной цепью аргинина 127 (R127') и треонином 128 (T128') (аминокислоты, входящие в состав прилегающей поверхности обозначаются с апострофом). Тиазол располагается внутри гидрофобного участка, образованного ароматическими группами триптофана 102 (W102), фенилаланина 122 (F122) и тирозина 118 (Y118). Азот, расположенный в тиазольном гетероцикле, образует водородную связь с боковой цепью лейцина 140 (L140), опосредованную молекулой воды. Также наблюдаются взаимодействия между тиазолом и треонином 128 (T128'), а также эфирной функциональной группой и валином

124 (V124'). Основные взаимодействия морфолина возникают с поверхностью соседнего димера, образованного петлей и $\alpha 5$ спиралью, а именно с аминокислотными остатками W124', W125', W128' и P134'. Полученная кристаллическая структура позволила предположить, что улучшение противовирусной (ВГВ) активности NVR 010-001-E2 по сравнению с BAY 41-4109 может быть связано с дополнительными взаимодействиями морфолинового заместителя с поверхностью другого димера кор-белка, соответственно повышая стабильность димер-димерных взаимодействий, и соответственно инициировать образование стабильных белковых структур.

Изучение кристаллической структуры, содержащей 4-метил-ГАП-структурный лиганд (5GWZ). Структурно-функциональный анализ структур с 4-метил-ГАП фрагментом был недавно представлен исследовательской группой фармацевтической компании Roche [13]. Указанная серия соединений была разработана с целью оптимизации BAY41-4109. Несмотря на то, что большинство наномолярных ингибиторов сборки капсида с ГАП центральным фрагментом содержат в 4 положении пиримидина -фенил с заместителями во 2 и 4 положениях, 2-хлор и 2-фтор замещение в том же положении в серии 4-метил ГАП соединений приводит к снижению активности и повышению цитотоксичности. Однако наличие пара-заместителя в фениле в 4 положении, является необходимым условием для получения противовирусной активности соединения. Стоит отметить, что замена фтора на -H, -SO₂Me, -OMe и -CN приводит к снижению активности *in vitro*.

При этом, как и ожидалось, наличие полярного электроноакцепторного заместителя в пара-положении, приводит к улучшению метаболической стабильности и растворимости молекулы. При дальнейшей оптимизации в 6 положении, было показано что морфолин, позволяет значительно увеличить активность. Так, наибольшая активность при оптимизации в 6 положении наблюдалась для 3,4 фтор -замещенного метил-аналога ГАП (Рисунок 2).

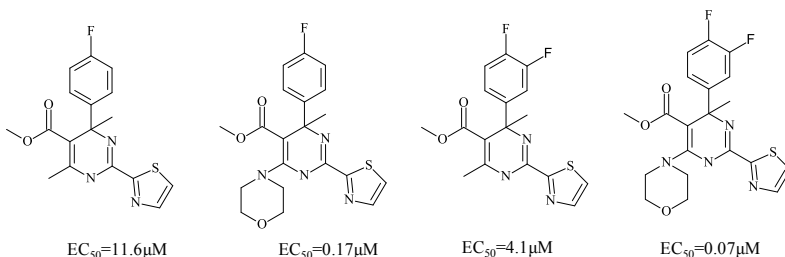
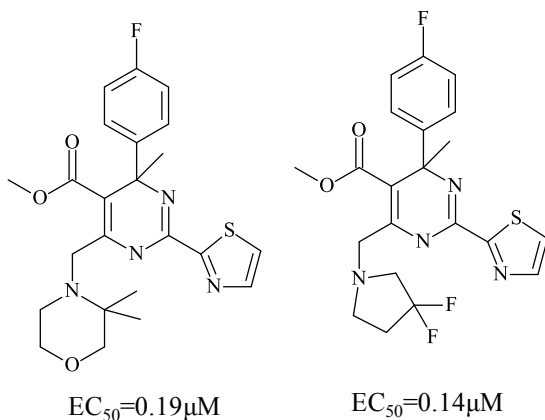


Рисунок 2. Структуры соединений из серии 4-метил-ГАП. Оптимизация в положении 6. EC₅₀ указана для (S)-энантимеров

Стандартные «биоизостерные» замены морфолина, такие как пиперидин и пиперазин приводили к полной потере активности соединений. Однако при замене такими функциональными группами как гем-диметил морфолин и 3,3-дифторпирролидин наблюдается наномолярная активность соединений (Рисунок 3).



**Рисунок 3. Структуры соединений из серии 4-метил-ГАП.
Оптимизация в положении 6**

Недостатком этих функциональных групп является их липофильный характер, что снижает растворимость молекулы, соответственно снижая потенциал и перспективность дальнейших исследований *in vivo*. Добавление карбонильной группы в структуру указанных фрагментов привело к получению соединений с высоким показателем активности. После указанных стадий оптимизации было найдено наиболее перспективное соединение 34a (Рисунок 1). Интересно, что показатель селективности полученного соединения был значительно лучше, чем для ВАУ 41-4109. Кристаллическая структура комплекса Y132A мутантного белкового капсида с соединением 34a была получена в высоком разрешении (1.7 Å) (PDB номер: 5GMZ). Из представленной структуры видно, что тиазол лежит в одной плоскости с дигидропиримидиновым кор-фрагментом, располагаясь в гидрофобном кармане, образованном фенилаланином 23 (F23), P25, Y118, T128' и аланином 132 (A132'). Стоит отметить, что 4-метил и пара-фторфенил находятся в смежном гидрофобном кармане, и образуют Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия с аминокислотами P25, L30, T33, W102, I105, серином 106 (S106), V124', R127' T128'. Из кристаллической структуры видно,

что пространство вокруг фторфенильной группы ограничено, объясняя описанное ранее снижение активности соединений с дополнительными 2-хлор и 2 фтор заместителями. Так же как и в кристалле 5E01 была отмечена водородная связь между азотом пиримидинового структурного фрагмента и W102. Важно отметить, что метильная группа эфира в 5 положении взаимодействует с наружной областью кармана, образованной лейцином 37 (L37) и треонином 109 (T109). Таким образом, наличие больших полярных групп в данном положении нежелательно. Фтор заместители, входящие в состав 4,4 – дифторпропионой функциональной группы, взаимодействуют с W125', T128', аргинином 133 (R133') и P134'. Также между карбоксильной кислотой и серином 141 (S141') образовывается бинедатная водородная связь. Возможно, что взаимодействия функциональной группы в положении 6 оказывают значительное влияние на связывание соединения с белковым капсидом, способствуя, таким образом, повышению активности против ВГВ. Недавно была опубликована кристаллическая структура, отражающая механизм связывания ГАП-содержащего ингибитора (HBA-R01), модифицированного в 6 положении при помощи функциональной группы, идентичной соединению 34a (PDB номер:5GMZ). Более того, была получена кристаллическая структура комплекса Y132A мутантного белкового капсида с лигандом SBA-R01 (Рисунок 4).

