



НАУЧНЫЙ
ФОРУМ
nauchforum.ru

ISSN 2541-8386



№2(20)

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

МОСКВА, 2019



НАУЧНЫЙ ФОРУМ: МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ

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

№ 2(20)
Февраль 2019 г.

Издается с ноября 2016 года

Москва
2019

УДК 54/57+61+63

ББК 24/28+4+5

Н34

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.

Н34 Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XX междунар. науч.-практ. конф. – № 2(20). – М.: Изд. «МЦНО», 2019. – 70 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», 2019

Оглавление	
Биология	5
Раздел 1. Общая биология	5
1.1. Экология	5
ВИДОВОЙ СОСТАВ И ЭКОЛОГИЯ МОЛЛЮСКОВ В ФРУКТОВЫХ САДАХ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ Ниязова Ойбахор Бахритдиновна	
Раздел 2. Физиология	9
2.1. Клеточная биология, цитология, гистология	9
СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ТИМУСА Кабар Максим Алексеевич	9
Медицина и фармацевтика	19
Раздел 3. Профилактическая медицина	19
3.1. Общественное здоровье и здравоохранение	19
СКРИНИНГ НА КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК В СТРАНАХ ЕВРОПЫ Зорина Ольга Сергеевна Сергалиев Талгат Советович	19
МОТИВАЦИЯ К ОБУЧЕНИЮ, УСПЕВАЕМОСТЬ, ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ МЛАДШИХ КУРСОВ Кузнецов Владимир Вячеславович Косилова Екатерина Кирилловна Байрамов Руслан Андреевич Смирнов Евгений Андреевич	28
Раздел 4. Фармацевтические науки	33
4.1. Организация фармацевтического дела	33
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ Котлярова Анна Анатольевна Григорьева Ирина Викторовна Щетинина Лариса Геннадиевна	33

Химия	39
Раздел 5. Химия	39
5.1. Коллоидная химия	39
ПРИМЕНЕНИЕ ПЛЕНОК ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ PVCDS ДЛЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ГОРЮЧИХ ГАЗОВ В ВОЗДУХЕ	39
Данилов Алексей Михайлович Марков Вячеслав Филиппович	
IN VITRO ТЕСТИРОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОБИОКОМПОЗИТОВ ЭЛЕМЕНТНОГО СЕЛЕНА НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДНОЙ МАТРИЦЫ К-КАРРАГИНАНА	44
Лесничая Марина Владимировна Сухов Борис Геннадьевич Трофимов Борис Александрович	
5.2. Медицинская химия	49
ДИЗАЙН НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ИОННОГО КАНАЛА M2 ВИРУСА ГРИППА НА ОСНОВЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ КАРКАСНОЙ СТРУКТУРЫ	49
Ширяев Вадим Андреевич Баймуратов Марат Рамильевич Некрасова Мария Андреевна Леонова Марина Валентиновна Климочкин Юрий Николаевич	
5.3. Органическая химия	57
СИНТЕЗ ИНДОЛОВ И ХИНОЛИНОВ БИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВОГО РЯДА	57
Шанюк Игорь Андреевич Ширяев Вадим Андреевич	
5.4. Химия элементоорганических соединений	61
РАЗРАБОТКА ONE-POT ПРОЦЕДУРЫ ПОЛУЧЕНИЯ СИММЕТРИЧНЫХ ЗАЩИЩЕННЫХ И СВОБОДНЫХ БИС(А-АМИНО)ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ	61
Стариков Андрей Сергеевич Винюков Алексей Владимирович Бородачев Алексей Владимирович Полианчик Даниил Евгеньевич	

БИОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ 1.

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

1.1. ЭКОЛОГИЯ

ВИДОВОЙ СОСТАВ И ЭКОЛОГИЯ МОЛЛЮСКОВ В ФРУКТОВЫХ САДАХ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ

Ниязова Ойбахор Бахритдиновна

ассистент

*Самаркандский государственный университет им. Алишера Навои,
Республика Узбекистан, г. Самарканд*

THE STRUCTURE OF SPECIES AND ECOLOGY OF MOLLUSKS IN FRUIT GARDENS OF SAMARKAND REGION

Oybagor Niyazova

*assistant Samarkand State University,
Republic of Uzbekistan, Samarkand*

Аннотация. Установлен видовой состав и изучена экология моллюсков естественных биоценозов и агробиоценозов фруктовых садов Самаркандской области. Численность моллюсков в естественных биоценозах на 0,25 м² составляет 4-5 экземпляров, в агробиоценозах (в яблоневых и виноградных садах) – 3-4. Преобладание их количества в естественных биоценозах обусловлено разнообразием биотопов, хорошими экологическими условиями в них. Здесь обитают 9 видов этих животных, относящиеся к 6 родам и 6 семействам и принадлежат

они к экологическим группам мезофилов и ксеромезофилов. Против вредных моллюсков предлагается применять комплексные меры борьбы: агротехнические, механические и химические.

Abstract. The number mollusks in the natural biocenoses are 4-5 for 0,25 m² and in agrocenoses – 3-4. So, in the natural biocenoses number of mollusks more then in apple garden and vineyard. The ecological condition for this invertebrates animal in the natural biocenoze are good, because here is more different biotops. Against pest mollusks proposed use agrotecnical, mechanical and chemical control. The ground mollusks are food for birds and other vertebrate animals. In fruit garden of Samarkand region in habits 9 species of mollusks from 6 families and 6 kinds. The ground mollusks are group of mezofil and kseromezofil.

Ключевые слова: фруктовые сады; Самаркандская область; наземные моллюски; видовой состав; экология и распространение.

Keywords: fruit garden; Samarkand region; ground mollusks; structure of species; ecology; spreading.

Введение. На земном шаре выявлено более 2 миллионов видов животных, из них более 1,5 миллиона – беспозвоночные, несколько сот тысяч видов составляют почвенные животные. Своей деятельностью они оказывают влияние на природу и экономическую деятельность человека. С целью организации борьбы против вредных животных, необходимо изучить видовой состав животных, биологические особенности тех или иных видов на отдельных территориях, их место в биоценозе и значение для сельского хозяйства.

Изучение биологического разнообразия почвенной макрофауны плодовых садов Самаркандской области необходимо для сохранения экологического равновесия в природе. С этой целью, в первую очередь, было проведено изучение видового состава животных почвенной фауны.

Объекты и методы исследования. Основой для наших исследований послужили посезонные (весна, лето и осень) сборы материала, начиная с 2004 года и по настоящее время, как из естественных биоценозов – миндальников Еттиуйли – сая Ургута и ореховых садов Зарафшанского заповедника Джамбайского района; так и из агроценозов – плодовых садов абрикоса, яблонь и виноградников Кушрабата, Пайарыка, Тайлака, Джамбая, Акдарьи и Ургута. Кроме того, для исследований были привлечены энтомологические и малакологические коллекционные материалы, хранящиеся в фондах кафедры зоологии факультета биологии и кафедры экологии факультета Географии и экологии Самаркандского государственного университета. Всего было изучено 1000 экземпляров беспозвоночных.

При определении почвенной фауны мы пользовались методикой, приведенной в монографии М.С. Гилярова [1], моллюсков – И.М. Лихарева, А.Й. Виктор [2], И.М. Лихарева, Е.С. Раммельмейер [3], А.А. Шилейко [4, 5], жуков – О.Л. Крыжановского [6]; дождевых червей – Т.С. Перель [7]. Пробы почв брали с участков размером 0,5 м² (50X100) см и 0,25 м² (50X50) и глубиной 0-10 см, 10-20 см и 20-30 см. Кроме того, в своих исследованиях мы использовали ловчие банки. После сбора материала личинок насекомых и дождевых червей фиксировали в 0,4 – 0,5 % формалине, наземных моллюсков – в 50 – 70⁰ спирте. Живых насекомых умерщвляли эфиром и затем помещали в энтомологические коллекционные коробки.

Результаты и обсуждение. В результате исследования в плодовых садах было обнаружено 9 видов моллюсков, относящихся к 6 семействам.

Тип *Mollusca*, подтип *Conchifera*, класс *Gastropoda*, отряд *Stylommatophora* A.Schmidt, 1855, семейство *Cochlicopidae* Hesse, 1922, род *Cochlicopa* Ferussac, 1821 1. *Cochlicopa lubrica* (Müller, 1774); семейство *Valloniidae* Morse, 1864 род *Vallonia* Risso, 1826 2. *Vallonia pulchella* (Müller, 1774); семейство *Ariophantidae* Gudwin – Austen, 1888 род *Macrochlamys* Benson, 1832 3. *Macrochlamys sogdiana* (Martens, 1971); семейство *Agriolimacidae* H.Wagner, 1935 род *Deroceras* Rafinesque, 1820 4. *Deroceras caucasicum* (Simroth); семейство *Parmacellidae* Gray, 1860, род *Candaharia* Godwin – Austen, 1888, 5. *Candaharia levanderi* (Simroth, 1901); семейство *Hygromiidae* Tryon, 1866, подсемейство *Trichiidae* Lozek, 1956, род *Leucozonella* Lindholm, 1927, подрод *Leucozonella* s. str., 6. *Leucozonella rufispira* (Martens, 1874), 7. *L. reitteri* (Rosen, 1897), 8. *L. mesoleuca* (Martens, 1874), род *Xeropicta* Monterosato, 1892, 9. *Xeropicta candaharica* (L. Pfeiffer, 1846).

Заключение. Было обнаружено, что в биоценозах на 0,25 м² обитает 4-5 экземпляров почвенные моллюсков и 3-4 в агробиоценозе. Численность значительно выше в природных биоценозах, а в агроценозах реже встречаются в виноградниках и яблоневых садах. В естественных биоценозах для этих беспозвоночных более благоприятные экологические условия и разнообразные биотопы.

В борьбе с вредными моллюсками рекомендуется применять агротехнические, механические и химические меры. Борьба с вредными моллюсками должна проводится весной (апрель-май) и осенью до созревания плодов. Моллюски являются питательной пищей для птиц и других позвоночных. В результате исследований установлено, что в агробиоценозе фруктовых садов (орех, миндаль, кокос, виноградник и абрикос) встречаются 9 видов моллюсков 6 семейств и 6 родов, которые представляют собой мезофильные и ксерофильные виды.

Список литературы:

1. Иззатуллаев З., Каримкулов А. Изучение биологических особенностей *Xeropista sandaharica* L.Pfeffer (Hydrogomeidae) в Узбекистане. Морские, пресноводные и наземные моллюски. Современные результаты исследований в области таксономии, экологии и филогении. Материалы седьмого (шестнадцатого) совещания по изучению моллюсков, посвящённое памяти выдающихся российских малакологов И.И. Лихарева и Я.И. Старобогатова. – Санкт-Петербург: ЗИН РАН, 2007. – С. 117-119.
2. Лихарев И.М., Иззатуллаев З. О новых завезенных видах слизней фауны Таджикистана // Докл. АН Тадж. ССР., 1972. – Том 15 – № 3. – С. 66-68.
3. Лихарев И.М., Иззатуллаев З. Слизни-вредители сельского хозяйства Таджикистана. – Душанбе: Дониш, 1983. – 39 с.
4. Лихарев И.М., Виктор А.Й. Слизни фауны СССР и сопредельных стран (*Gastropoda Terrestria Nuda*). Фауна СССР. Моллюски. – М. – Л., 1980. – Т. 3. – Вып. 5. – № 122. – 437 с.
5. Лихарев И.М. К систематическому положению некоторых среднеазиатских наземных моллюсков // Тр. зоол. ин-та АН СССР. – 1955. – Т. 21. – С. 179-185.
6. Пазиров А., Азимов Д.А. Наземные моллюски (*Gastropoda, Pulmonata*) Узбекистана и сопредельных территорий. – Ташкент: Фан, 2003. – 316 с.
7. Мухаммадиев С.А., Иззатуллаев З. Методические указания по исследованию моллюсков промежуточных хозяев гельминтов человека и животных. – Душанбе: Тадж.СХИ, 1990. – 47 с.
8. Старобогатов Я.И. Евроазиатские виды рода *Cochlicopa* (*Gastropoda, Pulmonata, Cochlicopidae*) // *Ruthenica*. – 1996. – Т.5. – № 2. – С. 105-131.
9. Шилейко А.А. Наземные моллюски надсемейства *Helicidae*. Фауна СССР. Моллюски. – Л., 1978. – Т. 3. – Вып. 6. – 344 с.
10. Шилейко А.А. Наземные моллюски подрода *Pupillina* фауны СССР (*Gastropoda, Pulmonata, Geophila*) // Фауна СССР. Моллюски. – Л., 1984. – Т. 3. – Вып. 3. – № 130. – 399 с.

РАЗДЕЛ 2.

ФИЗИОЛОГИЯ

2.1. КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ТИМУСА

Кабар Максим Алексеевич

студент,

*Амурская государственная медицинская академия,
РФ, г. Благовещенск*

Аннотация. Рассмотрены вопросы регенерации тимуса. Установлено, что исследования вопроса регенерации вилочковой железы имеет огромное значение в лечении многих заболеваний: различных онкологий; ВИЧ; аутоиммунных заболеваний; патологических состояний самого тимуса и других не менее серьезных заболеваний.

Ключевые слова: тимус; регенерация.

Тимус, вилочковая или зобная железа – это центральный орган лимфопоэза и иммуногенеза. Из костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в нём происходит антигеннезависимая дифференцировка в Т-лимфоциты, разновидности которых осуществляют реакции клеточного иммунитета и регулирует реакции гуморального иммунитета. Вилочковая железа имеет и эндокринную функцию, секретируя тимопэтины, тимозин и лимфостимулирующий гормон. Тимус находится в верхнем средостении, состоит из двух долек покрытых капсульной тканью и имеет дольчатую структуру, где в каждой дольке различают корковое и мозговое вещества. В основе лежит эпителиальная ткань, состоящая из отростчатых эпителиоретикулоцитов.

Величина железы с возрастом изменяется. У новорождённых примерно 12 г и продолжает нарастать после рождения до наступления половой зрелости достигая 35-40 г, после чего в 14-15 лет начинается инволюция в жировую ткань вследствие, которого масса у 25-летних

уменьшается до 25 г, 60 годам становится менее 15 г, к 70 – около 6 г и утрачивает свои важнейшие функции.

Стоит отметить, что при тимомектомии у новорождённых вызывается резкое угнетение пролиферации лимфоцитов во всех лимфатических узелках кроветворных органов, исчезновение малых лимфоцитов из крови, резкое уменьшение лейкоцитов, атрофия органов, кровоизлияния. При этом организм оказывается весьма чувствительным ко многим инфекционным заболеваниям, но не отторгает чужеродные трансплантаты органов.

В тимусе происходит его физиологическая регенерация, которая осуществляется посредством появления новых лимфоцитов, но до определённого момента. На 7-8-й неделе постэмбрионального развития его эпителий начинает заселяться стволовыми клетками крови, которые дифференцируются в лимфоциты вилочковой железы. Увеличивающееся число лимфоцитов тимуса даёт начало Т-лимфоцитам, заселяющим Т-зоны периферических органов иммунопоза. Также происходит восстановление эпителиоретикулоцитов. Теперь рассмотрим более детально все перечисленные выше процессы.

До недавнего времени считали, что в строме тимуса имеется два типа длинно-отростчатых клеток – дендритные и интердигитирующие, которые образуются из моноцитов, способные представлять антигены, не указывая, каким клеткам и какие антигены они представляют. Ныне установлено, что дендритные клетки человека происходят из предшественников, содержащихся в костном мозге. Они обнаруживаются и в циркулирующей крови, дают начало образованию дендритных клеток в различных органах. Из предшественников миелоидного ряда образуются клетки Лангерганса и интерстициальные дендритные клетки, а из лимфоидного предшественника – тимические дендритные клетки. Тимические дендритные клетки мозгового вещества представляют собственные антигены в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II аутореактивным тимоцитам. Последние своими Fas-рецепторами связывают массивные дозы ауоантигенов, что вызывает апоптоз Т-клеток или анергию. Этот процесс назван отрицательной селекцией Т-лимфоцитов, он обеспечивает центральную иммунотолерантность.