Изучение кристаллической структуры, содержащей сульфамойл-бензамид-структурный лиганд SBA-R01 (5T2P). Соединение SBA-R01 относится к типу сульфамойл-бензамидов (СМБ), которые представляют совершенно другой класс модуляторов образования капсида. Молекулы, входящие в класс соединений ГАП являются ингибиторами сборки вирусных капсидов, тогда как СМБ препятствуют инкапсуляции вирусной РНК, таким образом, приводя к образованию "пустых" капсидов. Стоит отметить, так же, как и в случае HBA-R01, SBA-R01 образует водородную связь с W102, при этом 3, 4, 5-трифторфенил занимает тот же гидрофобный карман, что и галогензамещенная фенильная группа в случае HBA-R01. Однако SB-R01 не занимает дополнительный гидрофобный карман в отличие от HBA-R01. Также, центральные фенильные структурные фрагменты не накладываются друг на друга, в случае наложения кристаллов, находясь в разных плоскостях.

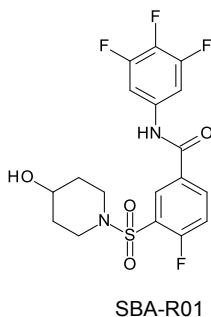


Рисунок 4. Структура СМБ - структурного ингибитора SBA-R01

Разработка фармакофорной модели для поиска потенциальных ингибиторов НВсAg. Для построения модели были использованы кристаллические структуры под номерами 5E0I, 5GMZ, 5WRE, 52TP полученные из базы данных PDB (Protein Data Bank) [14]. Представленные белки были препроцессированы при помощи «Protein Preparation Wizard» в программе Schrödinger Maestro [15]. После чего, было осуществлено наложение структур при помощи «Protein Structure Alignment» (Рисунок 5).

Построение фармакофорной гипотезы было осуществлено в программе Molecular Operating Environment (MOE) [16]. На основании анализа кристаллических структур было построено 5 гипотез. Последующая оптимизация позволила остановиться на трех, наиболее оптимальных моделях позволяющих отобрать молекулы с необходимой геометрией и структурой. В каждой модели были учтены описанные выше результаты теоретического исследования и экспертная оценка кристаллических структур.

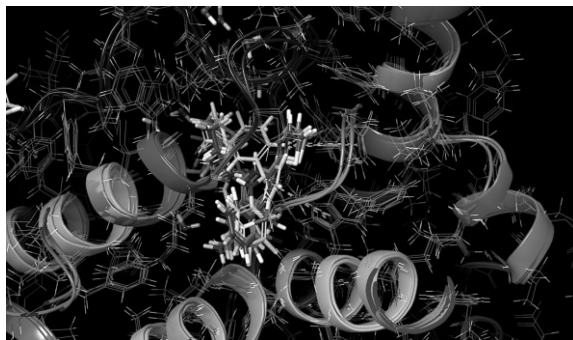


Рисунок 5. Наложение кристаллических структур 5E0I, 5GMZ, 5WRE, 52TP

При построении первой гипотезы, акцент был сделан на гидрофобной области в кармане связывания, взаимодействие с которой играет ключевую роль в связывании. Так во всех разработанных на данный момент модуляторах сборки капсида присутствует фрагмент, располагающийся в данной области сайта связывания. Целью было найти соединения с присущей геометрией в положении 4. Акцепторный фрагмент также был включен в гипотезу с целью поиска соединений потенциально способных к образованию водородной связи с L140. Для построения, было использовано наложение всех кристаллических структур, представленных в Таблице 1. Для фармакофорной гипотезы №1 (Рисунок 6) были выбраны: (1) ароматическая группа в 4 положении, (2) гидрофобный участок в 4 положении, (3) пара заместителей фенила, расположенного в 4 положении, гидрофобный атом, (4) акцептор, входящий в состав центрального пиримидина, (5) гидрофобный участок в 6 положении, (6) исключенный объем, обозначающий центр связывания и воду в кармане связывания, опосредующую образованию водородных связей между активной молекулой и белком. На всех соответствующих рисунках сферами представлены центры фармакофорной гипотезы: оранжевый – ароматический фрагмент, зеленый – гидрофобная область, желтый – гидрофобный атом, голубой – наличие акцептора в заданной области.

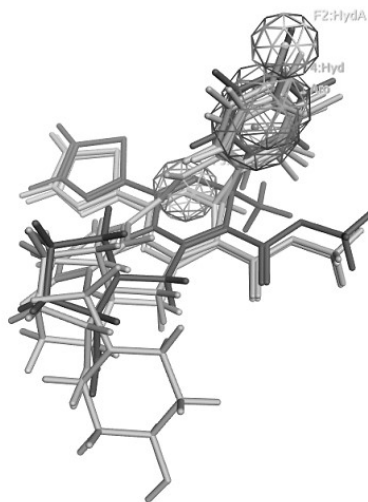


Рисунок 6. Фармакофорная гипотеза № 1

При построении фармакофорной гипотезы №2, была учтена также гидрофобная область молекулы на выходе из кармана. Для фармакофорной гипотезы 2 (Рисунок 7) были выбраны: (1) ароматическая группа в 4 положении, (2) гидрофобный участок в 4 положении, (3) пара заместителей фенила, расположенного в 4 положении, гидрофобный участок, (4) акцептор, входящий в состав центрального пиримидина, (5) гидрофобный участок в 6 положении, (6) исключенный объем, обозначающий центр связывания и воду в кармане связывания, опосредующую образованию водородных связей между активной молекулой и белком.

При построении фармакофорной гипотезы 3 решено было обратить внимание исключительно на ГАП-структурные ингибиторы, исключив из наложения кристалл, содержащий СМБ структурный ингибитор (Рисунок 8). Несмотря на то, что SBA-01 взаимодействует с тем же центром связывания, механизм воздействия, как указано выше для данной группы соединений другой.

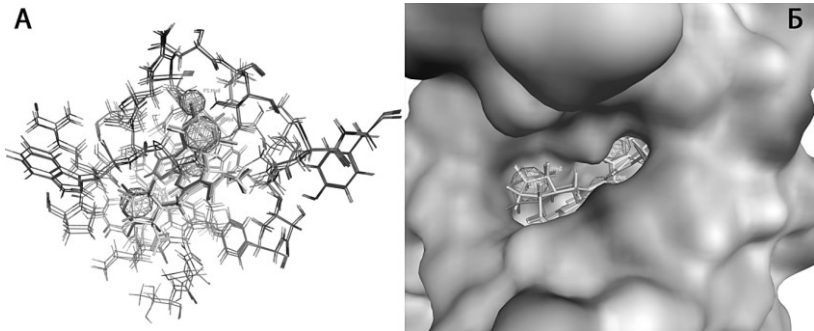


Рисунок 7. А) Фармакофорная гипотеза № 2 Исключенные объемы не представлены с целью улучшить информативность изображения. Б) Представление фармакофорной гипотезы в кармане связывания. Голубым цветом отмечена гидрофобная область поверхности. Ингибиторы сборки капсида представлены в разных цветах

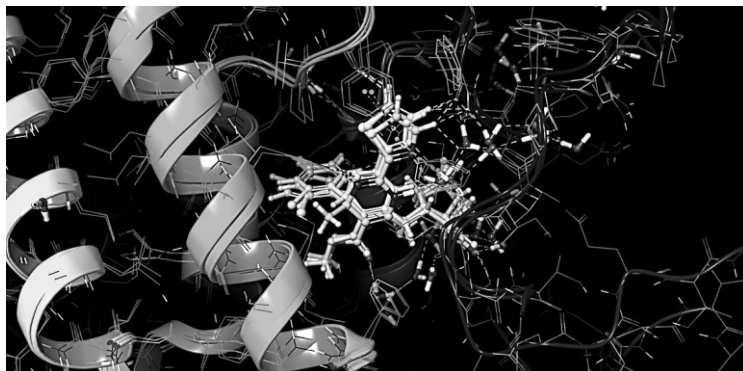


Рисунок 8. Наложение кристаллических структур 5E0I, 5GMZ, 5WRE, включающих в свою структуру ГАП ингибиторы

В качестве фармакофорных центров гипотезы № 3 (Рисунок 9) были выбраны: (1) ароматическая группа в 4 положении, (2) пара заместитель фенила, расположенного в 4 положении, (3) акцептор, входящий в состав центрального пиримидина, (4) акцептор в составе тиазола (5) гидрофобный участок в 4 положении, (6) исключенный объем структуры кармана и консервативной воды в центре связывания.

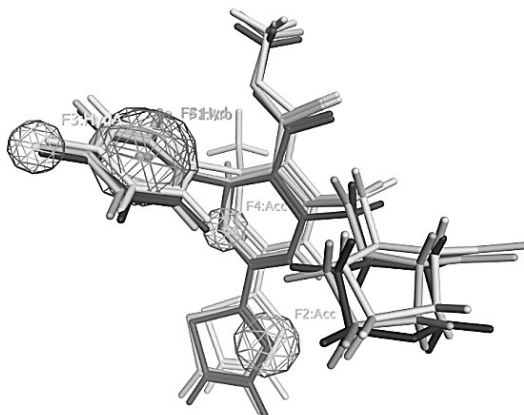


Рисунок 9. Фармакофорная гипотеза №3

Заключение. В ходе теоретического исследования были изучены структурные особенности представленных мишеней, а именно центров связывания. В работе были изучены все научные публикации по данным тематикам представленные за последние 5 лет. Также, были исследованы структуры и особенности взаимодействия известных ингибиторов сборки капсида и ингибиторов входа ВГВ.

Появление структур высокого разрешения стало ключевым фактором в определении взаимодействий и оптимизации потенциальных ингибиторов сборки капсида с мишенью. Представленный в 2015 метод точечной мутации Y132A лег в основу всех рентгеноструктурных данных высокого разрешения, представленных на текущий момент.

ГАП являются наиболее известной и изученной группой соединений из представленных ингибиторов сборки капсида. Практически все полученные кристаллы содержат в своей структуре ГАП-структурные ингибиторы. Механизм действия данной группы молекул основан на том, что связывание ингибиторов с областью взаимодействия кор-белков приводит к неправильной сборке капсида, нарушая, таким образом, его функциональность. Недавно впервые были получены рентгеноструктурные данные для СМБ-структурного ингибитора (SBA-R01). В отличие от ГАП, СМБ приводит к «правильной» сборке капсида который, однако, является «пустым» и не содержит в своей структуре вирусной РНК. Примечательно, что полученные данные продемонстрировали, что SBA-R01 взаимодействует с тем же карманом связывания, что и ГАП. Таким образом, при построении первой и второй фармакофорных гипотез, были использованы наложения всех четырех кристаллических структур, включая СМБ-содержащую. На основании полученного наложения, были отмечены фармакофорные центры на мотивах ингибиторов, отмеченные как ключевые в механизме связывания. Так, акцент был сделан на гидрофобном кармане внутри центра связывания. Однако далее решено было также построить дополнительную гипотезу, с целью выделить, дополнительно группу соединений, действующих предположительно по механизму ГАП. Полученная гипотеза отличалась, наличием дополнительного акцепторного центра. Так, ранее было отмечено, что отличие в механизме ГАП, может быть связано с взаимодействием в дополнительном гидрофобном кармане центра связывания. В результате, были разработаны 3 фармакофорных гипотезы, направленных на поиск ингибиторов сборки капсида по двум ключевым механизмам, основанные на последних рентгеноструктурных данных высокого разрешения.

В отличие кор-белковых капсидов, кристаллографическая структура NTCP не получена на данный момент. С целью, повысить точность отбора соединений, решено было построить гомологичную модель,

основанную на структуре ASBT (Номер PDB: 3ZUY). Далее была построена и проанализирована карта Рамачандрана трехмерной структуры. Так, подавляющее количество аминокислотных участков было расположено в минимуме энергии, что свидетельствует об умеренном качестве модели. Полученная гомологичная структура белка не позволяет прогнозировать активность ингибиторов с высокой точностью, однако может быть использована для понимания и определения ключевых взаимодействий. Полученная трехмерная модель позволила выделить 2 гидрофобных кармана, которые, исходя из структуры природных лигандов NTCP являются одними из ключевых участков в центре связывания. Фармакофорные гипотезы были построены на основе 18 известных ингибиторов входа для определения основных фармакофорных центров, а также 10 дополнительных для определения области исключенного объема. Были определены три фармакофорных гипотезы, которые в дальнейшем использовались для поиска виртуальных хитов, ингибиторов NTCP.