Установлено, что дендритные клетки, родственные тимическим, образуются в Т-зонах периферических органов лимфопоза. Они представляют Т-лимфоцитам ауоантигены, не поступающие в вилочковую железу, и обеспечивают периферическую иммунотолерантность. Развитие Т-лимфоцитов обеспечивается совокупностью стромальных клеток тимуса. Претимоциты, реагируя на хемокины из зобной железы и паратирин, выходят из костного мозга в кровь и поступают в тимус

на кортикомедуллярной границе. Далее они постоянно мигрируют, вступая в контакты с различными клетками стромы. Контакты генерируют сигналы, вызывающие транскрипцию определенных генов Т-клеток, что приводит к последовательным изменениям их фенотипа с экспрессией антигенов дифференцировки, рецепторов, адгезивных и других молекул. Вышедшие из крови претимоциты в мозговом веществе взаимодействуют со стромальными клетками подтипа V SAM – 1, в результате чего их фенотип изменяется с дважды негативного (DN) CD4-CD8- на дважды позитивный (DP) CD4+CD8+. Через 14 суток после этого DP-клетки обнаруживаются в наружной коре в контакте с клетками стромы, имеют вид крупных делящихся лимфобластов.

Перейдем к гистогенезу и регенерации тканей, здесь у лимфобластов появляются Т-клеточные рецепторы (ТКР). Через 3–5 дней после миграции в наружную кору в популяции DP-клеток образуется очень большое количество (> 108) ТКР-специфичных клонов, каждый из которых может связывать только один определенный антиген. Эти тимоциты переходят в глубокую кору, где встречаются с клетками стромы особого типа, содержащими большое количество продуктов главного комплекса гистосовместимости, тимоциты могут взаимодействовать с его молекулами I или II класса. В первом случае они дифференцируются в однопозитивные CD4-CD8+ предшественники Т-киллеров или супрессоров, а во втором в CD4+CD8- Т-хелперов. Т-клетки, не способные связаться с антигенами главного комплекса гистосовместимости («своего»), уничтожаются. Это – положительная селекция Т-лимфоцитов, в осуществлении которой главную роль играют клетки-няньки. Поэтому в контакте с ними должны побывать все тимоциты, способные связаться с молекулами главного комплекса гистосовместимости и получить сигнал на выживание. Этим, вероятно, объясняется закономерное выявление на телах клеток-нянек десятков Т-лимфоцитов. Клетки, прошедшие положительную селекцию, мигрируют в мозговое вещество, где подвергаются отрицательной селекции, после чего выжившие клетки покидают тимус.

Так как тимус легко повреждается различными патогенными факторами, что отражается на состоянии иммунной системы, то он способен к репаративной регенерации, но не такой выраженной как ткани многих других органов. Патогенные факторы могут быть различными, другие способны сформировать следующие нозологические единицы: синдром MEDAC, синдром Ди Джоржи, Т-клеточная лимфома, тимома. К формированию данных заболеваний могут приводить различные эндо- и экзоинтоксикации, влияние различных тератогенов, различные стрессы.

В качестве примера можно привести опыт, в котором в целях изучения микроструктурных изменений тимуса, обусловленных стрессом. Микропрепараты готовили общепринятыми методами из замороженных срезов толщиной 4 мкм. На рисунках 1, 2 в качестве контроля приведены микрофотографии срезов тимуса.

При изучении гистологического строения тимуса мы четко можем визуализировать корковую его часть и собственно мозговой слой (Рисунок 1). Можем увидеть мозговое вещество тимуса, где лимфоцитов мало, видны эпителиоретикулярные клетки, связанные друг с другом отростками (Рисунок 2).

Результаты исследования показали, что после стресса корковое и мозговое вещество долек выглядит одинаково: в них почти отсутствуют лимфоциты, а количество эпителиоретикулоцитов и тучных клеток резко увеличено (Рисунок 3, 4), очевидно, в результате их размножения. В популяции эпителиоретикулоцитов часть клеток окрашена слабо-оксифильно, остальные – слабобазофильно, а в интактном тимусе все клетки окрашиваются умеренно оксифильно. Нарушено взаиморасположение эпителиоретикулоцитов: большинство клеток образуют сеть, а остальные лежат компактными скоплениями в виде розеток.

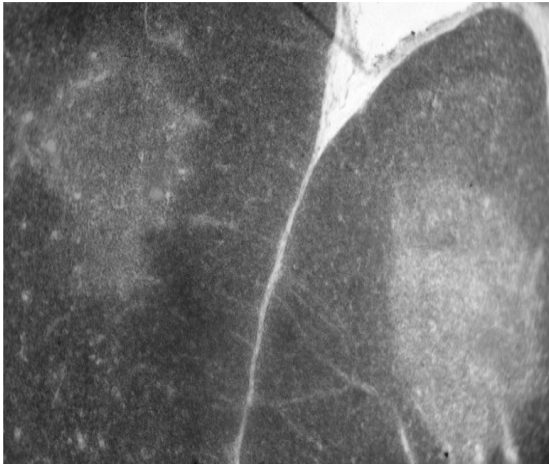


Рисунок 1. Дольки интактного тимуса

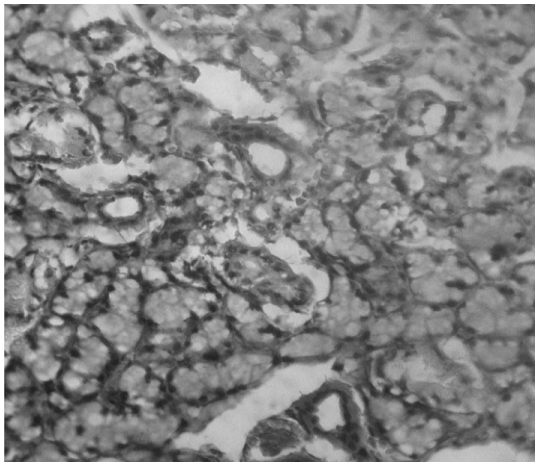


Рисунок 2. Мозговое вещество тимуса

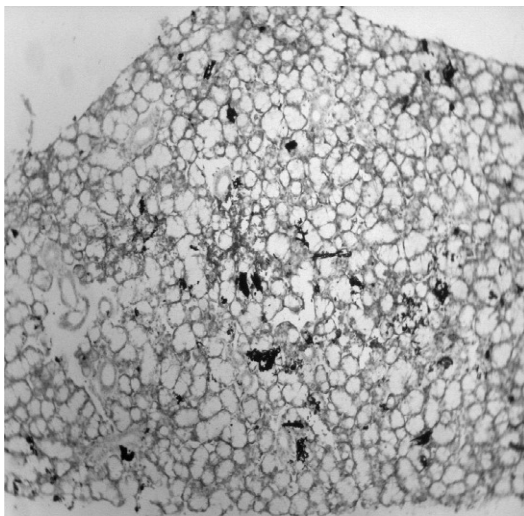


Рисунок 3. Долька тимуса после стресса

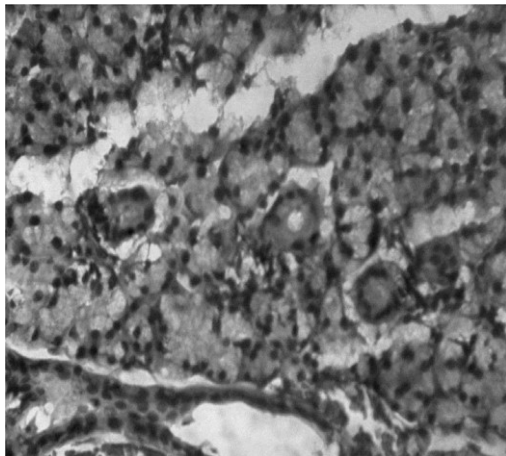


Рисунок 4. Дольки тимуса после стресса

Через 30 суток после стресса изменения в строме тимуса усугубились. Появились скопления эпителиоретикулоцитов не только в виде розеток, но и наподобие балок и трубочек, в составе которых имелись деградирующие клетки с уплотненным ядром. Местами в этих структурах отмечался распад клеток и образование пустот (Рисунок 5). Наряду с этим в строме имеется значительное количество эпителиоретикулоцитов нормального вида.

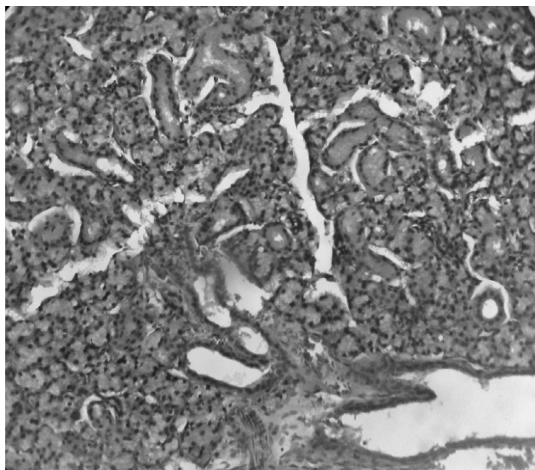


Рисунок 5. Дольки тимуса через 30 дней

Подводя итоги можно сказать, что сильный стресс, интоксикация и другие патогенные факторы вызывают опустошение тимуса лимфоцитами, нарушение его стромы и потерю функции. Из этого следует, что современный уровень науки позволяет проводить исследования в целях разработки способов восстановления структуры и функции поврежденного тимуса.

Теперь перейдём к эндогенной регенерации тимуса, позволяющая восстановить иммунитет после стресса, инфекционных заболеваний и других воздействий, истощающих ресурс иммуноцитов. Механизмы, управляющие этой регенерацией, остаются малоизученными.

Однако, в ходе исследований механизма эндогенной регенерации тимуса было обнаружено, что в его основе лежит действие интерлейкина-22 (IL-22), а сигналом к началу его работы служит истощение CD4(+)CD8(+) тимоцитов. В экспериментах было выявлено, что после инсульта тимуса возрастает содержание IL-22. У мышей с дефицитом IL-22 восстановление тимуса было в значительной мере снижено. Введение IL-22 усиливало регенерацию тимуса после тотального радиоактивного облучения. Было показано, что IL-22 действует главным образом на эпителиоретикулоциты тимуса, стимулируя их пролиферацию и повышая их выживаемость при повреждающих воздействиях. Экспрессия IL-22 после повреждения тимуса повышается в устойчивых к радиоактивному облучению ROR γ (t)(+)CCR6(+)NKp46(-) клетках-индукторах лимфоидной ткани, что регулируется IL-23.

Таким образом, в данной работе открыт механизм эндогенного восстановления тимуса, что дает основу для разработки новых способов регенеративной медицины для улучшения функции иммунной системы.

Хотелось бы уделить внимание процессу динамики субпопуляций тимоцитов при регенерации тимуса после облучения. Провели исследование в динамике восстановления популяций и субпопуляций тимуса мышей после общего γ -облучения в дозе 4 гр. В наибольшей степени ионизирующей радиацией поражается популяция кортикальных CD4+CD8+-timoцитов, в результате чего изменяется соотношение клеток различных стадий развития в период максимального опустошения органа (на 5-е сутки). Затем общая численность тимоцитов и практически повторяющая ее численность CD4+CD8+-клеток восстанавливаются с двухволновой кинетикой: к 10-м суткам достигается экстренное восстановление, за которым следует вторичная атрофия с минимальным содержанием клеток на 20-е сутки, после чего реализуется окончательное восстановление.

Двухволновая кинетика, выраженная менее отчетливо, характерна для всех фракций тимоцитов, кроме двух субпопуляций CD-CD8 – клеток – DN2 (CD44+CD25+) и DN3 (CD44-CD25+). Вероятно, эти субпопуляции служат источником экстренного восстановления, и их истощение является причиной вторичной атрофии. Для периодов опустошения тимуса под прямым влиянием облучения (на 5-е сутки) и на пике вторичной атрофии (на 20-е сутки) характерно снижение соотношения тимоцитов, слабо и сильно экспрессирующих рецепторный комплекс CD3-TCR (CD3lo/CD3hi). Это изменение проявляется также на 60-е сутки после облучения, что рассматривается как ранний признак лучевого старения тимуса.

Вернёмся к инволюции тимуса. Его обратное развитие сопровождается уменьшением количества лимфоцитов, особенно в корковом веществе, появлением липидных включений в соединительнотканых клетках и развитием жировой ткани. В редких случаях тимус не претерпевает возрастной инволюции. Вследствие всего перечисленного тимус утрачивает в конечном итоге функцию лимфоцитопоза и иммуногенеза. Поэтому проблема восстановления функций зобной железы очень актуальна. Данный вопрос способствовал появлению нового метода регенерации инволюционированного тимуса. В ходе эксперимента был увеличен в организме подопытного животного уровень белка FOXN1, вырабатываемого клетками тимуса. Благодаря данному белку происходит активация и деактивация генов, ответственных за контроль развития органа. Повышение концентрации FOXN1 «перезапустила» клетки тимуса у подопытных животных, чей возраст можно сопоставить с пожилым возрастом человека. Тимус регенерировался и вновь приобрел структуру и размеры сопоставимые с тимусом молодых особей. Однако, помимо регенерации своего размера, тимус восстановил возможность производства клеток Т-типа, что является основной функцией органа. Несомненно, подобный эксперимент позитивно скажется на развитии медицины в целом и в будущем даст необходимые данные для помощи больным людям, чьи заболевания связаны с нарушениями работы иммунной системы. Следует отметить, что, несмотря на столь большой скачок в развитии регенеративной медицины, пока, к сожалению, нет возможности выращивать новые органы внутри людей так как, анатомия человека намного сложнее, чем испытуемых животных. Данный эксперимент показал на сколько перспективна и многообещающа отрасль регенеративной медицины.

В заключении можно сказать, что рассмотрение вопроса регенерации тимуса имеет огромное значение в лечении многих заболеваний,

развитие этих исследований внесет величайший вклад прежде всего в лечение различных онкологий, ВИЧ, аутоиммунных заболеваний, патологических состояний самого тимуса и других не менее серьёзных заболеваний.

Список литературы:

1. Абдуллин Т.Г., Гамгия А.В., Зайцев В.Б. Современные представления о тимусном стромальном лимфопоэтине // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 7. – С. 71-72; URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=2735> (Дата обращения: 31.01.2019).
2. Абдуллин Т.Г., Зайцев В.Б., Абдуллин А.Т., Гамгия А.В. К вопросу о регенерации тимуса // Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 2. Сборник научных трудов. К 80- летию со дня рождения профессора Алексея Андреевича Клишова / Под редакцией Р.К. Данилова, С.В. Костюковича, И.А. Одинцовой. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2010. – 224 с., илл. С 50-53.
3. Гистология: Учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
4. Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа // Иммунология. – 2002. – Т. 23. – № 2. – С. 313-321.
5. Pawelec et.al. Engineering anticancer T cells for extended functional longevity, Annals of the New York Academy of Science, 2004: 24-34.
6. Li et al. Cell based vaccination using transplantation of iPSC-derived memory B cells, Vaccine, 2009. – P. 20-26.
7. Lu L, Thomson AW. Manipulation of dendritic cells for tolerance induction in transplantation and autoimmune disease, Transplantation, 2002. – P. 10-20.
8. Selman et.al. Ribosomal Protein S6 Kinase 1 Signaling Regulates Mammalian LifeSpan, Science, 2009. – P. 2-23.
9. Borrás et.al. Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NfκappaB, FASEB Journal, 2006. – P. 5-15.
10. Sempowski et al. Thymic involution and immune reconstitution, Trends Immunology, 2009. – P. 20-32
11. Vallejo et al. Resistance to age-dependent thymic atrophy in long-lived mice that are deficient in pregnancy-associated plasma protein A, PNAS, 2009. – P. 10-32.
12. Bhacta N.R., Lewis R.S. Real-time measurement of signaling and motility during T cell development in the thymus // Semin. immunol. – 2005. – Vol. 17. – P. 411-420.

13. Enhanced histopathology of the thymus // Toxicol. Pathol. – 2006. – Vol. 34. Elmor S. – P. 656-665.
14. Normal structure, function and histology of the thymus // Toxicol. Pathol. Pearse G. – 2006. – Vol. 34. – P. 504–514.
15. Cellular networks of human thymic medullary stromas // Ichimiya S., Kohjima T.J. Histochem. Cytochem. – 2006. – Vol. 54. – P. 1277-1289.
16. Thymic emigration: when and how T cells leave Weinreich M.A., Hogquist K.A. home // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181 (4). – P. 2265-2270.

МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

РАЗДЕЛ 3.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

3.1. ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СКРИНИНГ НА КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК В СТРАНАХ ЕВРОПЫ

Зорина Ольга Сергеевна

*магистрант,
Карагандинский медицинский университет,
Республика Казахстан, г. Караганда*

Сергалиев Талгат Советович

*канд. мед. наук, исполняющий обязанности доцента
кафедры общественного здравоохранения,
Карагандинский медицинский университет,
Республика Казахстан, г. Караганда*

SCREENING OF COLORECTAL CANCER IN EUROPE

Olga Zorina

*master's degree student, specialty "Nursing",
Karaganda medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

Talgat Sergaliev*candidate of medical Sciences,
acting associate Professor of the Department of public health,
Karaganda medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

Аннотация. В последнее время среди населения регистрируются высокие показатели заболеваемости колоректальным раком. Для снижения данных показателей функционирует скрининг на раннее выявление колоректального рака. Успешность проведения скрининга зависит не только от слаженной работы медицинских работников, но в то же время высокой приверженности целевой группы населения к скринингу.

Abstract. Recently, high incidence rates of colorectal cancer have been recorded in the population. For reducing these indicators there is a screening for the early detection of colorectal cancer. The success of the screening depends not only on the well-coordinated work of medical staff, but at the same time on the high level of adherence of the target population of screening.

Ключевые слова: колоректальный рак; скрининг; рак толстого кишечника.

Keywords: colorectal cancer; screening; colon cancer.

Колоректальный рак в Европе в 2012 году занимал второе место среди злокачественных заболеваний, ежегодно насчитывающим 447 000 новых случаев [1].

В Испании скрининг на раннее выявление рака толстого кишечника проводится в возрастной группе 50 – 69 лет, тест на скрытую кровь каждые 2 года, диагностическую колоноскопию при положительном результате оккультного теста. В стране Басков профилактическая программа на рак толстого кишечника проводится с 2009 года. Скрининг включает FIT тест, каждые 2 года, с последующей колоноскопией при положительном результате гемокульт-теста. В период с 2009 по 2011 годы оценка использования FIT- теста показала различия среди мужчин и женщин. Положительных результатов тестов и обнаружение полипов было больше у мужчин, но ложноположительных результатов колоноскопии было больше у женщин [2, 3].

В Италии лицам 50–74 лет, которым необходимо пройти скрининг на колоректальный рак выполняют FIT тест [4]. Показатели участия населения в гемокульт-тесте выше, в том случае если тест отправляется пациенту на дом [5]. В 2007 году по данным социологического опроса в колоноскопии участвовало 21,3%,

отмечается необходимость совершенствования способов предоставления профилактической медицинской помощи и привлечение пациентов к популяционному скринингу [6]. При анкетировании 1165 лиц целевой группы скрининга в Южной Италии выяснено, что необходимы меры по повышению приверженности населения к скринингу на колоректальный рак путем повышения уровня знаний у пациентов. Только 18,5% знают о факторах риска колоректального рака, 50% респондентов знали о проведении гемокульт-теста, факторах риска, боялись услышать диагноз «рак» [7].

Хорватская национальная скрининговая программа на колоректальный рак была внедрена в 2007 году и включает FOBТ тест и колоноскопию как основные диагностические исследования. В 2009 году в структуре заболеваемости рак толстого кишечника занимал второе место [8].

В Австрии общенациональная скрининговая программа на раннее выявление колоректального рака была внедрена в 2007 году. Так, как колоноскопия – инвазивная процедура, польза от данного исследования должна быть выше, а риски минимальными (перфорация кишечника, риск кровотечения). С 2007 по 2014 годы по результатам исследований, осложнения в процессе проведения колоноскопии были в 0,2% случаев. Распространенными осложнениями являются кровотечения и перфорация [9].

В Великобритании пациенты из социально-экономически неблагополучных районов менее привержены к скринингу, из 67% – женщины посещают чаще мужчин [10].

Скрининговая программа на раннее выявление колоректального рака в Шотландии проводится среди мужчин и женщин в возрасте 50-74 лет, включающая FIT/gFOBТ тесты каждые 2 года, пациентам предварительно отправляется информационное письмо с приглашением на скрининг, после чего отправляется gFOBТ тест на дом, при его слабopоложительном результате, неудачном выполнении теста, пациенту отправляется иммунохимический тест [11].

В Германии с 2002 года проводится скрининг на рак толстого кишечника среди мужчин и женщин начиная с 55-летнего возраста. В руководствах по скринингу рекомендуется проходить скрининг на рак толстого кишечника с 50 лет, но страховкой расходы скрининга покрываются лишь лицам старше 55 лет. В последнее время чаще регистрируются случаи рака толстого кишечника в возрасте младше 55 лет и пациенты обращаются за медицинской помощью уже с абдоминальными симптомами [12].

Национальная скрининговая программа на раннее выявление колоректального рака в Нидерландах была введена в январе 2014 году.

Целевой группой являются лица возрастной категории 55–75 лет, проведение FIT теста каждые 2 года, при положительном результате которого проводится колоноскопия [13, 14]. Согласно опросу 1679 нидерландцев было выявлено, что 55% узнали о скрининге по телевидению, в интернете 3%, от врачей общей практики 3% и др. 97% опрошенных на вопрос «Всегда ли положительный тест на скрытую кровь говорит о 100%-ти колоректального рака?» ответили положительно [15].

Во Франции скрининговая программа на раннее выявление колоректального рака включает целевую группу населения в возрасте 50–74 лет, им отправляется электронное приглашение на почту для консультации врачом общей практики и выдачи FIT теста, который необходимо проходить каждые 2 года, при положительном результате которого пациент направляется к гастроэнтерологу на колоноскопию [16]. По данным исследований, скринингу менее подвержены пациенты, имеющие хронические заболевания и низкое социально-экономическое положение [17, 18]. По мнению врачей общей практики, одной из причин по которой они не успевают рекомендовать пройти скрининг – нехватка времени во время приема пациента, нацеленность на лечение сопутствующих заболеваний, возникают трудности с убеждением пациентов пройти скрининг при отсутствии у них симптомов. Врачи считают скрининговую программу сложной как для самих врачей, так и для пациентов. По данным опроса некоторые пациенты не знают, с какого возраста начинается скрининг. Те, кто имеет колоректальный рак в семейном анамнезе более привержены к скринингу, пациенты с хроническими заболеваниями, часто обращающиеся в медицинскую организацию имеют более высокий процент участия. О скрининге пациенты узнают от семьи, друзей, врачей, из СМИ, но также поддерживают их работу на недостаточном уровне.

Пациенты, выполняющие гемокульт-тест самостоятельно опасаются провести его ошибочно и получить ложно-положительный результат, некоторым пациентам необходимо напоминать о скрининге, по причине их забывчивости. Часть пациентов не считают необходимостью проходить скрининг и тратить свое время при отсутствии у них симптомов заболевания, у этих же пациентов наблюдаются низкий уровень знания о скрининге на колоректальный рак и страх о положительном гемокульт-тесте.

Женщины, прошедшие скрининг на рак молочной железы и рак шейки матки более привержены к скринингу на раннее выявление колоректального рака. Врачи общей практики, имеющие на своей практике отрицательные результаты гемокульт-тесты менее склонны

к рекомендации пациентам пройти скрининг. В период сезонности гриппа врачам общей практики труднее находить время для консультации пациентов относительно скрининга. В ходе социологического опроса, было выявлено, что некоторые ВОП выделяют отдельный график для посещения пациентами скрининга. Большая часть врачей ориентируется лишь на медицинские барьеры, связанные со скринингом и в меньшей доли обращают внимание на социальные и психологические препятствия, отмечается необходимость повышения уровня коммуникативных навыков у врачей [19].

В 2012 году во Франции рак колоректальный рак по распространенности занимал 3 место после злокачественных заболеваний предстательной и молочной железы. Во Франции проведение скрининга на колоректальный рак проводится согласно классификации риска. Имеются группы среднего, высокого и очень высокого риска. Пациенты со средним риском рака толстой кишки проходят гемокульт-тест (FOBT) каждые 2 года, начиная с 50-ти лет. Группа пациентов с высоким риском имеют случаи колоректального рака в семейном анамнезе, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника более 10 лет от установления диагноза. Пациенты данной группы регулярно должны проходить колоноскопию начиная с 45-ти лет каждые 5 лет. В случае обнаружения полипов следующая колоноскопия планируется через 3 года. Группу пациентов очень высокого риска составляют лица с семейным аденоматозным полипозом или синдромом Линча.

Скрининговая программа Франции на раннее выявление колоректального рака имеет показатели низкого участия населения – 33%. Малигнизация полипов кишечника происходит примерно от 10 до 20 лет, из этого следует необходимость выполнения колоноскопии с возможностью полипэктомии. При этом проведении эндоскопического исследования толстого кишечника в 0,3 % возможны такие осложнения как перфорация кишечника [20]. Причинами отказа от колоноскопии являются боязнь заразиться во время процедуры, а также сопутствующие заболевания [21, 22].

В результате исследования выявлена эффективность использования информирования целевой группы населения о скрининге – по телефону. После телефонного разговора, дополнительно информация о скрининге отправляется медицинскими сестрами на электронную почту, в адаптированной, доступной форме [23].

В 2015 году во Франции и Швейцарии был проведен опрос 3400 врачей ПМСП относительно скрининговых программ. По результатам ответов в Швейцарии 86% ответили в пользу выбора колоноскопии и 93% во Франции выбрали тест на скрытую кровь [24].

В Восточной Европе, в Болгарии отмечается хорошая информированность пациентов врачами общей практики, они удовлетворены предоставляемой информацией о скрининге [25].

В Чешской Республике скрининг – программа на раннее выявление колоректального рака была внедрена в 2000 году. В скрининг включены мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет. Скрининговым тестом является FOBТ [26]. В случаях бесплатного гемокульт-теста отмечаются более высокие показатели участия населения в скрининге [27].

В Венгрии в целях снижения заболеваемости и смертности планируется внедрение скрининговой программы на раннее выявление колоректального рака. В 2015 году была введена пилотная скрининговая программа на колоректальный рак, включающая целевую группу населения в возрасте 50–70 лет в графстве Цонград. Скрининговыми обследованиями являются иммунохимический гемокульт-тест и колоноскопия. Показатель заболеваемости составил 183 на сто тысяч населения. Из 22 130 приглашенных, показатель участия составил 46,4% [28].

В Польше национальная скрининговая программа на колоректальный рак действует с 2000 года, возрастную категорию пациентов составляют лица 50–65 лет, диагностическим исследованием скрининга является колоноскопия [29].

Общенациональная скрининговая программа на раннее выявление колоректального рака в Дании была внедрена в 2014 году, направлена на целевую группу населения в возрасте 50–74 лет. Скрининг включает проведение иммунохимического теста на определение кала на скрытую кровь, каждые два года. На почту пациентов отправляется письмо с информацией о скрининге и гемокульт-тест. При положительном результате теста, пациенту вновь отправляется письмо с приглашением на колоноскопию. С введением скрининга отмечается снижение заболевания на IV стадии и повышение показателей заболеваемости колоректальным раком на первых стадиях. В 2013 году тридцатидневная смертность после хирургических операций по поводу колоректального рака составила <2 % [30-31].

Скрининговая программа на колоректальный рак в Финляндии внедрена в 2004 году для муниципалитетов, направлена на возрастную категорию 60–69 лет. Проведение gFOBТ теста каждые 2 года пациентами в домашних условиях, готовые тесты возвращаются в медицинскую организацию почтой. При положительном результате пациент информируется медицинской сестрой по телефону и приглашается на колоноскопию [32]. В 2004 году охват населения скринингом составил 70,8 %, у женщин показан более высокий процент участия – 78,1 %, у мужчин – 63,3 % [33]. С 2004 по 2006 год охват населения

скринингом составил 71 %, гемокульт-тест прошли 52 994 человека, из которых 78 % женщин [34]. В 2007 году охват скрининговой программы по колоректальному раку Финляндии составил 1/3 населения [35]. В Финляндии по данным исследования были выявлено, что мужчины, не состоявшие в браке, имеют низкий процент участия в скрининге [36].

Рак толстой кишки является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в Литве. Приблизительно 1500 новых случаев диагностируется каждый год и увеличивается с каждым годом. В Литве программа ранней диагностики рака толстой кишки проводится бесплатно [37], ориентирована на категорию лиц в возрасте 50–74 лет. Раз в 2 года пациенты должны пройти гемокульт-тест, в случае положительного результата которого врач общей практики выдает направление в кабинет эндоскопии, где будет проводиться колоноскопия. Эта скрининг-программа реализуется в Вильнюсском, Каунасском, Клайпедском и Шяуляйском уездах с 2012 года. С января 2013 года в Паневежском и Таурагском краях, в 2014 года в Алитуском уезде [38].

Заключение. Скрининговая программа направлена на своевременное диагностирование и соответствующее лечение злокачественной патологии, эффективной санитарно-просветительской работы медицинских работников с населением и повышением уровня вовлеченности пациентов в скрининг-программу.

Список литературы:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *European journal of cancer*, 2013, 49, P. 1374–1403
2. Arana-Arri E., Idigoras I., Uranga B., et al. Population-based colorectal cancer screening programmes using a faecal immunochemical test: should faecal haemoglobin cut-offs differ by age and sex? // *BMC cancer*, 2017, Vol. 17, № 577.
3. Portillo I., Idigoras I., Ojembarrena E., et al. Main results of the colorectal cancer screening program in the Basque Country (Spain) // *Gaceta sanitaria*, 2013, Vol. 27 (4), P. 358–361.
4. Fedeli U., Zorzi M., Urso EDL., et al. Impact of fecal immunochemical test-based screening programs on proximal and distal colorectal cancer surgery rates: A natural multiple-baseline experiment // *Cancer*, 2015, Vol.121 (22), P. 3982–3989.
5. Rossi P.G., Grazzini G., Anti M., et al. Direct mailing of faecal occult blood tests for colorectal cancer screening: a randomized population study from Central Italy // *Journal of medical screening*, 2011, Vol.18 (3), P. 121–127.
6. Manuti B., Rizza P., Bianco A., et al. The quality of preventive health care delivered to adults: results from a cross-sectional study in Southern Italy // *Bmc public health*, 2010, Vol. 10, № 350.

7. Sessa A., Abbate R., Di Giuseppe G., et al. Knowledge, attitudes, and preventive practices about colorectal cancer among adults in an area of Southern Italy // *BMC cancer*, 2008, Vol. 8, № 171.
8. Katicic M., Antoljak N., Kujundzic M., et al. Results of National colorectal cancer screening program in Croatia (2007-2011) // *World journal of gastroenterology*, 2012, Vol. 18(32), P. 4300–4307.
9. Waldmann E., Gessl I., Sallinger D., et al. Trends in quality of screening colonoscopy in Austria // *Endoscopy*, 2016, Vol. 48(12), P. 1102–1109.
10. Brotherstone H., Vance M., Edwards R. et al. Uptake of population-based flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer: a nurse-led feasibility study // *Journal of medical screening*, 2007, Vol. 14(2), P. 76–804.
11. Mansouri D., McMillan DC., Crearie C., et al. Temporal trends in mode, site and stage of presentation with the introduction of colorectal cancer screening: a decade of experience from the West of Scotland // *British journal of cancer*, 2015, Vol. 113 (3), P. 556–561.
12. Brenner H., Altenhofen L., Stock C., et al. prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany // *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2015, Vol. 13 (4), P. 717–723.
13. van Roon AHC., van Dam L., Spaander MC., et al. Different modalities for colorectal cancer screening: experiences in The Netherlands so far // *Colorectal cancer*, 2016, Vol. 5 (1), P. 9–19.
14. Marres CCM., Buskens CJ., Schriever E. The impact of the national bowel screening program in the Netherlands on detection and treatment of endoscopically unresectable benign polyps // *Techniques in coloproctology*, 2017, Vol. 21 (11), P. 887–891.
15. Douma L.N., Uiters E., Timmermans DRM. The Dutch public are positive about the colorectal cancer-screening programme, but is this a well-informed opinion? // *BMC public health*, 2016, Vol. 16, № 1208.
16. von Karsa L., Patnick J., Segnan N., et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication // *Endoscopy*, 2013, Vol. 45 (1), P. 51–59.
17. Guiriguet C., Pera G., Castells A., et al. Impact of comorbid conditions on participation in an organised colorectal cancer screening programme: a cross-sectional study // *BMC cancer*, 2017, Vol. 17, № 524.
18. Rat C., Pogu C., Le Donne D., et al. Effect of physician notification regarding nonadherence to colorectal cancer screening on patient participation in fecal immunochemical test cancer screening a randomized clinical trial // *Jama-journal of the American medical association*, 2017, Vol. 318 (9), P. 816–824.
19. Aubin-Auger I., Mercier A., Lebeau JP., et al. Obstacles to colorectal screening in general practice: a qualitative study of GPs and patients // *Family practice*, 2011, Vol. 28 (6), P. 670–676.
20. Gandon Y. Screening for colorectal cancer: the role of CT colonography // *Diagnostic and interventional imaging*, 2014, Vol. 95(5), P. 467–474.