Список литературы:

1. Choi I.G., Yu Y.G. Interaction and assembly of HBV structural proteins: novel target sites of anti-HBV agents // *Infect Disord Drug Targets*. 2007. Т. 7 № 3. С. 251-256.
2. Endres D., Miyahara M, Moisan P., Zlotnick A. A reaction landscape identifies the intermediates critical for self-assembly of virus capsids and other polyhedral structures // *Protein Sci*. 2005 Т. 14 №6. С.1518-1525.
3. Stray S.J., Zlotnick A. BAY 41-4109 has multiple effects on Hepatitis B virus capsid assembly // *J Mol Recognit*. 2006. Т. 19 № 6. С.542-548.
4. Brezillon N., Brunelle M.N., Massinet H., Giang E., Lamant C., DaSilva L., Berissi S., Belghiti J., Hannoun L., Puerstinger G., Wimmer E., Neyts J., Hantz O., Soussan P., Morosan S., Kremsdorf D.. Antiviral activity of Bay 41-4109 on hepatitis B virus in humanized Alb-uPA/SCID mice // *PLoS One*. 2011 Т. 6 № 12:e25096.
5. Shi C., Wu C.Q., Cao A.M., Sheng H.Z., Yan X.Z., Liao M.Y. NMR-spectroscopy-based metabonomic approach to the analysis of Bay41-4109, a novel anti-HBV compound, induced hepatotoxicity in rats // *Toxicol Lett*. 2007. Т. 173 № 3. С. 161-167.
6. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid // *Virus Res*. 2004. Т. 106 № 2. С. 199-209.
7. Zlotnick A., Venkatakrishnan B., Tan Z., Lewellyn E., Turner W., Francis S. Core protein: A pleiotropic keystone in the HBV lifecycle // *Antiviral Res*. 2015. Т. 121. С. 82-93.
8. Wu G., Liu B., Zhang Y., Li J., Arzumanyan A., Clayton M.M., Schinazi R.F., Wang Z., Goldmann S., Ren Q., Zhang F., Feitelson M.A. Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly // *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. Т. 57 №11. С. 5344-5354.

9. Wang X.Y., Wei Z.M., Wu G.Y., Wang J.H., Zhang Y.J., Li J., Zhang H.H., Xie X.W., Wang X., Wang Z.H., Wei L., Wang Y., Chen H.S. In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations // *Antivir Ther.* 2012. Т. 17 № 5. С. 793-803.
10. Klumpp K., Lam A.M., Lukacs C., Vogel R., Ren S., Espiritu C., Baydo R., Atkins K., Abendroth J., Liao G., Efimov A., Hartman G., Flores O.A. High-resolution crystal structure of a hepatitis B virus replication inhibitor bound to the viral core protein // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015. Т. 112 № 49. С. 15196-15201.
11. Bourne C.R., Katen S.P., Fulz M.R., Packianathan C., Zlotnick A. A mutant hepatitis B virus core protein mimics inhibitors of icosahedral capsid self-assembly // *Biochemistry.* 2009. Т. 48 № 8. С. 1736-1742.
12. Packianathan C., Katen S. P., Dann C.E. 3rd, Zlotnick A. Conformational changes in the hepatitis B virus core protein are consistent with a role for allostery in virus assembly // *J Virol.* 2010. Т. 84 № 3. С.1607-1615.
13. Qiu Z., Lin X., Zhou M., Liu Y., Zhu W., Chen W., Zhang W., Guo L., Liu H., Wu G., Huang M., Jiang M., Xu Z., Zhou Z., Qin N., Ren S., Qiu H., Zhong S., Zhang Y., Zhang Y., Wu X., Shi L., Shen F., Mao Y., Zhou X., Yang W., Wu J.Z., Yang G., Mayweg A.V., Shen H.C., Tang G. Design and Synthesis of Orally Bioavailable 4-Methyl Heteroaryldihydropyrimidine Based Hepatitis B Virus (HBV) Capsid Inhibitors // *J Med Chem.* 2016. Т. 59 № 16. С. 7651-7666.
14. Protein Data Bank. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.
15. Программа Schrödinger Maestro. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.schrodinger.com>.
16. Программа Molecular Operating Environment. [Электронный ресурс] // URL: www.chemcomp.com/MOE-Molecular_Operating_Environment.htm.

ХИМИЯ

РАЗДЕЛ 5.

ХИМИЯ

5.1. ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ФОРМИРОВАНИЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ПРИРОДНОГО ПОЛИМЕРА, СШИТОГО МУЛЬТИВАЛЕНТНЫМИ ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ: ВЛИЯНИЕ ТИПА ИОНА И PH

Шibaев Андрей Владимирович

*канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник,
Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова,
РФ, г. Москва*

Муравлев Дмитрий Александрович

*инженер, РГУ нефти и газа им. И.М. Губкина,
РФ, г. Москва*

FORMATION OF HYDROGELS OF A NATURAL POLYMER CROSS-LINKED BY MULTIVALENT METAL IONS: EFFECT OF THE ION TYPE AND PH

Andrey Shibaev

*PhD in Physics, research associate,
Lomonosov Moscow State University,
Russia, Moscow*

Dmitry Muravlev

*engineer, I.M.Gubkin Russian state university of oil and gas,
Russia, Moscow*

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-01171 мол_а.

Аннотация. Целью работы являлось исследование влияния pH на сшивание полисахарида ксантана различными ионами мультивалентных металлов в водных растворах. Для исследования гелеобразования в работе был применен реологический метод, позволяющий детектировать образование гелей и исследовать их упругие свойства. В результате выполнения работы было обнаружено, что сшивание макромолекул ксантана ионами хрома (Cr^{3+}) и алюминия (Al^{3+}) происходит различным образом при различных значениях pH. Так, ионы хрома являются эффективными сшивателями при нейтральных и слабокислых pH, а ионы алюминия – при нейтральных и слабощелочных. Это объясняется протонированием карбоксильных групп ксантана при уменьшении pH и тем, что ионы хрома, по всей видимости, могут более эффективно замещать протоны в карбоксильных группах, чем ионы алюминия, поэтому сшивки ионами хрома оказываются стабильными вплоть до более низких pH.

Abstract. The aim of the work was to investigate the effect of pH on the cross-linking of a polysaccharide (xanthan) by different multivalent metal ions in water solutions. In order to study the gelation, rheological method was implied in the work, which allows detecting the formation of gels and investigating their elastic properties. As a result of the work, it was observed that cross-linking of xanthan macromolecules by chromium (Cr^{3+}) or aluminium (Al^{3+}) ions proceeds differently at different pH values. E.g., chromium ions are more effective cross-linkers at neutral and mild acidic pH, and aluminium ions – at neutral and mild basic pH. This is explained by the protonation of xanthan carboxylic groups when pH is decreased, and by the fact that chromium ions can more effectively replace protons in carboxylic groups than aluminium ions. Therefore, cross-links by chromium ions are stable down to lower pH values.

Ключевые слова: полисахарид; гель; мультивалентные ионы.