21. Hatoum H.T., Lin, S.J., Joseph R.E., et. al. Validation of a Patient Satisfaction Scale in Patients Undergoing Bowel Preparation Prior to Colonoscopy // Patient-patient centered outcomes research, 2016, Vol. 9(1), P. 27–34.
22. Green B.B., Anderson M.L., Wang C.Y., et. al. Results of nurse navigator follow-up after positive colorectal cancer screening test: a randomized trial // Journal of the American board of family medicine, 2014, Vol. 27(6), P. 789–795.
23. Ingrand I., Defossez G., Richer J.P., et. al. Colonoscopy uptake for high-risk individuals with a family history of colorectal neoplasia a multicenter, randomized trial of tailored counseling versus standard information // Medicine, 2016, Vol. 95(33), e4303.
24. Sebo P., Cerutti B., Fournier J.P., et al. How do general practitioners put preventive care recommendations into practice? A cross-sectional study in Switzerland and France // BMJ open, 2017, Vol. 7 (10), № e017958.
25. Dimova R.T., Dimitrova D.D., Levterova B.A., et al. Feasibility of immunochemical faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in Bulgaria // Journal of buon, Vol.20 (2), P. 413–420.
26. Seifert B., Zavoral M., Fric P., et al. The role of primary care in colorectal cancer screening: Experience from Czech Republic // Neoplasma, Vol. 55 (1), P. 74–80.
27. Van Hal G., Hoeck S., Van Roosbroeck S. Screening for colorectal cancer: sense and sensibilities // European journal of cancer, 2011, Vol.47, P. 156–163
28. Mariann R., Tamas M., Renata B., et. al. Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program Hungary, Csongrad county, 2015 // Orvosi hetilap, 2017, Vol.158(42), P. 1658–1667
29. Bastos J., Peleteiro B., Gouveia J., et al. The state of the art of cancer control in 30 European countries in 2008 // International journal of cancer, 2010, Vol. 126 (11), P. 2700–2715.
30. Bjerrum A., Andersen O., Fischer A., et al. Colorectal cancer mortality 10 years after a single round of guaiac faecal occult blood test (gFOBT) screening: experiences from a Danish screening cohort // BMJ open gastroenterology, 2016, Vol. 3(1), №UNSP e000120.
31. Ingeholm P., Gogenur I., Iversen L.H. Danish Colorectal Cancer Group Database // Clinical epidemiology, 2016, Vol.8, P. 465–468.
32. Pitkaniemi J., Seppa K., Hakama M., et al. Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland // BMJ open gastroenterology, 2015, Vol. 2 (1), № UNSP e000034.
33. Malila N., Oivanen T., Malminiemi O., et al. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design // British medical journal, 2008, Vol. 337, № a226.
34. Malila N., Oivanen T., Hakama M., Implementation of colorectal cancer screening in Finland: Experiences from the first three years of a public health programme // Zeitschrift fur gastroenterology, 2008, Vol. 46, P. 25–28.
35. Malila N., Palva T., Malminiemi O., et al. Coverage and performance of colorectal cancer screening with the faecal occult blood test in Finland // Journal of medical screening, 2011, Vol. 18 (1), P. 18–23.

36. Artama M., Heinavaara S., Sarkeala T., et al. Determinants of non-participation in a mass screening program for colorectal cancer in Finland // Acta oncologica, 2016, Vol. 55 (7), P. 870–874.
37. Poskus T., Strupas K., Mikalauskas S., et al. Initial results of the National Colorectal Cancer Screening Program in Lithuania // European journal of cancer prevention, 2015, Vol. 24 (2), P. 76–80.
38. <https://www.karpol.lt/features/prevencines-programos/#storosios-zarnos-vezio-ankstyvosios-diagnostikos-programa>.

МОТИВАЦИЯ К ОБУЧЕНИЮ, УСПЕВАЕМОСТЬ, ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ МЛАДШИХ КУРСОВ

Кузнецов Владимир Вячеславович

*канд. мед. наук,
заведующий кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения
Тихоокеанского государственного медицинского университета,
РФ, г. Владивосток*

Косилова Екатерина Кирилловна

*ассистент кафедры Общественного здоровья и здравоохранения
Тихоокеанского государственного медицинского университета,
РФ, г. Владивосток*

Байрамов Руслан Андреевич

*аспирант кафедры Общественного здоровья и здравоохранения
Тихоокеанского государственного медицинского университета,
РФ, г. Владивосток*

Смирнов Евгений Андреевич

*аспирант кафедры Общественного здоровья и здравоохранения
Тихоокеанского государственного медицинского университета,
РФ, г. Владивосток*

Актуальность. Состояние здоровья студенческой молодежи является важным стратегическим ресурсом, от которого, в среднесрочной и отдаленной перспективе зависит социально-экономическая и демографическая стабильность общества и направления его развития.

По имеющимся данным, до 65 % представителей студенческой молодежи обоих полов имеют те или иные хронические соматические заболевания [1, 2]. Высокий уровень хронической патологии среди студентов может быть связан с целым комплексом демографических, социально-экономических, экологических, личностно-психологических, физиологических, алиментарных, организационно-технических и прочих факторов [3, 4]. На состояние здоровья прямо или косвенно влияют стрессогенные переменные, такие как психологический дискомфорт при необходимости адаптации к новым значимым другим (однокурсникам, преподавателям, соседям по общежитию), «алармистские» поведенческие стереотипы и подходы к экзаменационной сессии, множество новых, не всегда позитивных социальных контактов и связей [5, 6]. Тем не менее, большинство исследователей сходятся во мнении, что именно состояние здоровья, острая и хроническая заболеваемость является ключевым фактором влияния на рассматриваемые характеристики [7, 8]. Однако, многие исследователи обращают внимание на то, что объективное и субъективное состояние здоровья, не являются идентичными параметрами, и последнее представляет собой самостоятельный фактор воздействия на процесс и успешность обучения. То, есть инструментально подтвержденное состояние здоровья, верифицируемое по медицинской документации, с одной стороны, и самоощущение своего физического и психологического состояния, самочувствие, уровень соматического комфорта с другой - могут не совпадать, и соответственно являются взаимосвязанными, но самостоятельными факторами, влияющими на параметры обучения [9]. Известно, что медицинское образование имеет специфические особенности и связано со значительными трудовыми затратами, может быть сопряжено с избыточными психоэмоциональными нагрузками. В то же время, в текущей научной литературе практически отсутствуют данные по анализу влияния субъективной оценки состояния здоровья студентов медицинских направлений на успешность обучения, мотивацию к систематическим занятиям в вузе, а так же феномен профессионального выгорания [10].

Исследования самооценки состояния здоровья и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) в настоящее время являются актуальным направлением исследования популяции в целом и отдельных социальных страт, таких как студенческая и рабочая молодежь. Мониторинг качества жизни студентов, связанного со здоровьем может дать ценную информацию для организационных, воспитательных, идеологических мероприятий, направленных на повышение эффективности обучения, а значит и качественных изменений структуры общества в недалеком будущем [11]. Исходя из этих представлений, а так же из того обстоятельства, что влияние субъективной

самооценки здоровья, и качества жизни на маркеры успешности обучения слабо освещены в текущей научной литературе, мы сформулировали следующую цель исследования:

Цель: исследование взаимосвязи качества жизни, связанного со здоровьем с успеваемостью, мотивацией и профессиональным выгоранием с учетом влияния социально-экономических, демографических условий и объективного состояния здоровья у студентов медицинских направлений младших курсов.

Материалы и методы

Исследование проведено с 01.02. 2017 по 01.05.2018 года в школе Биомедицины Дальневосточного Федерального Университета (ШБМ ДВФУ) и Тихоокеанском Государственном медицинском университете (ТГМУ). В нем приняли участие 496 студентов обоих полов (251 (50,6%) женщин, 245 (49,4%) мужчин, средний возраст 20,4 года), обучающихся на 1-3 курсах по медицинским специальностям.

Демографические характеристики, социально-бытовые условия обучения и проживания, данные по заболеваемости, были собраны с использованием: комплексной анкеты (Поздеева, 2008; с дополнениями авторов); стандартной медицинской документации поликлиники. Анкета «Краткая форма самооценки качества жизни, связанного со здоровьем MOS SF-36» применена при исследовании качества жизни, связанного со здоровьем. Студентам так же было проведено анкетирование по Шкале академической мотивации (Гордеева, Сычев и др., 2014), вопроснику Маслач и Джексон, статистические данные по успеваемости были предоставлены администрациями учебных учреждений. При расчете объема выборочной совокупности была принята доверительная вероятность 95 % и доверительный интервал ± 5 %. Достоверность различий между средними значениями переменных в выборке оценивалась с использованием двустороннего анализа дисперсии (ANOVA). Сила взаимосвязи переменных исследовалась при расчете иерархической и одновременной регрессий. Анализ был проведен и использованием прикладной программы «Statistica 6.0».

Результат

При самооценке качества жизни физическое функционирование составило 58,8 баллов, ролевое функционирование 27,4 балла, соматическая боль (отсутствие постоянных болевых ощущений 79,4), общее самочувствие 48,6; жизнестойкость 61,2, социальное функционирование 57,3, эмоциональный статус 51,0, психологический комфорт 53,7. У студентов отмечается высокий уровень мотивации к обучению (47,7-59,8 баллов по шкале Валлеранда), и низкий средний балл профессионального выгорания (24,9-44,0 по шкале Маслач и Джексон); показатели успеваемости составили 4,1-4,6 баллов. Было установлено,

что каждый из отдельных параметров самооценки физического и психического состояния достоверно связан с композитной усредненной оценкой КЖСЗ ($r=0,49-0,86$; $p < 0,05$).

В таблице 1 представлена корреляционная матрица взаимосвязи качества жизни, связанного со здоровьем, академической успеваемости, мотивации, профессионального выгорания и основных характеристик здоровья и социально-экономического статуса студентов медицинских направлений. Как видно из представленного материала, КЖСЗ студентов медицинских направлений оказалось связанным с уровнем успеваемости ($\beta = 0,27$, $p < 0,05$), и мотивацией к учебе ($\beta = 0,35$, $p < 0,05$), однако не была обнаружена корреляция с уровнем профессионального выгорания. Сильный уровень взаимосвязи был установлен так же между КЖСЗ и уровнем коморбидности ($\beta = -0,30$, $p < 0,05$), и занятиями спортом ($\beta = 0,27$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Корреляционная матрица взаимосвязи качества жизни, связанного со здоровьем, академической успеваемости, мотивации, профессионального выгорания и основных характеристик здоровья и социально-экономического статуса студентов медицинских направлений (n=496)

Параметры	КЖСЗ	Демографический и социально-экономический статус				Состояние здоровья и образ жизни			Эффективность обучения	
		Возр	Доход	Усл. Прож.	Кач. пит.	Инд. комор.	Спорт	Вред прив.	Акад. мотив.	Акад. успев.
Возраст	-.02									
Доход	.17	.01								
Усл. прож.	.22	.00	.45**							
Кач. питан.	.34*	.04	.33*	.23						
Инд. комор.	-.49**	.08	.11	-.31*	.39*					
Спорт	.39*	.17	.31*	.44**	.12	.25				
Вред прив.	-.17	.21	.05	-.08	.03	.29*	-.32*			
Акад. мотив.	.39*	.19	.12	.17	.14	.35*	.20	.11		
Акад. успев.	.57**	-.23	-.30	.29	.23	-.42	.24	-.09	.63**	
Проф. выгор.	-.24*	.31	.08	.22	0.17	.31	-.36*	.23	-.32*	.35*

Примечание. КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем; Усл. прож. – условия проживания; Кач. питан. – качество питания; Индекс коморбидности (Чарлсона); Вред. прив. – вредные привычки (курение, употребление алкоголя, среднее значение в баллах); Акад. мотив. – академическая мотивация; Акад. успев. – академическая успеваемость (среднее значение в баллах); Проф. выгор. – профессиональное выгорание (в баллах).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Выводы

Суммарная самооценка качества жизни студентами медицинских направлений незначительно превышает порог нормальных значений. Студенты- медики младших курсов имеют высокую мотивацию к обучению, хорошую успеваемость и слабое профессиональное выгорание.

Качество жизни, связанное со здоровьем взаимосвязано с успеваемостью и мотивацией к учебе, а так же с хронической заболеваемостью и занятиями спортом.

Список литературы:

1. Бабина В.С. Проблемы здоровья студенческой молодежи // Молодой ученый. — 2015. — № 11. — С. 572-575.
2. Били-Лазарь А.А., Хлебутина Э.В., Вольский В.В. Причины ухудшения состояния здоровья студенческой молодежи «Успехи современного естествознания», 2013. № 10. С.192.
3. Здоровье студентов: социологический анализ / Отв. ред. И.В. Журавлева. Институт социологии РАН. – М., 2012 – С. 252 [xx].
4. Артеменков А.А. Комплексная программа оздоровления студентов с дезадаптивными расстройствами. // Российский медицинский журнал, 2017. - N 3. - С. 142-147.
5. Акопян А.Н. Исследование предэкзаменационного психоэмоционального состояния студентов. // Вестник восстановительной медицины, 2010. – N 6. - С. 36-39.
6. Рассказова Е.И. Модели стадий изменения поведения в психологии здоровья: возможности и ограничения // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. - 2014. - № 4 - с. 102-119.
7. Иванова П.Ф., Люкина А.Н., Петрова М.П., Савельев В.Н. Влияние заболеваемости на успеваемость студентов ИГМА лечебного и педиатрического факультетов // Синергия наук. 2018. № 19. – С. 925-929.
8. Загородников А.Г., Попов В.И., Загородников Г.Г., Горичный В.А. Взаимосвязь общей заболеваемости с успешностью обучения курсантов различных соматотипов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 4 (48). - С. 182-184.
9. Ирихин Н.В., Журавлев Ю.И., Жернакова Н.И., Чефранова Ж.Ю., Ирихина И.В. Сравнительный анализ объективной и субъективной оценок здоровья студентов в ходе реализации инновационной образовательной программы «Здоровьесбережение». - 2009. - Вестник ТГУ. - № 6(74). - С. 149-153 [xx].
10. Корниенко Д.С., Козлов А.И., Отавина М.Л. Взаимосвязь самооценок здоровья и психологического благополучия у практически здоровых и имеющих хронические заболевания молодых людей. // Гигиена и санитария, 2016. - N 6. - С. 577-581.
11. Алексеев С.Н., Дробот Е.В. Категории жизнестойкости и качества жизни у студентов медицинского ВУЗа в сопряженности с самооценкой здоровья. Земской врач. 2014.- № 2 (23). С. 41-44 [xx].

РАЗДЕЛ 4.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

4.1. ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Котлярова Анна Анатольевна

*ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации
ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
РФ, г. Рязань*

Григорьева Ирина Викторовна

*канд. фармацевт. наук,
доц. кафедры фармакологии с курсом фармации
ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
РФ, г. Рязань*

Щетинина Лариса Геннадиевна

*провизор технолог ГБУ РО "Областная клиническая больница",
РФ, г. Рязань*

Аннотация. Представлен материал анализа цен и стоимости курса лечения лекарственными препаратами, входящими в перечень минимального ассортимента и перечень ЖНВЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ; противовирусные и иммуномодулирующие лекарственные препараты.

Введение. Современный фармацевтический рынок противовирусных лекарственных препаратов предоставляет потребителю достойный выбор и возможность определения критерия для предпочтения.

Огромный выбор в аптечном ассортименте лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ стимулирует фармакоэкономический анализ.

Фармакоэкономическая оценка «затраты-эффективность» получила широкое распространение, как инструмент принятия решений. В данной публикации анализируются цены и стоимость курса лечения лекарственными препаратами, входящими в перечень минимального ассортимента и перечень ЖНВЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. Фармакоэкономический анализ позволяет сделать выводы о доступности для потребителей тех или иных лекарственных препаратов.

Цель исследования: провести фармакоэкономический анализ иммуномодуляторов для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ на основе метода «затраты-эффективность».

Задачи исследования: Определить степень экономической доступности иммуномодуляторов и противовирусных лекарственных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ применительно ассортименту лекарственных препаратов в аптечной организации с учетом средней заработной платы и величины прожиточного минимума на душу населения в Рязанской области.

1. Провести сравнительный анализ стоимости профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у взрослых.

2. Рассчитать коэффициент доступности профилактики и лечения иммуномодуляторами и противовирусными лекарственными препаратами с учетом средней заработной платы в Рязанской области.

3. Рассчитать коэффициент доступности профилактики и лечения иммуномодуляторами и противовирусными лекарственными препаратами с учетом прожиточного минимума в Рязанской области.

Материалы и методы: Для исследования использовались следующие объекты: данные учета и отчетности аптечных организаций, государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) РЛС [2], инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, стандарты медицинской помощи, данные розничных цен иммуномодуляторов и противовирусных лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Рязани и Рязанской области.

В работе использовались следующие методы исследования: сравнительный; товароведческий, фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» [1, 3], фармацевтического менеджмента.

Для расчетов коэффициента доступности (Кд) использовались следующие формулы расчета:

Кд 1= (средняя цена ЛС / средняя заработная плата в Рязанской области)*100;

Кд 2= (средняя цена ЛС / прожиточный минимум в Рязанской области)*100;

Кд 3= (средняя стоимость курса лечения / средняя заработная плата в Рязанской области)*100;

Кд 4= (средняя стоимость курса лечения / прожиточный минимум в Рязанской области)*100;

Кд общ= (Кд 1+ Кд 2+ Кд 3+ Кд 4) / 4

Кд общ. интегральным является показателем, включающий основные параметры, формулирующие степень доступности лекарственных препаратов.

Результаты: Ассортимента иммуномодуляторов и противовирусных лекарственных препаратов из перечня минимального ассортимента и ЖНВЛП на 2018-2019 г., представленных на фармацевтическом рынке Рязани и Рязанской области (Таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительный анализ иммуномодуляторов и противовирусных лекарственных препаратов перечня минимального ассортимента и ЖНВЛП

Торговое наименование	Перечень минимального ассортимента		Перечень ЖНВЛП	
	2018	2019	2018	2019
	Распоряжение правительства РФ от 28.10.2017 № 2323-р	Распоряжение правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р	Распоряжение правительства РФ от 28.10.2017 № 2323-р	Распоряжение правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р
Арбидол, капс. 50, 100 мг	+	+	+	+
Арбидол, таб. п/о 50, 100 мг	+	+	-	-
Арбидол Максимум капс. 200 мг № 10	+	+	+	+
Кагоцел, таб. 12 мг №10	+	+	+	+
Тамифлю, капс. 75 мг №10	+	+	+	+
Ингавирин, капс. 90 мг №7	-	+	+	+

Согласно данным стоимости курса лечения (Таблица 2), не всегда самый дешевый препарат оказывается самым выгодным. Например стоимость препарата Арбидол (МНН: Умифинобир) самая низкая за единицу продукции, но стоимость курса лечения оказалась самой невыгодной для терапии и профилактики. А лечение Ингавирином (МНН: Имидазоллэтанамид пентандиовой кислоты) и Кагоцелом, которые по стоимости занимают промежуточную и низкую категорию, оказывается самым экономически выгодным.

По данным статистики и официальных отчетов на январь 2019 года величина средней заработной платы составила 30208 рублей, а величина прожиточного минимума на душу населения Рязанской области составляет 9474 рубля.

По результатам расчета коэффициента доступности (Кд) удалось сопоставить стоимость курса лечения противовирусными лекарственными препаратами с величиной средней заработной платы и прожиточного минимума на душу населения Рязанской области (Таблица 3).

Таблица 2.

Стоимость лечения иммуномодуляторами и противовирусными лекарственными препаратами перечня минимального ассортимента и ЖНВЛП в Рязанской области

№п/п	Торговое наименование (МНН)	Форма выпуска	Шт. в упаковке/ Упаковок, (шт.) на курс	Цена ЖНВЛП	Стоимость курса лечения
1	Арбидол (Умифинобир)	таб. п/о, 50 мг	10/8(80)	130,42	1043,36
2		таб. п/о, 50 мг	20/4(80)	228,49	913,96
3		капс., 100 мг	10/4(40)	198,72	794,88
4		капс., 100 мг	20/2(40)	397,56	795,12
5		капс., 100 мг	40/1(40)	796,01	796,01
6	Арбидол Максимум (Умифинобир)	капс., 200 мг	10/2(20)	395,56	791,12
7	Кагоцел	таб., 12 мг	10/2(18)	212,90	425,80
8	Тамифлю (Осельтамивир)	капс., 75 мг	10/1(10)	861.74	861.74
9	Ингавирин (Имидазоллэтанамид пентандиовой кислоты)	капс., 90 мг	7/1(7)	417.02	417.02

Таблица 3.

**Расчет коэффициентов доступности противовирусных
лекарственных препаратов перечня минимального ассортимента
и ЖНВЛП в Рязанской области**

№п/п	Торговое наименование (МНН)	Форма выпуска	Кд 1	Кд 2	Кд 3	Кд 4	Кд общ.	Ранг
1	Арбидол (Умифинобир)	таб. п/о, 50 мг №10	0,43	1,38	3,45	11,01	4,07	5
2		таб. п/о, 50 мг №20	0,75	2,41	3,03	9,65	3,96	4
3		капс., 100 мг №10	0,66	2,10	2,63	8,39	3,45	3
4		капс., 100 мг №20	1,32	4,20	2,63	8,39	4,14	7
5		капс., 100 мг № 40	2,64	8,40	2,63	8,40	5,52	8
6	Арбидол Максимум (Умифинобир)	капс., 200 мг №20	1,31	4,18	2,62	8,35	4,12	6
7	Кагоцел	таб., 12 мг №10	0,71	2,25	1,14	4,49	2,22	1
8	Тамифлю (Осельтамивир)	капс., 75 мг №10	2,85	9,10	2,85	9,10	5,98	9
9	Ингавирин (Имидазол- этанамид пентандиовой кислоты)	капс., 90 мг №7	1,38	4,40	1,38	4,40	2,89	2

Обсуждение результатов. Чем меньше значение коэффициента доступности, тем более возрастает возможность потребителя в приобретении данных лекарственных препаратов. При сравнении противовирусных лекарственных препаратов по интегральному показателю Кд общ. лидирующую позицию занимают препараты Кагоцел и Ингавирин (МНН: Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты). Наименее доступный для потребителя является Тамифлю (МНН: Осельтамивир). Но необходимо пояснить, что препарат Тамифлю (МНН: Осельтамивир) имеет доказанную клиническую эффективность в отношении вирусов гриппа [4]. Таким образом, важно отметить, что оценка доступности лекарственного препарата может носить противоречивый характер с эффективностью лечения.

Список литературы:

1. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Р.И. Ягудина [и др.] // Фармакоэкономика: Теория и практика. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 5-15.

2. Регистр лекарственных средств России РЛС – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>.
3. Самощенко И.Ф. Анализ экономической доступности минимального ассортимента аптеки / И.Ф. Самощенко, Н.Ю. Лебедева, Р.Ю. Гаранкина // Ремедиум. – 2016. – №12. – С. 46-50.
4. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа - результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / А.В. Аверьянов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 7-8. – С. 23-30.

ХИМИЯ

РАЗДЕЛ 5.

ХИМИЯ

5.1. КОЛЛОИДНАЯ ХИМИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛЕНОК ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ PbCdS ДЛЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ГОРЮЧИХ ГАЗОВ В ВОЗДУХЕ

Данилов Алексей Михайлович

*аспирант,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
РФ, г. Екатеринбург*

Марков Вячеслав Филиппович

*д-р хим. наук, профессор,
заведующий кафедрой физической и коллоидной химии
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
РФ, г. Екатеринбург*

Работа выполнена в рамках исследования проводимого при поддержке Фонда содействия инновациям (№13051ГУ/2018 «Разработка технологии изготовления химических сенсоров для определения горючих газов в воздухе»).

Аннотация. В статье раскрывается актуальность разработки высокочувствительных датчиков горючих газов. Раскрыта возможность изготовления газочувствительных химических сенсоров из пленок пересыщенных твердых растворов PbCdS, синтезированных методом гидрокимического осаждения.

Ключевые слова: датчик горючих газов; селективность; полупроводниковые пленки.

Детектирование горючих газов в воздушной среде является актуальной и востребованной задачей, как в промышленных отраслях, так и в быту – в газоанализаторах, системах автоматизации котельных, приборах контроля утечки бытового газа и т. д.

Технологический прогресс и повсеместная модернизация промышленности задают высокие требования к ключевым техническим характеристикам газовых датчиков, входящих в состав контрольно-измерительного и диагностического оборудования. Системы детектирования горючих газов в воздушной среде высокоспецифичны и обязывают использовать газовые датчики с все более высокими характеристиками, наиболее важными из которых являются: минимальный порог обнаружения горючего газа, чувствительность материала, конструктивное исполнение и селективность к конкретному горючему газу [1].

Многочисленные исследования, ориентированные на изучение газочувствительных свойств материалов, приобрели весомое значение в период автоматизации производственных предприятий. Был разработан инновационный по своим ключевым характеристикам газочувствительный материал, на основе полупроводниковых пленок твердых растворов PbCdS. Применение данного материала позволит упростить конструкцию газочувствительного датчика за счет отсутствия необходимости установки нагревательного элемента, что требуют наиболее распространенные в настоящее время термокаталитические датчики.

Ключевыми техническими характеристиками современных газочувствительных датчиков являются минимальный порог обнаружения частиц детектируемого газа в окружающей воздушной смеси, селективность к определенному газу и время восстановления регистрируемого параметра до начальных значений после прекращения контакта с газом.

Поиск условий осаждения производился с применением имитационного компьютерного моделирования. По найденным рецептурам был произведен синтез полупроводниковых пленок PbCdS и проведена первичная оценка функциональных характеристик. В результате была установлена чувствительность к метану, пропану и бутану.

Синтезированные и подготовленные образцы пересыщенных твердых растворов PbCdS различной толщины и фазового состава были подвергнуты процедуре первичной аттестации функциональных свойств, которая проходила в два этапа. На первом замерялось падение сопротивления материала при помещении в воздушную смесь с определенной концентрацией горючего газа, на втором, образец возвращался в инертную воздушную среду (не содержащую детектируемый компонент) и определялось время, необходимое для возвращения характеристик в исходное состояние.

Для регистрации значений сопротивления материала в зависимости от наличия в составе окружающей воздушной смеси горючих газов была аттестована серия пленок PbCdS толщиной 500 нм со степенью замещения 1-20 мол.%. Было проведено измерение падения сопротивления при помещении в воздушную смесь с содержанием газа-аналита 3000 ppm. В качестве газа-аналита использовались метан, пропан и бутан. График изменения сопротивления материала в присутствии газа от степени пересыщения приведен на рисунке 1.

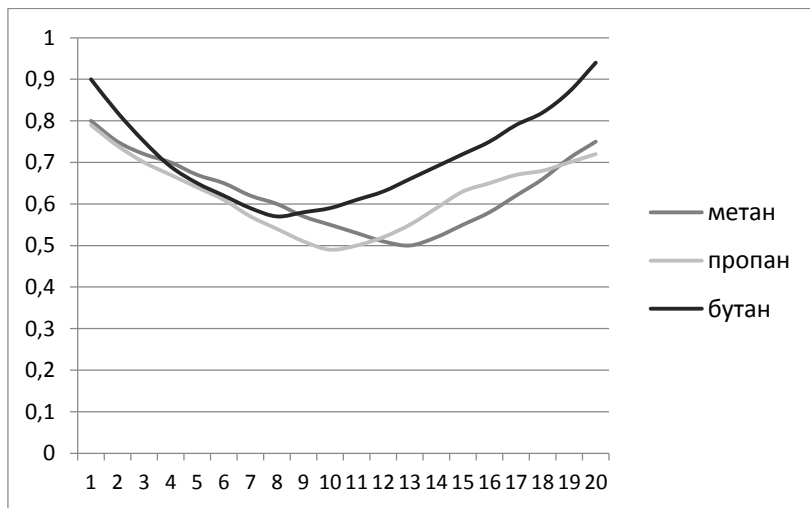


Рисунок 1. Падение сопротивления пленок PbCdS от степени пересыщения в присутствии различных горючих газов

Чувствительность материала к горючим газам оценивается по величине изменения сопротивления. Из полученных данных видно, что наибольшей чувствительностью обладают твердые растворы со степенью пересыщения от 7 до 13 мол.%, оптимальная величина зависит от газа-аналита и приведена в таблице 1.

Для возможности использования данного материала в качестве чувствительного элемента в газочувствительном датчике была проведена оценка времени возвращения измеряемых характеристик к первоначальным значениям после прекращения «контакта» с определяемым газом.

Таблица 1.

**Оптимальная степень пересыщения PbCdS
для детектирования определенного горючего газа**

Газ	Степень пересыщения, мол.%. .
Метан	13
Пропан	10
Бутан	8

Необходимо отметить, что детектирование горючего газа основывается на процессах, которые происходят в поверхностном слое пленке [2]. Именно этот факт объясняет столь небольшую разницу, как во времени реакции, так и во времени восстановления: увеличение толщины пленки на 75% приводит к росту времени восстановления от 8 до 16%. Средний показатель времени восстановления сопротивления R_T до исходного значения – 28.9 секунд. Время восстановления практически не зависит от типа газа-аналита. Наглядно эти данные представлены на рисунках 2-3.

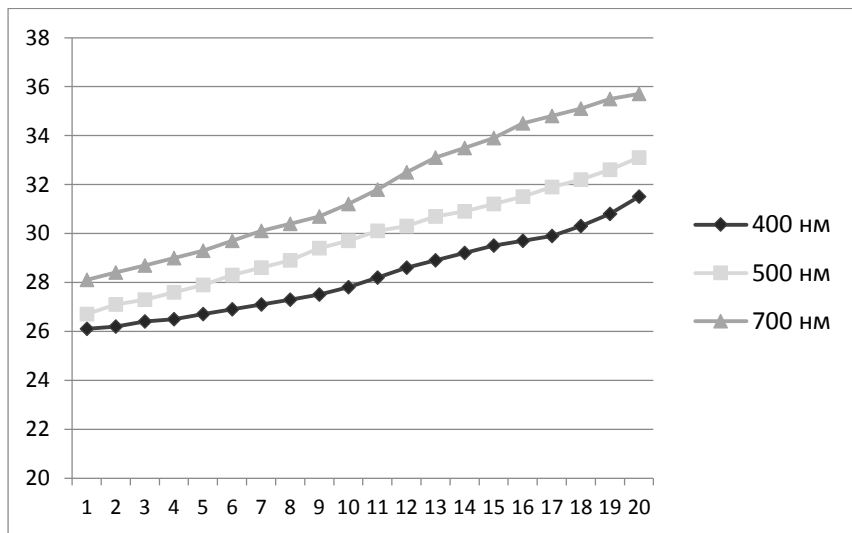


Рисунок 2. Зависимость времени восстановления исходного сопротивления пленок PbCdS различной толщины от степени пересыщения

С ростом вхождения замещающего компонента в состав твердого раствора происходит увеличение времени отклика, что объясняется метастабильностью самой структуры изучаемого материала в пересыщенном состоянии.

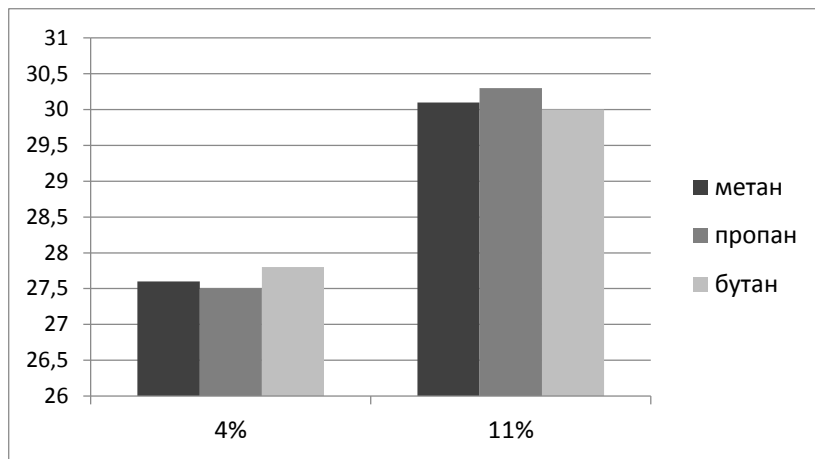


Рисунок 3. Зависимость времени восстановления исходного сопротивления пленок PbCdS (500нм) разного фазового состава от присутствующего газа

Продемонстрированные результаты однозначно подтверждают возможность изготовления газочувствительных химических сенсоров из пленок пересыщенных твердых растворов PbCdS, синтезированных методом гидрохимического осаждения. Минимальный порог обнаружения горючих газов соответствуют существующим мировым аналогам, а отсутствие необходимости монтажа нагревательного элемента снизит себестоимость и упростит конструктивные особенности разрабатываемых датчиков.