Keywords: polysaccharide; gel; multivalent ions.

Природные полисахариды являются чрезвычайно перспективными для применения в качестве загустителей, так как они являются легкодоступными, биосовместимыми и биоразлагаемыми, и, кроме того, способны образовывать гели с достаточными упругими свойствами при чрезвычайно малых концентрациях полимера. Гелеобразованию способствует введение в растворы полисахаридов ионов мультивалентных металлов, способных сшивать полимерные цепи друг с другом

с образованием трехмерной сетки [1]. Например, в случае полисахарида ксантана ионы могут взаимодействовать с ацетатными группами, содержащимися в составе полимера, что приводит к образованию поперечных сшивок между макромолекулами [2].

Гели полисахаридов, сшитые ионами металлов, являются перспективными для применения в нефтедобывающей промышленности в качестве жидкостей для блокирования водопритоков в скважине [3, 4].

Такие жидкости закачиваются в скважину и образуют гель в местах притока воды, блокируя его и препятствуя выкачиванию воды вместе с нефтью. Однако возможность сшивания полисахаридов определенным типом ионов и энергия сшивки сильно зависят от внешних условий, и, в частности, от значения рН, определяющего как заряд полимерных цепей, так и равновесие реакции сшивания. Поэтому целью настоящей работы было исследование влияния рН на сшивание молекул ксантана в водных растворах ионами Cr^{3+} и Al^{3+} .

Сначала водные растворы ксантана в отсутствие сшивателей и при различном содержании полимера были исследованы методом просвечивающей электронной микроскопии с хрупким сколом, и было обнаружено, что при концентрации полимера в водном растворе, равной 0.05 вес.%, что близко к концентрации перекрытия S^* , наблюдается лишь частичное перекрытие отдельных цепей с образованием не сшитых друг с другом кластеров. Увеличение концентрации полимера до 0.1 вес. % приводит к образованию трехмерной сетчатой структуры. Таким образом, сшивание макромолекул ксантана ионами металлов, по всей видимости, возможно при концентрациях, больших S^* , при которых молекулы перекрываются друг с другом.

Из данных, полученных методом динамической реометрии, следует, что при добавлении ионов Cr^{3+} или Al^{3+} к раствору ксантана с концентрацией 0.1 вес.% при нейтральном рН происходит значительное возрастание модуля накоплений, который составляет порядка 35 и 10 Па в случае ионов Cr^{3+} или Al^{3+} , соответственно. При этом образцы приобретают выраженное гелеобразное поведение. В отсутствие ионов поливалентного металла растворы ксантана той же концентрации представляют собой жидкости, не обладающие упругими свойствами.

Обнаружено, что рН оказывает различное влияние на сшивание ксантана ионами Cr^{3+} и Al^{3+} . В случае ионов Cr^{3+} гелеобразование происходит при нейтральном и слабокислом рН, а при уменьшении рН (ниже значений порядка 4.5) гель становится все более слабым и превращается в жидкость с низкой вязкостью.

По всей видимости, это обусловлено тем, что при данных значениях рН полимерные цепи являются незаряженными, и для образования

сшивки ионы хрома должны заместить протоны в ацетатных группах, что происходит легче при увеличении pH.

При использовании ионов Al^{3+} гелеобразование происходит при нейтральных и слабощелочных значениях pH, что указывает на большую сложность замещения протонов ионами алюминия. Кроме того, скорость гелеобразования для ионов Cr^{3+} на несколько порядков ниже, чем для Al^{3+} , однако при использовании ионов Cr^{3+} образуются гораздо более прочные гели. Полученные данные свидетельствуют о большей энергии сшивок молекул ксантана ионами хрома, чем алюминия.

Таким образом, в настоящей работе исследовано влияние pH на гелеобразование полисахарида ксантана в водных растворах в присутствии двух различных мультивалентных ионов металлов, и найдены оптимальные условия, соответствующие образованию гелей.

Список литературы:

1. Philippova O.E., Shibaev A.V., Muravlev D.A., Mityuk D.Yu. Structure and rheology of solutions and gels of stiff polyelectrolyte at high salt concentration. *Macromolecules*, 2016. V.49. – №16. – P.6031-6040.
2. Митюк Д.Ю., Муравлёв Д.А., Шibaев А.В., Филиппова О.Е. Исследование процесса связывания ионов поливалентных металлов полимерными лигандами. *Труды РГУ нефти и газа имени И.М. Губкина*, 2015. Т. 280. – № 3. – С. 108-117.
3. Филиппова О.Е., Митюк Д.Ю., Шibaев А.В., Муравлев Д.А. Свойства жидкости для ГРП на основе вязкоупругого ПАВ и полисахарида. *Оборудование и технологии для нефтегазового комплекса*, 2017. № 6. – С. 73-79.
4. Shibaev A.V., Abrashitova K.A., Kuklin A.I., Orekhov A.S., Vasiliev A.V., Pliopoulos I., Philippova O.E. Viscoelastic synergy and microstructure formation in aqueous mixtures of nonionic hydrophilic polymer and charged wormlike surfactant micelles. *Macromolecules*, 2017. V. 50. – № 1. – P. 339-348.

5.2. МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

АНАЛИЗ СОСТАВА ПЛОДОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БАРБАРИСА И ШИПОВНИКА

Морозкова Ирина Андреевна

аспирант

*САФУ имени М.В. Ломоносова,
РФ, г. Архангельск*

ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF FRUITS OF DIFFERENT TYPES OF BARBERRY AND DOG-ROSE

Irina Morozkova

Graduate Student

*of Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov,
Russia, Archangelsk*

Аннотация. В данной работе проводился анализ состава плодов барбариса и шиповника произрастающих в Дендрологическом саду Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова основных компонентов.

Abstract. In this article, we provide a comparative analysis of main components in content barberry and dog-rose at North-West region of Russia.

Ключевые слова: экстрактивные вещества; сахара; органические кислоты; аскорбиновая кислота; антоцианы; дубильные вещества.

Keywords: extractive substances; sugars; organic acids; ascorbic acid; antocianes; tannins.

Биологически активными веществами называют соединения, оказывающие воздействие на биологические процессы в человеческом и животном организмах.

Растения применялись в медицинских целях с глубочайшей древности. Использование лекарственных веществ на базе растений не утратило своей актуальности и по сей день. В природе скрыты лечебные силы, которые не заменить никакими искусственными

продуктами. Превосходство растительных лекарственных средств по сравнению с искусственными безусловно. В состав растительного лечебного сырья входят БАВ различного фармакологического действия [1].