Список литературы:

1. Мясников И.А., Сухарев В.Я., Куприянов Л.Ю. Полупроводниковые сенсоры в физико-химических исследованиях. – М.: Наука, 1991. – 327 с.
2. Волькенштейн Ф.Ф. Электронные процессы на поверхности полупроводников при хемосорбции. – М.: Наука, 1987. – 432 с.

**IN VITRO ТЕСТИРОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ НАНОБИОКОМПОЗИТОВ
ЭЛЕМЕНТНОГО СЕЛЕНА НА ОСНОВЕ
ПОЛИСАХАРИДНОЙ МАТРИЦЫ К-КАРРАГИНАНА**

Лесничая Марина Владимировна

*канд. хим. наук,
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
РФ, г. Иркутск*

Сухов Борис Геннадьевич

*канд. хим. наук,
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
РФ, г. Иркутск*

Трофимов Борис Александрович

*академик РАН, д-р хим. наук, профессор,
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
РФ, г. Иркутск*

**IN VITRO TESTING OF THE ANTIRADICAL ACTIVITY OF
ELEMENTAL SELENIUM NANOBIOCOMPOSITES BASED
ON THE K-CARRAGEENAN POLYSACCHARIDE MATRIX**

Marina Lesnichaya

*candidate of chemical Sciences,
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences,
Russia, Irkutsk*

Boris Sukhov

*candidate of chemical Sciences,
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences,
Russia, Irkutsk*

Boris Trofimov

*Academician of the Russian Academy of Sciences,
Doctor of Chemistry, Professor,
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry,
Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
Russia, Irkutsk*

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского
научного фонда (грант № 18-75-00080).*

Аннотация. Наноконпозиты элементного селена синтезированы с использованием стабилизирующей способности природного полисахарида к-каррагинана. Состав и строение полученных наноконпозитов охарактеризованы современными физико-химическими методами. Детально охарактеризована их антирадикальная активность с привлечением модельной липофильной радикальной системы ДФПГ.

Abstract. Elemental selenium nanocomposites were synthesized using the stabilizing ability of the natural k-carrageenan polysaccharide. The composition and structure of the obtained nanocomposites are characterized by modern physicochemical methods. Their antiradical activity has been described in detail with the involvement of the model lipophilic DPPH· radical system.

Ключевые слова: наноконпозиты; селен; антиоксиданты.

Keyword: nanocomposites; selenium; antiradical activity.

Селен является одним из важнейших элементов необходимых для нормального функционирования животного организма. Он входит в состав ряда незаменимых селенопротеинов, выполняющих в организме целый комплекс жизненно-важных функций, среди которых особую важность имеет функция антиоксидантной защиты клеток от действия ряда агрессивно направленных свободных радикалов [1, 2]. При этом животный организм крайне чувствителен к нарушению гомеостаза селена, реагируя на его дефицит развитием целого ряда заболеваний, таких как экссудативный диатез, некроз печени, болезни Кешана и Кашина-Бека в основе которых лежит нарушение механизмов нейтрализации свободнорадикальных процессов происходящих в клетках и инициирование различных клеточных и геномных нарушений [3]. Вследствие этого, мероприятия по профилактике селенодефицита являются чрезвычайно актуальными. Среди известных средств, применяемых для восполнения недостатка селена в организме, наиболее распространены такие соединения как селенит и селенат натрия, а также селенометионин. Однако высокая токсичность неорганических

форм селена, а также чрезвычайно высокая реакционная способность селенометионина и других органических соединений селена, приводящая к повреждению клеток лимитирует возможность их биологического применения и стимулирует поиск менее токсичных источников селена. В качестве альтернативы на сегодняшний день представляется возможным использование наночастиц элементарного селена (Se^0NPs), которые, согласно ряду исследований обладают низкой токсичностью, по сравнению с другими формами селена, наряду с высокой биологической, в частности чрезвычайно важной антиоксидантной активностью [4, 5].

В данной работе представлены результаты по созданию и характеристике состава и строения гибридных нанокompозитов содержащих в своем составе наночастицы элементарного селена стабилизированные природным водорастворимым полисахаридом каррагинаном (к-КГ) с последующей детальной оценкой их антиоксидантной активности в отношении свободного радикала ДФПГ.

Синтез нанокompозитов селена, содержащих 0.3-1.5 % Se^0 осуществлен в результате окисления в водном растворе (к-КГ) предварительно полученных селенид-анионов, генерируемых восстановлением товарного элементарного селена гидразингидратом в щелочной среде в инертной атмосфере. Выход нанокompозитов варьировался от 87 до 97 %.

Согласно данным просвечивающей электронной микроскопии нанокompозиты формируются в виде наночастиц приблизительно сферической формы диспергированных в полисахаридной матрице (к-КГ). Установлено, что увеличение количественного содержания селена в составе нанокompозитов с 0.3 до 1.5 % приводит к росту среднего размера формирующихся Se^0NPs с 4.6 нм до 11 нм соответственно, а также уширению их дисперсного распределения. Дифрактограммы полученных нанокompозитов характеризуются отсутствием четко разрешимых рефлексов и полностью повторяют дифрактограмму к-КГ, свидетельствуя о формировании в процессе синтеза наночастиц аморфного селена.

Для оценки общей антирадикальной активности полученных Se^0 -содержащих нанокompозитов нами использован доступный свободный радикал ДФПГ. В качестве контроля нами использованы водные растворы известного антиоксиданта, применяемого в биомедицине – аскорбиновой кислоты, а также исходный полисахарид к-КГ. В экспериментах по изучению повреждающего действия синтезированных нанокompозитов на свободный радикал ДФПГ установлено, что исходный к-КГ в интервале концентраций 0.25-9.0 мг/мл практически не оказывает на него ингибирующего влияния. Его антирадикальная активность в отношении ДФПГ не превышала 1.9 %, что характеризует его как вещество с крайне низкой антирадикальной активностью.

Тогда как нанокompозиты $Se^0/k-KГ$ в тех же концентрациях проявили выраженное антирадикальное действие (до 50 %). Увеличение количественного содержания Se^0NPs в составе нанокompозитов с 0.3 до 1.5 % сопровождалось снижением величины $IC_{ДФПГ}$ с 9.3 до 4.7 мг/мл, что подтверждает непосредственное участие Se в реакциях ингибирования DPPH (Рис. 1). Антирадикальная активность аскорбиновой кислоты, используемой нами в качестве стандарта, в тех же концентрациях является более высокой и составила 95.4-96.7 %. В связи с определяющим влиянием Se^0NPs в составе тестируемых нанокompозитов на величину антиоксидантной активности и, учитывая небольшое содержание селена в составе нанокompозита (0.3-1.5 %), а также итоговое соотношение молей субстрата и свободного радикала ДФПГ можно заключить, что обнаруженные величины антиоксидантной активности полученных нанокompозитов сопоставимы с таковыми для известного антиоксиданта – аскорбиновой кислоты. Так, обнаружено, что для 50 % нейтрализации $3.8 \cdot 10^{-7}$ моль ДФПГ достаточно $3.5-10.3 \cdot 10^{-7}$ моль Se^0 , то есть данные величины хорошо соотносятся с $IC_{50\%}$ для аскорбиновой кислоты ($9 \cdot 10^{-7}$ моль)

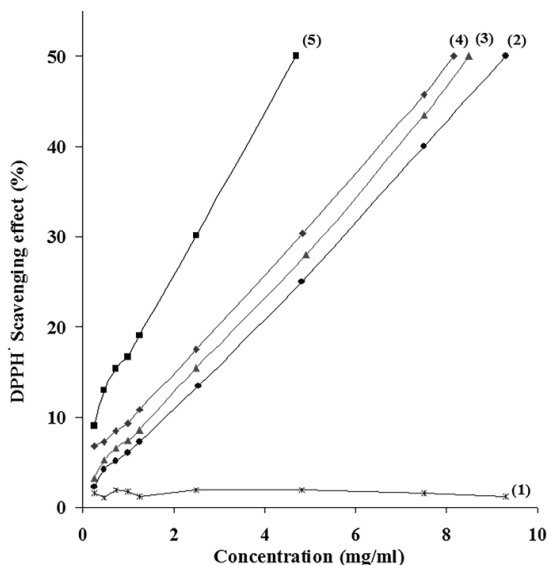


Рисунок 1. Концентрационная зависимость величины антиоксидантной активности против свободных радикалов ДФПГ исходного к-КГ - (1) и Se^0 -содержащих нанокompозитов: (2) - 0.3 % Se; (3) - 0.6 % Se; (4) - 1 % Se; (5) - 1.5 % Se

В основе антиоксидантного действия композитов Se⁰/κ-КТ предположительно лежит способность селена легко выступать в роли акцептора электрона (в случае реакций одноэлектронного переноса), а также участвовать в окислительно-восстановительных реакциях [6]. При этом большая удельная поверхность наночастиц малого размера характеризуется повышенным количеством активных сайтов связывания на поверхности наночастицы селена, реагирующих со свободными радикалами и нейтрализующих их. Это в совокупности с полученными результатами свидетельствует о выраженной размер-зависимой антиоксидантной активности Se⁰NPs.

Список литературы:

1. Mangiapane E., Pessione A., Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems // *Current Protein and Peptide Science*. 2014. V. 15. № 6. P. 598-607.
2. Barciela J., Herrero Latorre C., García-Martín S., Peña R.M. A brief study of the role of Selenium as antioxidant // *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*. 2008. V. 7. № 7. P. 3151-3155.
3. Amini S., Mahabadi V. Selenium nanoparticles role in organ systems functionality and disorder // *Nanomed Res J*. 2018. V. 3. № 3. P. 117-124.
4. Hu C.H., Li Y.L., Xiong L., Zhang H.M., Song J., Xia M.S. Comparative effects of nano elemental selenium and sodium selenite on selenium retention in broiler chickens // *Anim Feed Sci Technol*. 2012. V. 177. № 3. P. 204-210.
5. Hosnedlova B., Kepinska M., Skalickova S., Fernandez C.et. al. Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review // *Int J Nanomedicine*. 2018. V. 10. № 13. P. 2107-2128.
6. Reich H.J., Hondal R.J. Why Nature Chose Selenium // *ACS Chem. Biol*. 2016. V. 11. P. 821-841.

5.2. МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

ДИЗАЙН НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ИОННОГО КАНАЛА M2 ВИРУСА ГРИППА НА ОСНОВЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ КАРКАСНОЙ СТРУКТУРЫ

Ширяев Вадим Андреевич

канд. хим. наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»,
РФ, г. Самара

Баймуратов Марат Рамильевич

канд. хим. наук, ст. науч. сотр.,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»,
РФ, г. Самара

Некрасова Мария Андреевна

магистрант, инженер,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»,
РФ, г. Самара

Леонова Марина Валентиновна

канд. хим. наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»,
РФ, г. Самара

Климочкин Юрий Николаевич

д-р хим. наук, заведующий кафедрой,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»,
РФ, г. Самара

DESIGN OF NEW POTENTIAL INHIBITORS OF THE INFLUENZA M2 ION CHANNEL BASED ON UNSATURATED CAGE COMPOUNDS

Vadim Shiryaev

*PhD, associate Professor,
Samara State Technical University,
Russia, Samara*

Marat Baimuratov

*PhD, senior researcher,
Samara State Technical University,
Russia, Samara*

Maria Nekrasova

*PhD, master's degree student,
Samara State Technical University,
Russia, Samara*

Marina Leonova

*PhD, associate Professor,
Samara State Technical University,
Russia, Samara*

Yuri Klimochkin

*Doctor of Chemical Sciences,
Head of the Department of Organic Chemistry,
Samara State Technical University,
Russia, Samara*

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ 18-33-00994 мол_а).

Аннотация. Соединения полиэдрической структуры, в том числе производные адамантана являются веществами широкого спектра противовирусной активности в отношении ряда вирусов из различных семейств (таксономических групп). Кроме того, перспективными для создания противовирусных препаратов, эффективных для терапии вирусных инфекций, являются препараты на основе гетероциклических соединений, содержащих каркасный фрагмент и соединения полиэдрической структуры. Создана библиотека из 100 виртуальных соединений-кандидатов на основе субстратов каркасной структуры. Проведена

оценка связывания потенциальных биологически активных соединений полиэдрической структуры с ионными каналами M2WT, M2S31N и M2V27A вируса гриппа с помощью молекулярного докинга. На основе данных молекулярного докинга было выявлено 6 наиболее перспективных структур – винилдигидрофураны, дигидробензодиазочин, дигидробензодиоксочин и бензоксазоцин адамантанового ряда.

Abstract. The compounds of the polyhedral structure, including adamantane derivatives, are substances of a wide spectrum of antiviral activity against a number of viruses from different families (taxonomic groups). In addition, promising for the creation of antiviral drugs that are effective for the treatment of viral infections are drugs based on heterocyclic compounds containing a cage fragment and compounds of polyhedral structure. A library of 100 virtual candidate-compounds based on cage structure substrates was created. The binding of potential biologically active compounds of the polyhedral structure with ion channels M2WT, M2S31N and M2V27A of the influenza virus using molecular docking was evaluated. Based on molecular docking data, 6 of the most promising structures were identified - vinyl dihydrofurans, dihydrobenzodiazocine, dihydrobenzodioxocine, and benzoxazocine of the adamantane series.

Ключевые слова: каркасные соединения; противовирусная активность; молекулярный докинг; ионный канал M2; адамантан; аллильные субстраты.

Keywords: cage compounds; antiviral activity; molecular docking; M2 ion channel; adamantane; allyl substrates.

За последние десятилетия наблюдается значительное увеличение числа противовирусных препаратов, терапевтически ценных для лечения угрожающих жизни или приносящих значительный ущерб здоровью населения заболеваний вирусной этиологии. Эти сравнительно недавние достижения связаны с развитием молекулярной биологии, техническим прорывом в культивировании многих вирусов в лаборатории и идентификацией вирусных ферментов [1]. Однако склонность вирусов к мутациям с образованием новых форм, а также отсутствие до настоящего времени эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики значительной части вирусных инфекций диктует необходимость постоянного поиска новых противовирусных соединений.

Повышенный интерес к каркасным соединениям как анти-вирусным агентам связан с особенностями пространственного строения производных этого класса, высокой липофильностью и жесткостью углеводородного каркаса, что позволяет легко проникать этим соединениям через липидный слой биологических мембран [2, 3]. Анализ

циклических фрагментов, входящих в структуру одобренных к применению лекарственных препаратов, показал, что из 100 наиболее часто встречающихся кольцевых систем в молекулах лекарственных средств адамантан занимает 50-е место [4].

В последнее время существенно возросло количество научных публикаций и обзоров зарубежных и российских исследователей, посвященных медицинской химии каркасных соединений [3, 5-13], в том числе и антивирусным свойствам. Каркасные соединения оказались активными в отношении очень широкого спектра РНК- и ДНК-геномных вирусов [14]: гриппа, парагриппа, саркомы птиц, бешенства, герпеса, табачной мозаики, гепатита, аденовирусов, риновирусов, ортопоксвирусов, вируса болезни Ньюкасла, РС-вируса, вирусов везикулярного стоматита, ЕСНО-6, полиомиелита, Коксаки, вирусов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и др.

В настоящее время все чаще используется направленный поиск ингибиторов, действующих на заранее определенную биомишень. Для этих целей наиболее эффективным подходом является метод виртуального скрининга, в том числе молекулярный докинг, который позволяет провести оценку связывания виртуальной структуры с молекулой белка. Располагая структурной информацией, можно с помощью методов молекулярного докинга моделировать геометрию координации химических соединений в активных центрах белков и рассчитать специфичность их воздействия по отношению к известной белковой мишени.

Для успешного поиска новых соединений, обладающих заданными свойствами, и предсказания селективности низкомолекулярных ингибиторов был проведен досинтетический анализ библиотеки каркасных структур, различающихся расположением и комбинацией функциональных групп в боковой цепи, а также наличием или отсутствием ароматических, или гетероароматических фрагментов. Структуры были предложены на основании анализа литературных данных, в том числе по структурному сходству с известными активными соединениями. Для проведения оценки связывания потенциальных биологически активных веществ с ионными каналами M2-S31N и M2-V27A, а также ионного канала «дикого» типа M2-WT были использованы ранее полученные модели [15].

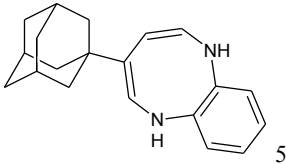
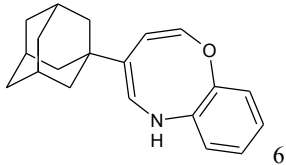
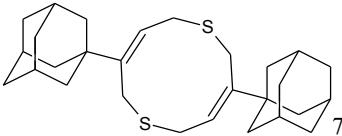
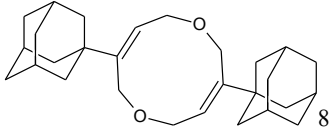
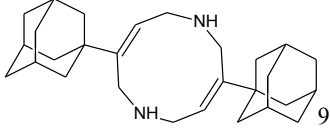
Оценка связывания потенциальных биологически активных соединений полиэдрической структуры с ионными каналами производилась при помощи молекулярного докинга в программе AutoDock Vina. Были определены значения свободных энергий связывания для всех структур и в результате найдены 6 лигандов, которые показали сильное взаимодействие с ионными каналами всех типов и 3 соединения, показавшие высокую ингибирующую активность только в отношении мутантного ионного канала M2V27A (Таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1.

**Структуры, показавшие наименьшие свободные энергии
связывания с ионными каналами M2-WT, M2-S31N и M2-V27A
в ходе молекулярного докинга 1-20⁵ и 21-23⁶⁸**

Структура	M2-WT	M2-S31N	M2-V27A
	Энергия связывания, ккал/мол		
<p>1</p>	-10,26	-9,24	-9,92
<p>2</p>	-10,19	-9,49	-9,81
<p>3</p>	-10,29	-9,65	-9,85
<p>4</p>	-9,99	-8,84	-9,57

Окончание таблицы 1.

Структура	M2-WT	M2-S31N	M2-V27A
	Энергия связывания, ккал/мол		
 5	-10,05	-9,43	-9,82
 6	-10,06	-9,27	-9,83
 7	-6,92	-4,93	-10,44
 8	-8,5	-8,25	-10,57
 9	-7,48	-5,79	-11,36

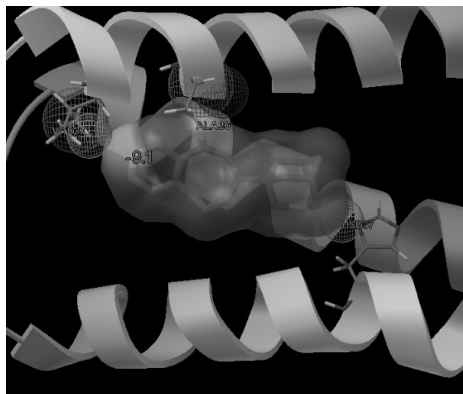


Рисунок 1. Комплекс оксазепина 6 с ионным каналом вируса гриппа дикого типа

Заключение. Таким образом, заметная активность каркасных соединений в отношении вируса гриппа, показанная при помощи молекулярного докинга дает возможность считать, что важный вклад вносит полициклический каркас. Также, следует отметить, что перспективными ингибиторами вируса гриппа являются 8-ми и 10-ти членные гетероциклы содержащие 1 или 2 адамантановых фрагмента, а также различные винилдигидрофураны адамантанового ряда.

Список литературы:

1. Littler E., Oberg B. Achievements and Challenges in Antiviral Drug Discovery // Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2005, V. 16. I.3, page(s): 155-168.
2. Geldenhuys W.J., Malan S.F., Bloomquist J.R., Marchand A.P., Van der Schyf C.J. Pharmacology and structure- activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: A focus on pentacycloundecane derivatives // Med. Res. Rev., 2005. V. 25(1), 21-48.
3. J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd The many faces of the adamantyl group in drug design // Eur.J. Med. Chem., 2011, V. 46, I. 6. P. 1949-1963.
4. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. Rings in Drugs // J. Med.Chem. 2014, 57 (14), P. 5845–5859.
5. Tran L., Choi S.B., Al-Najjar B.O., Yusuf M., Wahab H.A., L. Le, Discovery of potential M2 channel inhibitors based on the amantadine scaffold via virtual screening and pharmacophore modeling // Molecules, 2011, V. 16. I.12. P. 10227-10255.
6. Oliver D.W., Malan S.F. Medicinal chemistry of polycyclic cage compounds in drug discovery research // Med. Chem. Res. 2008. V.17. P. 137-151.

7. Duque M.D., Torres E., Valverde E., Barniol M., Guardiola S., Rey M., Vázquez S. Inhibitors of the M2 channel of influenza A virus // *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2011, Chapter 2, p. 35-64. Editor: Diego Muñoz-Torrero.
8. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives // *Chem. Rev.* 2013, 113 (5), P. 3516-3604.
9. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses // *Nature reviews Drug Discovery*, 2006, 5. P 1015–1025.
10. De Clercq E., Neyts J. Avian influenza A (H5N1) infection: targets and strategies for chemotherapeutic intervention // *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2007, 28(6), 280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.04.005>
11. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана // *Хим.-фарм. журн.*, 2000, Т. 34, № 1, С. 3-9.
12. Lamoureux G., Artavia G. Use of the Adamantane Structure in Medicinal Chemistry // *Curr. Med. Chem.*, 2010, 17(26), P. 2967-2978.
13. Joubert J., Geldenhuys W.J., Van der Schyf C.J., Oliver D.W., Kruger H.G, Govender T., Malan S.F. Polycyclic Cage Structures as Lipophilic Scaffolds for Neuroactive Drugs // *Chem.Med.Chem.*, 2012, 7(3), P. 375-384.
14. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. – Волгоград, 2001. 320 с.
15. Klimochkin Yu N., Shiryaev V.A., Petrov P.V., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Design of broad-spectrum inhibitors of influenza A virus M2 proton channels: A molecular modeling approach // *Current Computer-Aided Drug Design*, 2016, 12(2), P. 154-164.

5.3. ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СИНТЕЗ ИНДОЛОВ И ХИНОЛИНОВ БИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВОГО РЯДА

Шанюк Игорь Андреевич

*студент,
ФГБОУ ВО Самарский государственный университет,
РФ, г. Самара*

Ширяев Вадим Андреевич

*канд. хим. наук, доцент,
ФГБОУ ВО Самарский государственный университет,
РФ, г. Самара*

SYNTHESIS OF INDOLES AND CHINOLENES OF BICYCLO[3.3.1]NONANE SERIES

Igor Shanyuk

*student,
Samara state technical university,
Russia, Samara*

Vadim Shiryayev

*PhD, docent,
Samara state technical university,
Russia, Samara*

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ 16-43-630823 p_a).

Аннотация. Производные бицикло[3.3.1]нонана, содержащие конденсированные фрагменты индола и хинолина являются потенциальными ингибиторами ацетилхолинэстеразы, а также вирусных ионных каналов. Ряд 6,7-сочлененных бицикло[3.3.1]нонанов синтезирован на основе реакций 7-оксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты. Структура новых соединений доказана при помощи ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Abstract. Derivatives of bicyclo[3.3.1]nonane, containing condensed fragments of indole and quinolone are potential inhibitors of acetylcholinesterase and viral ion channels. A series of 6,7 conjugated bicyclo[3.3.1]nonanes are synthesized basing on reactions of 7-oxobicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid. The structure of newly synthesized compounds was established by NMR spectroscopy and mass-spectrometry.

Ключевые слова: Бицикло[3.3.1]нонан; хинолины; индолы; синтез.
Keywords: Bicyclo[3.3.1]nonanes; quinolones; indoles; synthesis.

Конденсированные гетероциклические соединения, в частности, хинолины и индолы, содержащие каркасные фрагменты, представляют интерес в химии лекарственных средств по причине их биологической активности. Такрин является обратимым ингибитором холинэстеразы и некоторое время применялся для терапии болезни Альцгеймера, но был снят с производства из-за наличия большого числа побочных эффектов [1].

Также следует упомянуть аналоги Такрина – Гуприн X и Гиперзин А, которые в настоящее время проходят клинические испытания для лечения болезни Альцгеймера [2, 3].

Производные хинолина, содержащие каркасные фрагменты, широко используются в фармацевтической промышленности в качестве противовирусных, антибактериальных, противоопухолевых, противовоспалительных и кардиотонических средств [4].

Для синтеза целевых соединений 7-оксобичило[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота была синтезирована по известным методикам [5-7].

Индолы **3a-d** были синтезированы по методу Фишера из соответствующих фенилгидразинов **2a-d** (Рисунок 1). Реакция проходила при кипячении смеси исходных реагентов в ледяной уксусной кислоте в течении 4 ч, причем выходы продуктов достигали 84 %.

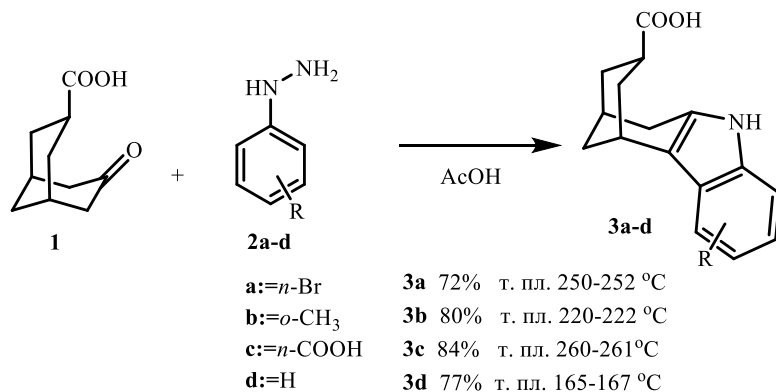


Рисунок 1. Синтез индолов, конденсированных с фрагментом бицикло[3.3.1]нонана

Для синтеза производных хнолина **5a-c** использовалась реакция Пфитцингера, в качестве исходных соединений были взяты соответствующие изатины **4a-c** (Рисунок 2).

Синтез проводился в этаноле в присутствии гидроксида калия при кипячении в течение 9 часов, выходы продуктов достигали 65%.

Строение полученных соединений подтверждалось ЯМР и масс-спектрами.

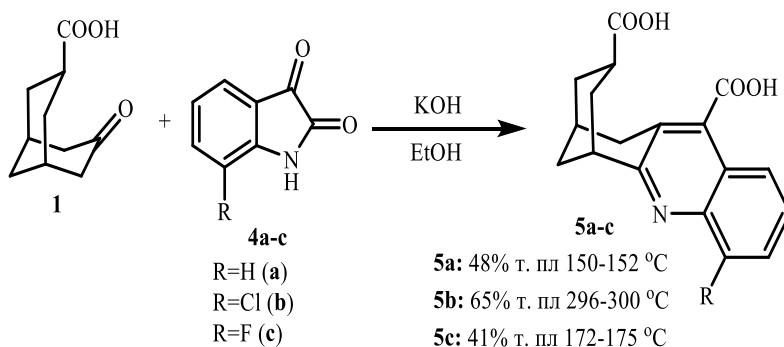


Рисунок 2. Синтез хинолинов, конденсированных с фрагментом бицикло[3.3.1]нонана

Список литературы:

1. Hammel P, Larrey D, Bernuau J, Kalafat M, Fréneaux E, Babany G, Degott C, et al. Acute hepatitis after tetrahydroaminoacridine administration for Alzheimer's disease // *J Clin Gastroenterol.* – 1990. V. 12 – P 329-331.
2. Ma X., Gang D.R. In vitro production of huperzine A, a promising drug candidate for Alzheimer's disease // *Phytochemistry.* – 2008. – V. 69. № 10. – P. 2022-2028.
3. Mezeiova E., Korabecny J., Sepsova V., Hrabanova M., Jost P. et. al, Development of 2-Methoxyhuprine as Novel Lead for Alzheimer's Disease Therapy // *Molecules* – 2017. – V. 22 – P 1265.
4. David E., Pellet-Roasting S., Lemaire M. Heck-like coupling and Pictet-Spengler reaction for the synthesis of benzothieno[3,2-*c*]quinolines // *Tetrahedron* – 2007. – V. 63 – P. 8999-9006.
5. Banister S.D., Yoo D.T., Chua S.W., Cui J., Mach R.H., Kassiou M. *N*-arylalkyl-2-azaadamantanes as cage-expanded polycarbocyclic sigma (σ) receptor ligands // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – № 18. – P. 5289-5292.
6. El Garah F.B., He-Long Wong M., Amewu R.K., Muangnoicharoen S., Maggs J.L., Stigliani J-L., Park B.K., Chadwick J., Ward S.A., O'Neill P.M. Comparison of the reactivity of antimalarial 1,2,4,5-tetraoxanes with 1,2,4-trioxolanes in the presence of ferrous Iron salts, heme, and ferrous iron salts/phosphatidylcholine // *J. Med. Chem.* – 2011. – V.54. №19. – P.6443-6455.
7. Renzoni G., Borden W. Synthesis of 7-carboxytricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-ol // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – № 26. – P.5231-5236.

5.4. ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

РАЗРАБОТКА ONE-POT ПРОЦЕДУРЫ ПОЛУЧЕНИЯ СИММЕТРИЧНЫХ ЗАЩИЩЕННЫХ И СВОБОДНЫХ БИС(А-АМИНО)ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ

Стариков Андрей Сергеевич

аспирант

*Институт Физиологически Активных Веществ РАН,
РФ, г. Черноголовка*

Винюков Алексей Владимирович

научный сотрудник, канд. хим. наук,

*Институт Физиологически Активных Веществ РАН,
Институт Проблем Химической Физики РАН,
РФ, г. Черноголовка*

Бородачев Алексей Владимирович

мл. науч. сотр.

*Институт Физиологически Активных Веществ РАН,
РФ, г. Черноголовка*

Полианчик Даниил Евгеньевич

мл. науч. сотр.

*Институт Физиологически Активных Веществ РАН,
РФ, г. Черноголовка*

DEVELOPMENT OF ONE-POT PROCEDURES FOR OBTAINING SYMMETRIC PROTECTED AND NON-PROTECTED PHOSPHINIC ACID AND MODELING OF THEIR PROPERTIES

Andrey Starikov

graduate student

*Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
Russia, Chernogolovka*

Alexey Vinyukov

*Researcher, Cand. chemical sciences,
Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
The Institute of Problems of Chemical Physics RAS,
Russia, Chernogolovka*

Alexey Borodachev

*Junior Researcher
Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
Russia, Chernogolovka*

Daniil Polianchik

*Junior Researcher
Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
Russia, Chernogolovka,*

*Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ
№ 18-33-00643 и 18-03-01123.*

Аннотация. Изучение и терапия ВИЧ в настоящее время является одной из приоритетных задач для современной медицины. В связи с чем, поиск новых физиологически активных веществ и удобных процедур для их получения является одним из самых важных направлений для органической химии. Бис(α -аминоалкил)фосфиновые кислоты симметричного строения, как известно, являются эффективными ингибиторами ВИЧ-1 протеазы, а также полупродуктами для получения ряда непептидных аналогов ингибитора ВИЧ-1 протеазы циклического строения. Однако, на данный момент не существует удобной процедуры для их получения. Настоящая работа направлена на разработку методики двойного амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений и удобной one-pot процедуры получения бис(α -аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения, являющихся потенциальными ингибиторами ВИЧ-1 протеазы.

Abstract. The study and treatment of HIV is currently one of the priority problems of modern medicine. Therefore, the search for new physiologically active compounds, and convenient procedures to obtain them is one of the most important areas in organic chemistry. Bis(α -aminoalkyl)phosphinic acid symmetrical structure, as is known, are effective inhibitors of HIV-1 protease, as well as intermediates for a number of non-peptide analogues of the inhibitor of HIV-1 protease with cyclic structure. However, at the moment there is no convenient procedure to obtain them. The present

work aims to develop a convenient one-pot procedures for obtaining bis(α -aminoalkyl)phosphinic acid symmetrical structure, which are inhibitors of HIV-1 protease.