Цель экспериментальной работы – исследовать БАВ в свежих плодах разных видов барбариса и шиповника сбора 2015 и 2016 годов, произрастающих в дендросаде САФУ. Плоды барбариса и шиповника представляют большой интерес, т. к. характеризуются разнообразным химическим составом, а значит широким спектром биологического действия. По литературным данным плоды барбариса и розы являются лекарственным сырьем, однако исследование состава плодов северных регионов не проводилось. Известно, что для извлечения ценных компонентов из плодов предпочтительно использовать метод экстракции спиртовыми растворами.

В данной работе мною были изучены образцы 5 видов барбариса сбора 2015 г. и 6 образцов сбора 2016 г., собранные в Дендросаду САФУ. Исследован процесс экстракции плодов барбариса и розы.

В работе использовались следующие методы анализов: определение свободных органических кислот, влажности, аскорбиновой кислоты, антоцианов, сахаров, дубильных веществ, флавоноидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2].

В плодах барбариса содержится от 10 до 500 мг% аскорбиновой кислоты; органических кислот от 8 до 11 %; от 0,4 до 7 % пектиновых веществ; от 0,6 до 0,8 % дубильных и красящих веществ. Плоды содержат сахара (глюкоза и фруктоза) – от 4 до 7 %, органические кислоты, преимущественно яблочную от 2,6 до 6,8 %.

В плодах шиповника содержится максимальное количество аскорбиновой кислоты – до 7100 мг/100 г; кроме того, содержатся, мг/100 г: биофлавоноиды – 1400, каротин – 42, витамина С –600–800; 13-19 % растворимых веществ, 2–3 % дубильных веществ, 4 % пектинов, 4 % органических кислот, витамины В₁, В₂, В₉, К₁, Е, сахара, азотисто-содержащие вещества и целлюлоза. Плоды богаты флавоновыми веществами.

У плодов барбариса и шиповника обширный химический состав, в связи с этим они служат ценным сырьем для извлечения БАВ. Барбарис и шиповник культивируют в северных районах. Самым перспективным способом выделения БАВ служит экстракция органическими растворителями.

Определены основные компоненты БАВ: флавоноиды, аскорбиновая кислота, антоцианы, дубильные вещества, органические кислоты, сахара. Содержание наиболее ценных компонентов в плодах барбариса и розы сбора 2015- 2016 гг. приведено в таблицах 1–2.

Таблица 1.

Содержание наиболее ценных компонентов в плодах барбариса

Вид барбариса	Влажность, %	Органические кислоты, %	Аскорбиновая кислота, мг %	Дубильные вещества, %	Антоцианы, мг %	Сахара, %
Сбор 2015 года						
Барбарис Регеля	75,67	19,28	1,81	5,91	59,7	5,44
Барбарис амурский	76,61	29,48	3,72	2,69	72,03	4,72
Барбарис темно-пурпуровый	80,18	12,05	2,26	2,94	125,60	8,77
Барбарис Тунберга	78,82	25,19	4,44	1,52	50,01	6,36
Барбарис продолговатый.	79,58	17,91	4,00	2,37	108,40	6,33
Сбор 2016 года						
Барбарис Регеля	79,87	15,42	2,11	6,03	60,23	6,03
Барбарис темно-пурпуровый	78,45	19,11	3,25	5,01	98,74	9,87
Барбарис Тунберга	80,02	16,13	3,98	2,36	69,20	6,87

Таблица 2.

Содержание наиболее ценных компонентов в плодах розы

Вид барбариса	Влажность, %	Органические кислоты, %	Аскорбиновая кислота, мг %	Дубильные вещества, %	Антоцианы мг %	Сахара, %
Сбор 2016 года						
Роза лесная	71,24	15,01	10,32	3,56	60,23	8,61
Роза гибридная	71,98	19,06	9,02	2,12	71,02	7,99
Роза 2781-5	69,69	17,16	9,98	2,89	76,12	8,32

По содержанию аскорбиновой кислоты (АК) среди плодов барбариса сбора 2015 г. выгодно отличается барбарис Тунберга, в его плодах содержание АК достигает 4,4 мг %. Среди барбариса сбора 2016 г. можно также выделить барбарис Тунберга. Из анализируемых плодов розы сбора 2016 г. выгодно отличается роза лесная. Все исследованные плоды обладают небольшим содержанием этого витамина – от 1,8 до 10,3 мг %. Аскорбиновая кислота особенно важна для жителей северных районов.

Антоцианы ответственны за окраску листьев и плодов, представляют интерес как пищевые красители. В то же время они имеют перспективы в составе косметических композиций для защиты от неблагоприятных факторов – ультрафиолетового излучения, поражения вирусными инфекциями и т. д. Наибольшее содержание антоцианов в плодах сбора 2015 г. барбариса темно-пурпурового – 125,6 мг %, барбариса продолговатого – 108,4 мг %, у плодов сбора 2016 г. можно выделить барбарис темно-пурпуровый и розу 2781-5.

Известно, что общая кислотность характеризует содержание яблочной, щавелевой, хлорогеновой и других органических кислот, которые влияют на биосинтез других БАВ. Максимальное содержание органических кислот наблюдается в плодах сбора 2015 г., в барбарисе Тунберга, и составляет 15,87 %. Среди сбора 2016 г. выделяются барбарис темно-пурпуровый и роза гибридная. Дубильных веществ среди плодов сбора 2015 г. больше всего содержится в плодах барбариса Регеля – 5,91 %. А среди плодов сбора 2016 г. отличаются плоды барбариса темно-пурпурового и розы лесной.

Сахара, отличающиеся сладким привкусом в наибольшем количестве, содержатся в барбарисе темно-пурпуровом – 9,87 % и розе лесной – 8,61 % (среди сбора 2016 г.), а у сбора 2015 г. можно выделить барбарис темно-пурпуровый – 8,77 %. По содержанию основных компонентов БАВ в целом плоды соответствуют литературным данным.

Установлено, что плоды барбариса и розы следует отнести к ценным видам лекарственного сырья и выращивать как дополнительный источник витаминов в районах Европейского Севера. Показано, что при хранении плодов в замороженном виде БАВ сохраняются, выбор способа хранения имеет значение при использовании сырья в промышленных целях.

Плоды барбариса и розы представляют огромный интерес, благодаря своему богатому химическому составу, характеризуются широким спектром биологического действия. Барбарис и розу можно культивировать в северных регионах. Биологически активные вещества

являются жизненно важными и необходимыми соединениями, каждое из которых выполняет незаменимую и очень важную роль в жизнедеятельности организма

Список литературы:

1. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.
2. Кутакова Н.А. Анализ биологически активных веществ и древесной зелени: методические указания к выполнению лабораторных работ / Н.А. Кутакова, С.Б. Селянина, Л.И. Селянина. – Арх-ск: Изд-во АГТУ, 2003. – 32 с.