Ключевые слова: ингибиторы ВИЧ-1 протеазы; амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений; фосфиновые кислоты; двойное амидоалкилирование.

Keywords: inhibitors of HIV-1 protease; amidoalkylation of hydrophosphoryl compounds; phosphinic acid; double amidoalkylation.

Изучение и терапия ВИЧ в настоящее время является одной из приоритетных задач для современной медицины. В связи с чем, поиск новых физиологически активных веществ и удобных процедур для их получения является одним из самых важных направлений для органической химии. Не так давно стало известно о том, что симметричные бис(α -аминоалкил)фосфиновые кислоты могут быть использованы как сами по себе, так и в качестве полупродуктов, как непептидные аналоги ингибитора ВИЧ-1 протеазы. Однако на данный момент не существует удобной процедуры для их получения. В связи с чем, работа, в рамках настоящего проекта, направлена на разработку новой удобной one-pot процедуры синтеза симметричных N-защищенных бис(α -аминоалкил)фосфиновых кислот и их дальнейшая циклизация. Кроме того, анализ литературы показал, что сведения по двойному амидоалкилированию гидрофосфорильных соединений с получением C2-симметричных фосфиновых кислот, практически отсутствуют. Получение бис(α -аминоалкил)фосфиновых кислот ранее достигалось посредством сложных многостадийных процедур синтеза. В связи с чем, в настоящее время актуальной становится разработка новых более удобных и дешевых процедур синтеза бис(α -аминоалкил)фосфиновых кислот, которые в свою очередь могут быть использованы как непептидные аналоги ингибитора ВИЧ-1 протеазы [1-5].

На данный момент существует целый ряд ингибиторов ВИЧ-1 протеазы (индинавир, саквинавир), рекомендованных к использованию при терапии ВИЧ. Механизм их действия заключается во встраивании в активный участок фермента, препятствуя тем самым расщеплению полипротеина Gag-Pol на отдельные белки и последующему созреванию вирусных частиц, которые становятся не способны заражать новые клетки. Научная группа Гробельного смогла показать, что фосфиновые кислотные изостеры гексапептидов являются мощными ингибиторами протеазы ВИЧ [1]. Одним из известных классов ингибиторов протеазы являются C2-симметричные ингибиторы ВИЧ-протеазы типа 1a, 1b [2-4] и 1c [5] (Рисунок 1).

Конкретной фундаментальной задачей настоящей работы являлась разработка универсальной one-pot процедуры двойного амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, позволяющей построить две фосфор-углеродных связи с сохранением защитных групп при атоме азота. Данная процедура позволит осуществить синтез N-защищенных бис(α-аминоалкил)фосфиновых кислот, являющихся фосфиновыми биоизостерными аналогами ингибитора ВИЧ-1 протеазы, путем двойного амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, а их дальнейшая циклизация, позволит получить ряд непептидных циклических аналогов ингибитора ВИЧ-1 протеазы.

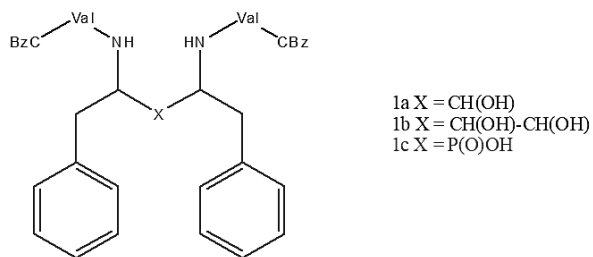


Рисунок 1. Ингибиторы ВИЧ-1 протеазы

На первой стадии представленной работы мы использовали данные исследований трехкомпонентной карбаматной версии реакции Кабачника-Филдса, проведенных ранее в нашей лаборатории [6-8], для создания удобной одностадийной процедуры двойного амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений на примере гипофосфористой кислоты [9]. В результате нам удалось получить и выделить ряд симметричных N-защищенных бис(α-аминоалкил)фосфиновых кислот с различными углеводородными радикалами R и защитными группами на атоме азота Alk (Схема 1).

В то же время, синтез N,N'-алкилиденбискарбаматов и изучение их в реакции с различными гидрофосфорильными соединениями, а также выделение их в качестве стабильных интермедиатов трехкомпонентной карбаматной версии реакции Кабачника-Филдса позволили разработать универсальную методику построения аминофосфорильной функции с сохранением защитных групп на атоме азота [6-13]. Также ранее было показано, что при обработке реакционной массы в карбаматной версии Кабачника-Филдса спиртами, были получены моноэфиры N-защищенных α-аминофосфоновых кислот [8].

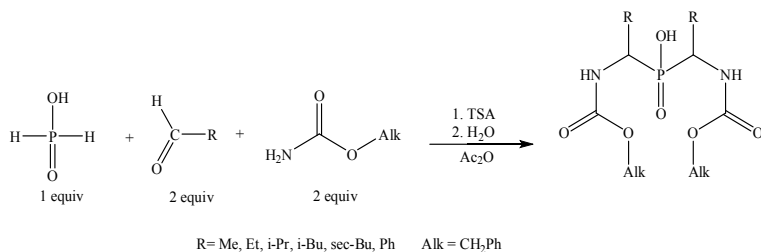


Схема 1. Схема «двойного» амидоалкилирования гипофосфористой кислоты

Таким образом, на второй стадии нашей работы была разработана методика двухкомпонентного «двойного» амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений с участием N,N'-алкилиденбискарбаматов и гипофосфористой кислоты с последующей обработкой различными спиртами (Схема 2). Предложенная методика позволила осуществить амидоалкилирование гипофосфористой кислоты с получением P- и N-защищенных бис(α-амино)фосфиновых кислот.

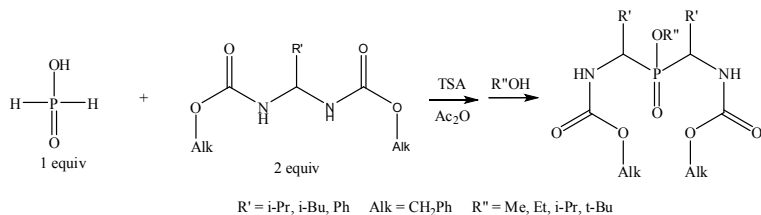


Схема 2. Получение P- и N-защищенных бис(α-амино)фосфиновых кислот

Кроме того, воспользовавшись стандартными методиками для снятия защитных групп с атомов азота и фосфора нами был получен ряд свободных бис(α-амино)фосфиновых кислот (Рисунок 2).

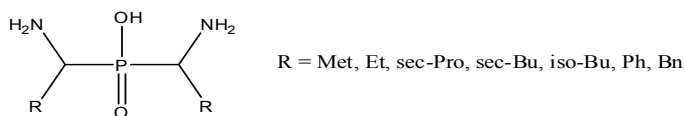


Рисунок 2. Свободные бис(α-амино)фосфиновые кислоты

Прогноз биологических активностей полученных N-СВz-защитенных, свободных бис(α -амино)фосфиновых кислот и непосредственно потенциальных фосфиновых аналогов ингибитора ВИЧ-1-протеазы (Таблица 1) осуществлялся программой PASS (“Prediction of Activity Spectra for Substances”), разработанная в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Она содержит более 250000 веществ с известной биологической активностью, включает более 3500 фармакологических эффектов и механизмов действия. Результаты прогноза биологической активности представлены в виде спектра биологической активности, включающих список активностей и вероятностей: Ра – «быть активным», Рi – «быть неактивным».

В качестве контроля выступили бензил-замещенные молекулы (R = CH₂Ph), которые были ранее синтезированы, испытаны и показали антивирусную активность. Было обнаружено, что в ряде фосфиновых аналогов ингибитора ВИЧ-1 протеазы у всех соединений присутствует вероятность проявить антивирусную активность, хотя эта вероятность чуть выше 50 %.

Таблица 1.

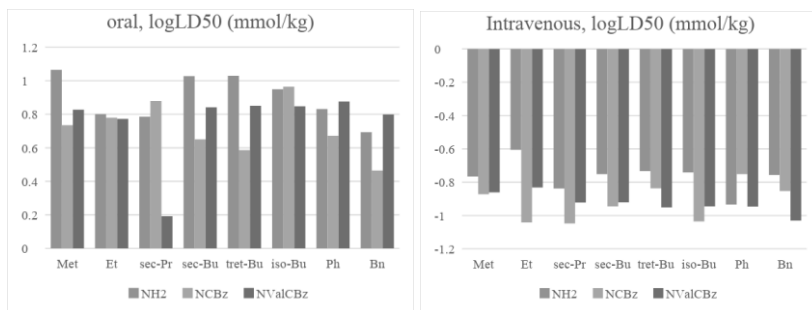
Прогноз биологических активностей полученных и планируемых соединений программой PASS

	NH2	NHCBz	NHValCBz
Met	0.407	0.426	0.547
Et	0.356	0.391	0.507
sec-Pro	0.472	0.420	0.547
sec-Bu	0.473	0.424	0.543
iso-Bu	0.362	0.393	0.511
Pn	-	0.179	0.519
Bn	0.401	0.549	0.623

Также была использована программа GUSAR (“General Unrestricted Structure-Activity Relationships”), дающая прогноз по острой токсичности для крыс (LD50 мг/кг) соединений (<http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>). QSAR модели были разработаны для порядка 10000 соединений, протестированных на крысах по четырем видам токсичности – пероральной (ПО), внутривенной (ВВ), внутрибрюшинной (ВБ) и подкожной (ПК). Для оценки острой токсичности для описания структур химических соединений в программе используются дескрипторы многоуровневых атомных

окрестностей (MNA – Multilevel Neighborhoods of Atoms) и количественных атомных окрестностей (QNA – Quantitative Neighborhoods of Atoms). В GUSAR для построения моделей используется алгоритм самосогласованной регрессии (SCR).

Так как все лекарства против ВИЧ принимаются перорально, то в качестве критерия будут рассматриваться только пероральная и внутривенная острые токсичности.



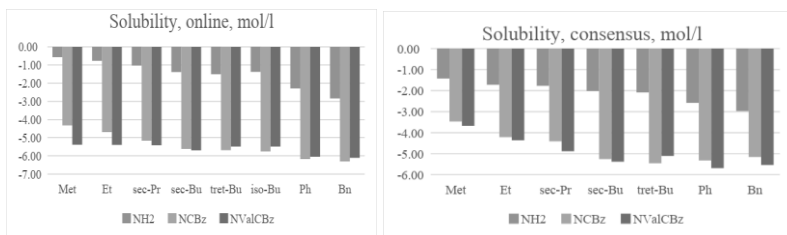
Растворимость оценивалась двумя способами:

1. ALOGPS 2.1 [VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>]. В качестве метода использовалась нейронная сеть и 75 дескрипторов (E-state indices, электротопологические индексы, характеризующие атомы и типы связей, предложенные Kier и Hall [14-16]. Для обучения были использованы 1291 молекулы. Статистические параметры модели представлены только среднеквадратичной ошибкой (RMSE=0.49).

2. Согласованная модель (consensus model) растворимости неионизированного состояния (внутренняя), основанная на физико-химических дескрипторах и среднего арифметического трёх методов (Support Vector Machine, Random Forest и Local Regression Property) [17-18]. В качестве обучения были использованы 2615 соединений.

Для каждого из методов использовались следующие параметры: SVM (12 дескрипторов, 3-блоковая кросс-валидация с 20 итерациями ($R^2=0.883$, $RMSE=0.78$)), RF (12 дескрипторов, процедура out-of-bag и строилось 500 деревьев ($R^2=0.839$, $RMSE=0.91$)), LoReP (2 дескриптора (а (молекулярная поляризуемость) и AlogP (коэффициента распределения октанол/вода методом Ghose-Crippen) три пары соседей и кросс-валидация по отдельным элементам ($R^2=0.858$, $RMSE=0.86$)). Общая статистические параметры для согласованной модели ($R^2=0.896$, $RMSE=0.86$)

Результаты растворимости приведены на диаграммах.



Таким образом, данные полученные в результате исследования фосфиновых аналогов ингибитора ВИЧ-1-протеазы согласуются с уже одобренными препаратами, ингибиторов ВИЧ-1 протеазы (Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fosamprenavir).

Список литературы:

1. Grobelny D., Wondrak E.M., Galardy R.E. and Oroszlan S. Selective phosphinate transition-state analogue inhibitors of the protease of human immunodeficiency virus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990. V. 169, I. 3, 1111-1116.
2. Budt K.-H., Peyman A., EP 0435059,1990; Budt K.-H., Knolle J., Meichsner C., Ruppert D., Stowasser B., Winkler I., Paessens A., Hansen J., EP 0428849A2 1990.
3. Erickson J., Neidhart D.J., VanDrie J., Kempf D.J., Wang X.C., Norbeck D.W., Plattner J.J., Rittenhouse J.W., Turon M., Wideburg N., Kohlbrenner W.E., Simmer R., Helfrich R., Paul D.A. and Knigge M. Design, activity, and 2.8 Å crystal structure of a C2 symmetric inhibitor complexed to HIV-1 protease // *Science*, 1990, V. 249, I. 4968, pp. 527-533.
4. Kempf, Dale J., Norbeck, Daniel W., Codacovi, LynnMarie, Wang, Xiu Chun, Kohlbrenner, William E., Wideburg, Norman E., Paul, Deborah A., Knigge, Mark F., Vasavanonda, Sudthida. Structure-based, C2 symmetric inhibitors of HIV protease // *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2687.
5. Peyman A. Budt K.-H., Spanig J., Stowasser B., Ruppert D. C2-symmetric phosphinic acid inhibitors of HIV protease // *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4549.
6. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. New opinions on the amidoalkylation of hydrophosphorylic compounds // *Tetrahedron Lett.*, V. 51, I. 19, pp. 2613-2616.
7. Винюков А.В., Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. Амидоалкилирование фосфористой кислоты // *Ж. общей химии*, 2015, 85(2), 192-195.
8. Vinyukov A.V., Dmitriev M.E., Ragulin V.V. One-pot synthesis of N-Cbz- α -aminophosphonic acids // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related elements*, 2016, V. 192. I. 4. pp. 437-441.

9. Vinyukov A.V., Borodachev A.V., Starikov A.S., Afanasyev A.V., Dmitriev M.E., Lednev B.V., Ragulin V.V. An efficient one-pot synthesis of bis(α -aminoalkyl) phosphinic acids, phosphorus-isosteric analogues of hiv protease inhibitors // *Mendeleev Com.*, 2018, T. 28(3), 295-296.
10. Dmitriev M.E., Rossinets E.A., Ragulin V.V. Amidoalkylation of hydrophosphoryl compounds // *Russian Journal of General Chemistry*, 2011, V. 81, I. 6, pp 1092-1104.
11. Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. Ацилоксипроизводные трехвалентного фосфора в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений // *Журнал Общей Химии*, 2013, 83(10), 1681-1687.
12. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. Arbuzov-type reaction of acylphosphonites and N-alkoxycarbonylimine cations generated in situ with trifluoroacetic anhydride // *Tetrahedron Lett.*, 2012, V. 53(13), pp. 1634-1636.
13. Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. Ацетали и п,п'-алкилиденбискарбаматы в синтезе п-защищенных α -аминофосфиновых кислот // *Журнал Общей Химии*, 2012, 82(11), 1919-1922.
14. Kier L.B., Hall L.H. An Electrotopological State Index for Atoms in Molecules // *Pharm. Res.* 1990, 7, 801-807.
15. Hall L.H., Kier L.B. Electrotopological State Indices for Atom Types: A Novel Combination of Electronic, Topological, and Valence State Information // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1995, 35, 1039-1045.
16. Kier L.B., Hall L.H. Molecular Structure Description: The Electrotopological State // *Academic Press: London*, 1999.
17. Raevsky O.A., Polianczyk D.E., Grigorev V.Y., Raevskaja O.E. and Dearden J.C. In silico Prediction of Aqueous Solubility: a Comparative Study of Local and Global Predictive Models // *Mol. Inf.* 2015, 34, 417-430.
18. Raevsky O.A., Grigorev V.Y., Polianczyk D.E., Raevskaja O.E. and Dearden J.C. Calculation of Aqueous Solubility of Crystalline Un-Ionized Organic Chemicals and Drugs Based on Structural Similarity and Physicochemical Descriptors // *J. Chem. Inf. Model.*, 2014, 54 (2), 683–691.

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

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

№ 2(20)
Февраль 2019 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 28.02.19. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 4,375. 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