5.3. ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАЗВУКА НА ВЫЩЕЛАЧИВАНИЕ ЗОЛОТА ЙОД-ИОДИДНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ (ПО pH И ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ)

Александрова Валерия Николаевна

*студент,
Забайкальский государственный университет,
РФ, г. Чита*

Михайлова Татьяна Алексеевна

*студент,
Забайкальский государственный университет,
РФ, г. Чита*

Лисенкина Ксения Николаевна

*студент,
Забайкальский государственный университет,
РФ, г. Чита*

Лимберова Валентина Васильевна

*канд. хим. наук, доцент,
Забайкальский государственный университет,
РФ, г. Чита*

Аннотация. В работе рассмотрено влияние ультразвука на выщелачивание золота йод-иодидными растворителями (по pH и электропроводности). Описаны роли электропроводности и pH. Уделено внимание зависимостям электропроводности и значений pH от концентрации и времени выщелачивания йод-иодидных растворителей.

Ключевые слова: электропроводность; pH; йод-иодидные растворители; ультразвук; время выщелачивания; золотосодержащие образцы.

Поскольку активность водородных ионов участвует в реакциях с растворенными компонентами и поскольку современные экспериментальные методы позволяют точно определить активность водородного

иона, следует всюду, где это возможно, стремиться использовать a_{H^+} как одну из характеристических переменных реакций, с тем, чтобы при сравнении различных реакций существовала бы общая для всех реакций контрольная величина активности. Точно также, ввиду того, что в большинстве случаев активность удобнее всего выражать через логарифмические функции, уже давно был предложен термин рН:

$$pH = -\lg a_{H^+}.$$

Число реакций, которые могут быть выражены через рН в качестве переменной, весьма значительно. Сюда относятся реакции не только окислов, гидроксидов и основных солей, но также карбонатов, силикатов и сульфидов.

Точно также как для подавляющего большинства реакций можно использовать рН в качестве переменной величины, окислительный потенциал E_h можно использовать для сравнения условий равновесия между различными веществами.

Высокая устойчивость иодидного комплекса золота в широком диапазоне рН и низкая токсичность исходных продуктов в иодидном процессе её, позволяет рассматривать соединение йода перспективной заменой цианиду.

Йодистый калий – бесцветное вещество, по виду его трудно отличить от обычной поваренной соли. Если через водный раствор йодистого калия пропустить ультразвук, то он слегка пожелтеет. Что же произошло? Ричардс и Лумис в 1927 г. обнаружили, что под действием ультразвука молекула йодистого калия, представляющая собой соединение одного атома йода с одним атомом калия, разрушилась, выделился йод, который и окрасил раствор в желтый цвет.

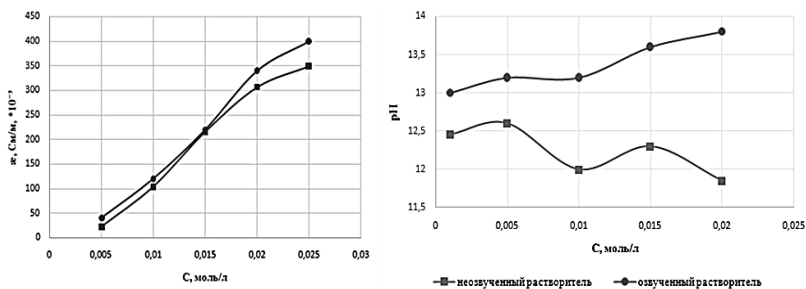


Рисунок 1. Зависимость йод-йодидных растворителей от концентрации а) электропроводности, б) значения рН

Зависимости, представленные на рисунке 1 позволяют сделать некоторые выводы относительно свойств озвученных и неозвученных растворов. На рисунке 1а представлена зависимость электропроводности йод-йодидных растворителей от концентрации.

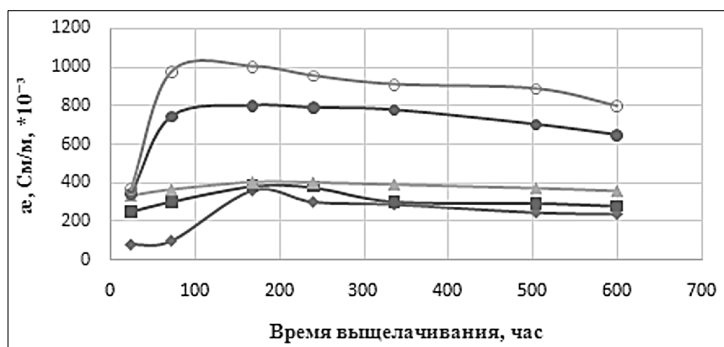
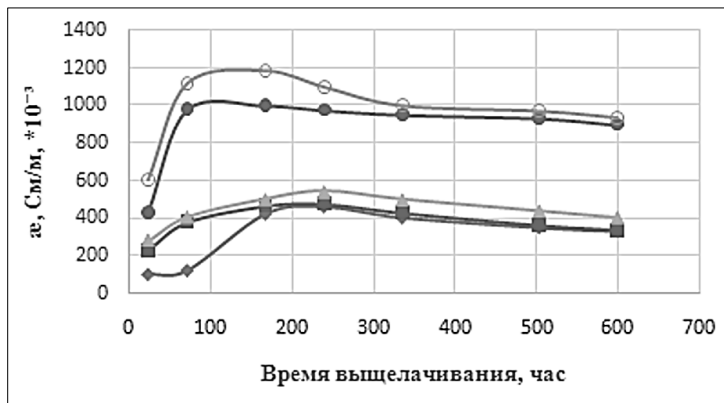
Из рисунка видно, что облучение ультразвуком ведёт к повышению электропроводности. Причём, электропроводности облучённых и необлучённых ультразвуком растворов при малых концентрациях увеличиваются синхронно и максимально приближаются друг к другу, а при более высоких концентрациях наблюдается резкое увеличение озвученных растворителей.

Одновременно было замечено, что ультразвуковая обработка растворов приводит к увеличению рН, то есть увеличивается концентрация ионов ОН⁻. На рисунке 1 б изображена зависимость значений рН исследуемых растворов от их концентраций.

Замеры рН и электропроводности показывают, что при воздействии ультразвука на растворы отмечается явление диссоциации молекул.

Также рассмотрим кинетику выщелачивания золота йод-йодидным растворителем. Согласно зависимостям, представленным на рисунках 1а и 2, можно выявить следующие закономерности.

Зависимости изменения электропроводности во времени имеют вид кривых с максимумом, но для разных концентраций максимумы отличаются – острый и пологий. Причём, положение максимума для минимальных концентраций неозвученных растворителей приходится на 170 часов, а для озвученных – на 230 – 250 часов. Для более высоких же концентраций максимум электропроводности для неозвученных растворителей приходится на 90 – 100 часов, а для озвученных это значение составляет 100 – 170 часов. Следует обратить внимание, что при концентрации 0,015 моль/л наблюдается резкое возрастание электропроводности по сравнению с предыдущими концентрациями, то есть в растворе резко увеличивается число ионов. Эта тенденция наблюдается как для озвученных, так и для неозвученных растворителей.

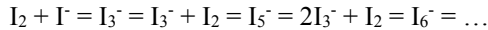


- ◆ Концентрация йод-йодидного растворителя равна 0,001 моль/л
- Концентрация йод-йодидного растворителя равна 0,005 моль/л
- ▲ Концентрация йод-йодидного растворителя равна 0,010 моль/л
- Концентрация йод-йодидного растворителя равна 0,015 моль/л
- Концентрация йод-йодидного растворителя равна 0,020 моль/л

Рисунок 2. Зависимость электропроводности йод-йодидных растворителей от времени выщелачивания а) незвученных растворителей, б) озвученных растворителей

Анализируя и сравнивая кривые электропроводности, находим, что электропроводность озвученных растворителей выше незвученных при тех же концентрациях. Например, α незвученного растворителя, концентрация которого составляет 0,010 моль/л, составляет 400 См/м, $\cdot 10^{-3}$ при временном промежутке выщелачивания 220 часов, в то время как α озвученного растворителя при той же концентрации и времени равна 530 См/м, $\cdot 10^{-3}$.

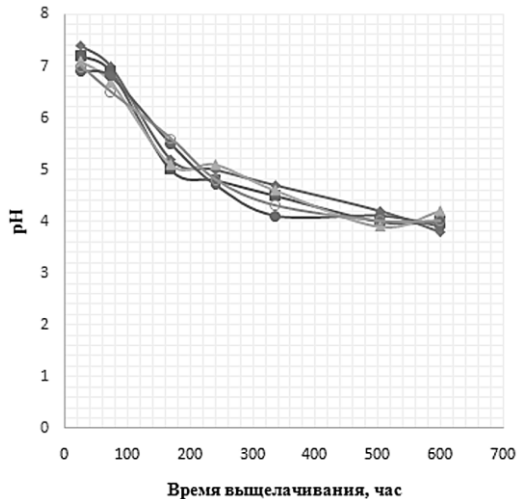
Изучение кинетики электропроводности свидетельствует о том, что во времени в йод-йодидной системе с большой скоростью протекают реакции:



Так как ультразвук способствует выделению молекулярного йода из йодида, то ионов в растворе становится больше и, соответственно, увеличивается электропроводность.

На рисунке 3 показано изменение pH йод-йодидных растворов с течением времени, из которого видно, что pH озвученных растворов изменяется из слабощелочной среды в кислую, причём во времени это происходит в течение первых 7 суток (168 часов), затем ход кривых приобретает плавный характер для всех концентраций.

Для незвученных растворов изменение pH происходит более плавно из нейтральной среды в кислую до более низких значений по сравнению с озвученными растворителями. То есть, озвучивание растворителей ослабляет общую тенденцию изменения pH (замедляет переход системы в более кислую среду).



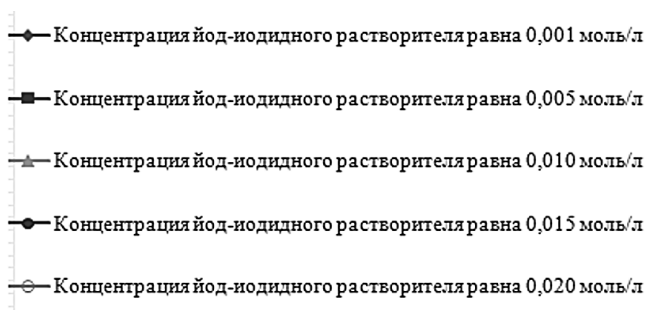
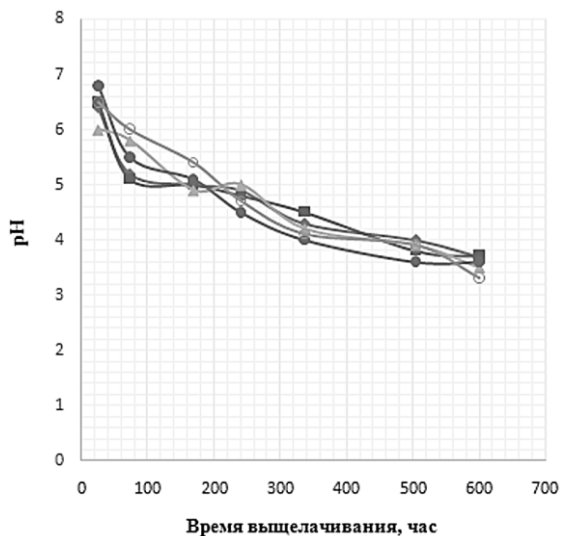


Рисунок 3. Зависимость значения pH йод-йодидных растворителей от времени выщелачивания а) озвученных растворителей б) неозвученных растворителей

Таким образом, можно утверждать, что:

1. Ультразвуковая обработка ведет к снижению времени процесса выщелачивания.
2. Ультразвук способствует увеличению количества извлеченного золота в озвученный раствор на 10-15 % по сравнению с количеством, извлеченным в неозвученный.
3. Облучение ультразвуком ведет к ослаблению тенденции изменения pH.

Список литературы:

1. Ультразвук и термодинамические свойства вещества. Сборник научных трудов / Курский гос. пед. ин-т. – Курск: 1989. – 187 с.
2. Черняк А.С. Процессы растворения: выщелачивание, экстракция. Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 1998. – 406 с.
3. Пинигин С.А. Исследования эффективных технологий кучного выщелачивания сложных по гранулометрическому составу золотосодержащих руд. Диссертация на соискание ученой степени к.т.н. – Чита, 2004. – 232 с.
4. Кардашев Г.А. Физические методы интенсификации процессов химической технологии. М.: Химия, 1990. – 206 с.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

**НАУЧНЫЙ ФОРУМ:
МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ**

*Сборник статей по материалам XVIII международной
научно-практической конференции*

№ 10 (18)
Декабрь 2018 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 27.12.18. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 5. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
125009, Москва, Георгиевский пер. 1, стр.1, оф. 5
E-mail: med@nauchforum.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+



**НАУЧНЫЙ
ФОРУМ**
nauchforum.ru